

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

**ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE O GRAU DE MUCOSITE DA
CAVIDADE BUCAL E OS QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS
PARA O TRATAMENTO DE CRIANÇAS PORTADORAS
DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, NA
FAIXA ETÁRIA DE 01 A 15 ANOS**

CLÁUDIO JOSÉ AMANTE

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO CURSO DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SANTA CATARINA, PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO
DE MESTRE EM ODONTOLOGIA, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM
ODONTOPEDIATRIA.**

**FLORIANÓPOLIS
1995**

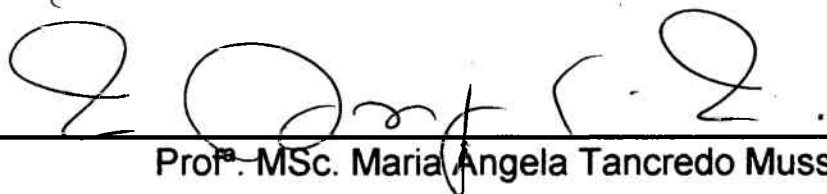
ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE "MESTRE EM ODONTOLOGIA",
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM ODONTOPEDIATRIA,
APRESENTADA PERANTE A BANCA EXAMINADORA
COMPOSTA POR:



Prof. Dr. Paulo Renato Corrêa Glavam
- Orientador -



Prof. Dr. Rogério Henrique Hildebrand da Silva



Prof. MSc. Maria Angela Tancredo Mussi



Prof. Dr. Ricardo de Sousa Vieira
- Coordenador do Curso -

**Aos meus pais *BENJAMIM* (*in
memoriam*) e *ONDINA* e filhos
DANIEL e *CAROLINA*, dedico
com carinho este trabalho**

Aos professores que orientaram meu trabalho...

Prof. Dr. PAULO RENATO CORRÊA GLAVAM, por sua dedicação, atenção e valiosa orientação...

Prof. Dr. ROGÉRIO HENRIQUE HILDEBRAND DA SILVA, por seu incentivo e participação na elaboração deste trabalho...

...o meu muito obrigado.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos professores e colegas de turma de pós-graduação, pela troca de conhecimento e amizade;

Aos meus irmãos, **LÚCIA** e **PAULO** e sobrinhos, **GUSTAVO**, **FERNANDO** e **ISABEL** por me ajudarem nesta jornada;

À colega **SILVANA MARCHIORI**, por sua amizade e inesquecível apoio;

À **ANDREA BONETTI**, meu reconhecimento por sua ajuda e sua importância neste momento em minha vida;

À Professora, Mestre e Amiga **MARIA ÂNGELA TANCREDO MUSSI**, pelo seu incentivo na minha vida acadêmica e profissional;

Ao Professor, Mestre **JOSÉ NAZARENO GIL**, pelo seu apoio neste trabalho;

Ao Prof. **SÉRGIO FERNANDO MAYERLE**, pela orientação da análise estatística;

À Professora **LIENE CAMPOS** e Bibliotecária **MAGDA CAMARGO LANGE RAMOS**, por sua disponibilidade e dedicação;

À **ANA MARIA VIEIRA FRANDOLOZO**, nossa querida secretária;

À **RENATA C. DE ANDRADA NATIVIDADE**, pela sua paciência, disponibilidade e responsabilidade na confecção gráfica deste trabalho;

Aos Médicos do Hospital Infantil Joana de Gusmão, especialmente, **DR. LINCOLN V. DE ABREU** e sua equipe, **DRA. SENEN DYBA HAUFF**, **DRA. DENISE B. DA SILVA**, **DR. ODILON MARTINS FILHO** e **DR. DANIEL FARACO**, pelo apoio e colaboração durante a parte experimental.

Minha Gratidão.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	07
LISTA DE FIGURAS.....	08
RESUMO	09
ABSTRACT	10
1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
3 PROPOSIÇÃO	40
4 MATERIAIS E MÉTODOS	42
4.1 Materiais	43
4.1.1 Amostra	43
4.1.2 Materiais, Instrumentais e Aparelhos Utilizados.....	43
4.2 Métodos.....	44
4.2.1 Exame Clínico	44
4.2.2 Grau de Mucosite.....	46
4.2.3 Análise Estatística.....	46
5 RESULTADO E DISCUSSÃO	47
6 CONCLUSÕES.....	57
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59

LISTA DE TABELAS

- 1) Distribuição absoluta e relativa dos pacientes submetidos à quimioterapia e classificados pelo grau de mucosite..... 49
- 2) Distribuição absoluta e relativa do número de pacientes, segundo os protocolos quimioterápicos utilizados no tratamento dos pacientes da amostra..... 51
- 3) Distribuição dos graus de mucosite apresentados pelos pacientes, segundo os protocolos quimioterápicos utilizados..... 53
- 4) Análise da distribuição da idade dos pacientes, segundo os graus de mucosite..... 54
- 5) Distribuição dos pacientes, segundo o sexo e o grau de mucosite..... 55
- 6) Matriz de correlação da idade, do sexo, dos protocolos quimioterápicos e dos graus de mucosite..... 56

LISTA DE FIGURAS

1) Ficha clínica utilizada.....	45
---------------------------------	----

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi o de avaliar a relação entre o grau de mucosite da cavidade bucal e os quimioterápicos utilizados para o tratamento de pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda, na faixa etária de 1 a 15 anos, bem como as possíveis relações entre o grau de mucosite e os fatores idade e sexo, em crianças atendidas no Serviço de Oncologia e Hematologia do Hospital Infantil “Joana de Gusmão”, em Florianópolis, Santa Catarina. Neste Estudo, 16 crianças portadoras desta neoplasia específica foram examinadas clinicamente no sétimo dia após terem recebido o medicamento citotóxico e os dados foram anotados numa ficha clínica individual.

O autor concluiu que os protocolos quimioterápicos causaram mucosite em 87,5% das crianças, que houve uma tendência para uma relação inversamente proporcional entre o grau de mucosite e a idade, que o fator sexo não mostrou qualquer relação com o grau de mucosite.

ABSTRACT

“STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE MUCOSITIS DEGREE OF THE ORAL CAVITY AND THE CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, WITH AGES FROM 1 TO 15”.

The purpose of this work was to evaluate the relationship between the mucositis degree of the oral cavity and the chemotherapeutic drugs used for the treatment of patients with Acute Lymphoblastic Leukemia, with ages from 1 to 15, as well as the possible relationships among the mucositis degree and the age and sex factors, in children treated at the Oncology and Hematology Service of the “Joana de Gusmão” Children Hospital, in Florianópolis, Santa Catarina. In this study, 16 children Hospital, in Florianópolis, Santa Catarina. In this study, 16 children with such neoplasia were clinically examined during the seventh day after they have received the citotoxic drug and the data were recorded in individual charts.

The author concluded that the chemotherapy caused mucositis in 87,5% of the children, that there was a tendency of a conversely proportional relationship between the mucositis degree and the age factor that the sex factor did not show any relationship with the mucositis degree.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O tratamento adequado de uma criança com câncer depende da abordagem multidisciplinar e da implementação de um planejamento terapêutico coordenado e multimodal. A intensificação da complexa terapia antineoplásica tem proporcionado excelentes perspectivas de cura. Atualmente, são usadas três modalidades principais de tratamento dos neoplasmas malignos: cirurgia e/ou radioterapia e/ou quimioterapia. Outras formas de tratamento, como a imunoterapia, ainda estão em fase experimental⁽⁴³⁾

O tratamento cirúrgico do câncer tem por objetivo a ressecção da massa tumoral, dos linfonodos e órgãos endócrinos que podem modificar a evolução da doença. A radioterapia e a quimioterapia atuam pela destruição ou inibição de células que se multiplicam rapidamente, interferindo na divisão celular. Contudo, estas duas formas terapêuticas não fazem diferença entre as células neoplásicas, que possuem alto potencial de divisão celular e as células normais, que realizam mitoses com frequência, como as da mucosa bucal e da medula óssea ^(31,43) Outro fator a considerar é que a cavidade bucal abriga um número extremamente elevado de bactérias, tornando-se a principal porta de entrada de microorganismos infecciosos no hospedeiro, com supressão da medula^(36, 43)

A frequência com que os pacientes submetidos à quimioterapia apresentam problemas bucais é afetada por diversas variáveis. Estas podem ser divididas em variáveis relacionadas com o paciente e aquelas relacionadas com a terapia. Os fatores relacionados com o paciente incluem idade, diagnóstico e o estado da cavidade bucal do paciente, antes e durante a terapia. As variáveis relacionadas com a terapia incluem o tipo da droga, a dose e a frequência do tratamento e o uso de terapia concomitante⁽⁴³⁾.

Quanto mais jovem o paciente, maior parece ser a possibilidade da quimioterapia afetar a boca. Enquanto cerca de quarenta por cento de todos os pacientes submetidos à quimioterapia apresentam efeitos colaterais na boca, este número eleva-se para mais de noventa por cento em crianças com menos de 12 anos de idade. Embora os pacientes neste grupo etário tenham tendência para tumores malignos que, por si, causam problemas bucais, também parece provável que o índice mitótico elevado das células da mucosa bucal seja um fator coadjuvante^(31,36,43).

Conforme mencionado anteriormente, o tipo de lesão maligna pode ter uma relação com o aparecimento de problemas bucais associados com a terapia. Em geral, as doenças malignas do sangue, como a leucemia e o linfoma, que já causam supressão da medula óssea, tendem a estar associadas com uma frequência elevada de complicações bucais⁽⁴³⁾.

As leucemias são doenças proliferativas de curso progressivo e irreversível do tecido hematopoético, cujas células atípicas crescem às expensas das células normais, substituindo-as, causando a falência da

medula óssea. Nada se conhece, com certeza, de etiologia desta forma de neoplasia maligna. Todavia, fatores virais genéticos e a radiação ionizante, estão correlacionadas com a sua gênese⁽³⁰⁾.

A classificação das leucemias é, em síntese, insatisfatória. Podemos classificá-las em mielóides, linfocíticas, plasmocíticas e histocíticas⁽³⁰⁾. As linfocíticas, plasmocíticas e histocíticas⁽³⁰⁾. As linfocíticas se dividem em formas celulares indiferenciadas e diferenciadas. As leucemias linfoblásticas pertencem ao grupo das leucemias linfocíticas com células indiferenciadas e são classificadas como agudas ou crônicas, conforme o grau de indiferenciação⁽³⁰⁾.

Os pacientes com má higiene bucal, doença periodontal, periapicopatia ou outro tipo de infecção odontogênica preexistente apresentam um maior risco de infecção bucal durante os períodos de mielossupressão induzida pela quimioterapia^(33,43).

Existem duas formas principais de complicações bucais da quimioterapia do câncer. Os problemas que resultam da ação direta da droga sobre os tecidos bucais são denominados de formas de estomatotoxicidade direta e as complicações bucais são denominados de formas de estomatotoxicidade indireta e as complicações bucais causadas pela alteração de outro tecido, como por exemplo a mielossupressão da medula óssea, são denominadas formas de estomatotoxicidade indireta. Na cavidade bucal as complicações da estomatotoxicidade direta são a mucosite, a xerostomia e a neurotoxicidade⁽⁴³⁾.

A mucosite é a forma mais comum de estomatotoxicidade direta. É uma condição ulcerativa e difusa da mucosa bucal não queratinizada. Geralmente surge entre o quinto e o sétimo dia após o

início da quimioterapia e tem como sintomatologia mais constante a dor intensa. Ao exame clínico encontramos áreas de eritemia e ulcerações na superfície da mucosa. Normalmente a gengiva, o dorso da língua e o palato duro não estão envolvidos. Além destes sinais, podemos encontrar áreas centrais de necrose. Dependendo das condições gerais do paciente, a mucosa bucal tende a cicatrizar em catorze dias ^(31,36,43).

A xerostomia pode estar presente como resultante da ação medicamentosa antineoplásica, como por exemplo, a adriamicina. A alteração da função secretora das glândulas salivares, clinicamente observada pela ausência ou diminuição do seu fluxo, pode intensificar os sintomas e o aumento bacteriano, bem como outros resíduos presentes na cavidade bucal ^(35,43).

A neurotoxicidade apresenta um significado especial para a Odontopediatria, pois o envolvimento dos nervos bucais pode causar odontalgias. Este problema, que afeta em torno de seis por cento dos pacientes que apresentam complicações bucais, causa desconforto e dor e é semelhante a uma pulpíte aguda e os molares inferiores são os dentes mais afetados. Ao exame radiográfico, encontramos espaçamento do ligamento periodontal em dentes com vitalidade pulpar ⁽⁴³⁾.

A infecção e a hemorragia bucal são os principais problemas da estomatotoxicidade indireta e são resultante da mielossupressão induzida pela quimioterapia. Nestes pacientes podem ocorrer infecções bucais bacterianas, fúngicas e viróticas. O diagnóstico e o tratamento precoce evitam o envolvimento sistêmico, que poderá ser fatal ^(31, 33, 36, 37, 43).

As infecções bacterianas da boca podem estar encobertas pelo estado de mielossupressão do paciente. A incapacidade do paciente em estabelecer uma reação inflamatória normal explica por que, muitas vezes, os sinais clássicos da infecção bucal são a dor, a febre e certas formas de lesão. Nesta situação o paciente relata desconforto generalizado e de intensidade variável. A febre, usualmente ultrapassa os 37,7°C e as lesões podem envolver os dentes e a mucosa⁽⁴³⁾. A infecção odontogênica é freqüentemente diagnosticada com base na presença de dor relacionada com os dentes, presença de cavitações profundas e sensibilidade dental à percussão e às mudanças de temperatura⁽⁴³⁾.

No paciente com mielossupressão, a infecção dos tecidos moles pode ocorrer em qualquer ponto da cavidade bucal. Nos pacientes com doença periodontal preexistente, a gengiva marginal, a papila gengival e a gengiva inserida são pontos de infecção e são clinicamente semelhantes à gengivite ulcerativa necrosante aguda, apresentando muita dor e gosto ruim. O período em que mais freqüentemente ocorrem estas alterações é durante os episódios de leucemia. Além da mucosa gengival, surgem nestes períodos ulcerações com infecção secundária em outras áreas da cavidade bucal⁽⁴³⁾.

A êxtase salivar e a progressão bacteriana pelo ducto é a etiologia mais provável da infecção das glândulas salivares. Clinicamente, os pacientes queixam-se de dor de início súbito. A parótida é a glândula mais envolvida e apresenta aumento de volume. Pode ocorrer a drenagem de secreções purulentas pelo ducto paróditeo^(33,43).

As infecções fúngicas, no hospedeiro com mielossupressão induzida, podem ser causadas por diversos microrganismos. Dentre eles

o mais comum é o *Candida albicans* que, apesar de estar presente e ser inofensivo em quarenta por cento da população, fazendo parte da flora normal da boca, nos pacientes leucopênicos pode causar septicemia generalizada pela disseminação hematogena^(33,43).

Das infecções virais, nos pacientes com mielossupressão induzida pela quimioterapia, a herpética recidivante é a mais comum, cuja lesão fundamental são vesículas agrupadas que se rompem rapidamente. A localização preferencial é o palato e, em muitos casos, são unilaterais. Pode haver eritema e as lesões, quando ulceradas, têm centro necrótico branco-cinzentado que pode infectar-se secundariamente. Estas infecções, em pacientes com leucemia, são mais severas que em outros pacientes submetidos à mesma quimioterapia, podendo permanecer por períodos de 4 a 30 dias^(33,43).

A trombocitopenia é um efeito colateral freqüência na quimioterapia anti-neoplásica e resulta da depressão inespecífica da medula. Para a Odontopediatria, este efeito representa clinicamente um sangramento gengival espontâneo, sangramento submucoso espontâneo e hemorragia no pós operatório. Nestes casos ocorrem alterações quantitativas e qualitativas dos trombócitos. Pacientes com doença periodontal preexistente estão mais sujeitos ao sangramento gengival espontâneo em relação aos pacientes sem doença periodontal. Este tipo de hemorragia ocorre com plaquetometria inferior a 20.000 células/mm³. A hemorragia submucosa é rara, embora o traumatismo da mucosa possa causar hematomas em pacientes com contagem plaquetária inferior a 50.000 células/mm³. Quando esta hemorragia localiza-se embaixo da língua, poderá elevá-la e obstruir a ventilação do paciente. As

hemorragias na cavidade bucal podem interferir na vida desses pacientes, impedindo-os de comer, dormir e comunicar-se⁽⁴³⁾.

Nos pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico com quimioterápicos, a mucosite é uma complicação bucal das mais freqüentes, principalmente em crianças portadoras de Leucemia Linfoblástica Aguda^(33,36,43).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

FERREIRA¹³ descreveu a leucemia como sendo uma enfermidade fatal dos órgãos hematopoéticos, que se caracterizaria por um aumento permanente e considerável da quantidade relativa dos glóbulos brancos, associados a uma diminuição das hemácias e as formas agudas, mielóides e linfóides não apresentariam tratamento eficaz.

LYNCH, SHIP²³, em seus estudos, relataram que o sangramento bucal, o aumento gengival, a ulceração e a infecção seriam complicações descritas em pacientes com leucemia e que estas mudanças, quando acometidas em pessoas com adenopatia, poderiam representar manifestações clínicas iniciais das leucemias agudas.

SHEPHERD³⁴, em seus estudos sobre as complicações bucais da leucemia, salientou que as patologias mais severas ocorreram nos pacientes portadores de leucemia aguda e nas leucemias crônicas com episódios agudos. Dentro das leucemias, a leucemia monocítica aguda produziu as mais severas complicações bucais, seguida pela milomonocitoblástica, a mieloblástica e a linfoblástica. A suscetibilidade à infecção foi a maior alteração encontrada em pacientes leucêmicos e ela

era em decorrência da produção mieloproliferativa atípica medular, imunossupressão, terapia citotóxica, má higiene bucal e pela presença dos microorganismos da placa dental e a estomatite presente era uma manifestação clínica devido à estomatotoxicidade das drogas antineoplásicas.

WHITE⁴² realizou um estudo em 34 crianças portadoras de leucemia aguda, selecionadas aleatoriamente, com a finalidade de comprovar quais as alterações bucais que poderiam servir como sinais e sintomas para o diagnóstico inicial desta patologia e concluiu que a hemorragia, a ulceração e aumento gengival não eram dados semiológicos suficientes para este diagnóstico inicial.

D'ANGIO⁹ relatou que os agentes quimioterápicos usados para o tratamento dos linfomas e das leucemias eram todos, num maior ou menor grau, mielodepressores. O methotrexate, por exemplo, possuía efeitos adversos sobre o fígado, pulmão, ossos e cérebro.

SONIS, SONIS, LIEBERMAN³⁷ relataram que as complicações bucais apresentadas nos pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico eram a infecção, o sangramento gengival, as ulcerações, as estomatites, a cárie dental e a mucosite e que estas desordens encontradas surgiram em decorrência dos efeitos tóxicos da

radioterapia e/ou quimioterapia. Relataram também que as condutas clínicas para o controle dessas alterações ocorrido na boca era empírico. Após a análise dos resultados obtidos, aproximadamente 40% dos pacientes apresentaram alguma alteração bucal durante a terapêutica, existindo uma relação entre a idade, o tipo de neoplasia, a terapia e a frequência desses achados. Também observaram que os pacientes jovens possuíam uma maior tendência a desenvolver essas desordens em relação aos pacientes com mais idade, uma vez que pacientes jovens possuíam um maior número de neoplasias que afetavam as estruturas bucais, dentre elas as leucemias e a doença de Hodgking e que o tratamento dessas patologias também apresentava efeitos tóxicos comprovados nas estruturas bucais. Além destas considerações, pesquisas realizadas em modelos animais sugeriram que a velocidade da renovação epitelial fisiológica diminuía com a idade, bem como o índice mitótico de divisão celular, tornando os pacientes jovens mais vulneráveis aos efeitos tóxicos dos quimioterápicos. Os autores encontraram alterações bucais em 66,70% dos pacientes e as mais frequentes foram a ulceração bucal, a mucosite, a infecção, a inflamação gengival não específica e as alterações neurológicas (dor e parestesia). Dos quimioterápicos utilizados, o DOXORUBICIM Hcl, a CYCLOSPHOSPHAMIDE, o VINCRIStINE e o METHOTREXATE foram os que apresentaram efeitos estomatotóxicos. Os resultados desses estudos indicaram que as complicações bucais desenvolvidas nesses pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico afetavam a qualidade de suas vidas e que a infecção bucal deveria ser diretamente controlada para não comprometer a sobrevivência deles.

LOCKHART, SONIS²² estudaram a interferência dos agentes quimioterápicos sobre as células neoplásicas que apresentaram alto índice de mitoses. Entretanto, células normais que rapidamente se proliferaram também eram afetadas, como as células da medula óssea, do epitélio intestinal e bucal. Na cavidade bucal as mais frequentes complicações eram a mucosite, a hemorragia, a dor e a infecção. Demonstraram a relação existente entre mielossupressão e eventos clínicos que a cavidade bucal manifestava sob os efeitos sistêmicos da quimioterapia. A citólise do tecido normal era uma das maiores manifestações associadas a esta forma terapêutica. Clinicamente, o efeito citotóxico da quimioterapia era manifestado por uma discreta ulceração e perda generalizada da superfície do epitélio bucal. O ciclo da renovação do epitélio da mucosa bucal humana era de aproximadamente 10 a 14 dias e os efeitos atróficos sobre o epitélio surgiram em média no 7º dia. Além disso as pessoas mais jovens apresentaram um índice mitótico mais elevado, favorecendo assim esta complicação bucal. Geralmente a mucosite precedia de 2 a 3 dias o período de mielossupressão. O Methotrexate, o Adriamicim e o Fluorouracil, foram as drogas mais comumente relacionadas com os efeitos da estomatotoxicidade.

ALLEN, GURURA, RUSSO¹, no seu tratado de pediatria, escreveram que as leucemias linfoblásticas agudas representavam 80% de todas as leucemias da infância e que os achados semiológicos

principais destas neoplasias eram: a anemia normocítica, a hemorragia, a hepatoesplenomegalia, a linfadenopatia, a leucopenia e a febre.

NACHMAN, HONIG²⁸ comentaram que a presença de febre num paciente portador de neoplasia, a neutropenia era sinal de infecção, que a resposta antibiótica freqüentemente era insuficiente e que entre os microorganismos encontrados o *Staphilococcus aureus* estava presente.

STAFFORD et al³⁹ realizaram um estudo para relacionar patologias bucais com o diagnóstico de leucemia e concluíram que os sinais de trombocitopatia e linfadenopatia eram significativos para o diagnóstico inicial desta patologia.

LASCALA, MOUSSALLI²⁰ descreveram as alterações gengivais dos pacientes portadores de leucemia. As alterações encontradas foram: uma densa infiltração de leucócitos imaturos e proliferantes e, como respopsta, o tecido gengival reagia de modo exagerado à irritação local e o aspecto clínico era muito mais severo, com sangramento gengival.

FREITAS¹⁶, no seu guia terapêutico para cirurgiões-dentistas salientou que em 20% dos casos de leucemias, a manifestação poderia ser bucal, através da hiperplasia, hemorragia e necrose gengival, além da susceptibilidade às infecções.

PETERSON, OVERHOLSER³² investigaram o aumento da morbidade associada à infecção bucal aguda nos pacientes com mielossupressão decorrente da quimioterapia. Todos os tipos de infecção bucal estudados estavam associados ao periodonto. A manifestação clínica da infecção periodontal aguda durante este período era decorrente de granulocitopenia. A infecção da mucosa bucal também foi investigada e concluíram ser um efeito adverso da quimioterapia diretamente associada com a alteração metabólica da mitose das células do epitélio.

FREITAG, MILLER¹⁵ relataram que a quimioterapia inicialmente era utilizada como paliativo nos estágios mais avançados ou disseminados do câncer. Porém, com o passar dos anos ela se tornou terapêutica eficaz para induzir remissões prolongadas ou até mesmo cura em certas neoplasias, como por exemplo nas leucemias linfoblásticas agudas de crianças, doenças de Hodgkin, carcinosarcoma, linfomas de Burkitt e do testículo. Estes resultados animadores eram decorrentes do surgimento de novas fórmulas e/ou combinação de agentes antineoplásicos e/ou em associação com outras modalidades de protocolos onde, conjuntamente, eram aplicadas técnicas cirúrgica, a

radioterapia e a imunoterapia. Entretanto, nos pacientes tratados com quimioterapia mielossupressora intensiva, a infecção era a principal causa de morbidade e mortalidade, quando as defesas do hospedeiro estavam diminuídas em virtude da imunidade celular e humoral reduzida, granulocitopenia, função defeituosa do granulócito e rompimento das barreiras epiteliais e mucosas. Neste período, a higiene bucal deveria ser mantida. Além da infecção, estes pacientes apresentaram anemia, trombocitopenia, dor e febre.

GREENBERG et al¹⁸ realizaram um estudo para determinar a relação das patologias e da flora bucais com a septicemia em pacientes com leucemia aguda. Analisaram 33 pacientes com leucemia não-linfoblástica aguda e concluíram que a flora bucal, a doença periodontal e a periocoronarite estavam relacionadas com a septicemia e que a melhoria das condições bucais antes do início do tratamento diminuíram a sua incidência.

DREIZEN et al¹² examinaram 1076 pacientes adultos portadores de leucemia e acharam em 3,6% dessa amostra, infiltração leucêmica gengival, através da biópsia; das leucemias, as mais envolvidas foram a monocítica, a mielomonocítica e a mielocítica. Já na leucemia linfoblástica aguda, os autores não fizeram referência a achados de infiltração leucêmica gengival.

SHIRA³⁵ relatou que a mielossupressão, a imunossupressão e a ação citotóxica das drogas antineoplásicas desenvolviam nos pacientes infecções fúngicas (*Candida sp*, *Aspergillus sp*), bacterianas (*bacillus* gram-negativos e *cocos* gram-positivos) e virais (*herpes simplex*). Muitas dessas infecções ocorreram em pacientes hospitalizados e eram de origem oportunista ou de natureza hospitalar. O envolvimento bucal nessas situações ocorreu devido à mucosite induzida pelas drogas antineoplásicas. A causa de morte de 75% dos pacientes com leucemia aguda, 50% dos portadores de linfomas e 50% dos acometidos de carcinoma metastático era a infecção oportunista desencadeada durante o tratamento quimioterápico.

LENARSKY²¹ relatou que o câncer era a maior causa de morte em crianças nos Estados Unidos da América do Norte. Muitos tumores apresentaram sua maior incidência em crianças com idade inferior aos cinco anos. Nesta categoria estavam incluídas a leucemia linfoblástica aguda, o tumor de Wilms, o neuroblastoma e o retinoblastoma. Na faixa etária compreendida entre 5 a 10 anos, o autor encontrou tumores do sistema nervoso central, linfomas e entre as crianças de 10 a 15 anos os tumores ósseos. Seus estudos epidemiológicos demonstraram que as neoplasias malignas na infância variavam com a idade, o sexo, a raça e a localização geográfica desses pacientes.

GORLIN, GOLDMAN¹⁷ descreveram as características clínicas e bucais das leucemias. As características clínicas eram semelhantes em todas as leucemias, tais como; começo insidioso e brusco, sintomas relacionados com anemia / trombocitopenia e infiltração leucêmica nos tecidos, diminuição da resistência orgânica, adenopatias e febre. As relacionadas com a cavidade bucal eram as hemorragias gengivais ou persistentes após as exodontias, petéquias, esquimoses, ulcerações, aumento gengival e xerostomia.

MARCONDES²⁵ escreveu que as leucemias e os linfomas eram neoplasias hematológicas e a incidência das leucemias em crianças da faixa etária de 0 a 14 anos de idade situava-se em torno de 3,25 a 3,86/100.000 e o pico de incidências ocorria entre 3 e 5 anos de idade. Já os linfomas, a faixa de idade era entre 7 a 11 anos e, em média, nove anos e a proporção de meninos para meninas era de 3:1. Salientou também que as células leucêmicas causavam falência medular e conseqüentemente o paciente passou a apresentar complicações gerais, tais como anemia, infecção e sangramento.

SONIS, FAZIO, FANG³⁶ escreveram que as doenças neoplásicas malignas representavam uma das principais causas de morbidez e mortalidade e sua freqüência não parecia estar diminuindo-no passado, o diagnóstico de câncer estava associado invariavelmente à morte. Entretanto, o surgimento de novas formas terapêuticas possibilitou

o aumento da sobrevida e até mesmo a cura destes pacientes. As principais formas terapêuticas eram a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. A cirurgia tinha por objetivo principal remover a massa tumoral e tecidos envolvidos. A radioterapia e a quimioterapia atuavam pela inibição do crescimento das células tumorais. Conseqüentemente, tanto a radioterapia como a quimioterapia produziam vários efeitos colaterais com manifestações bucais. Outro fator considerado era que a boca abrigará um número extremamente elevado de bactérias, tornando-se uma porta de entrada principal para microorganismos infecciosos no hospedeiro. A freqüência com que os pacientes submetidos à quimioterapia apresentam esses problemas eram afetados por diversas variáveis relacionadas com o paciente ou com a terapia. As variáveis relacionadas com o paciente eram a idade, o diagnóstico e o estado bucal antes e durante a terapia e os problemas bucais decorrentes da terapia eram o tipo da droga, a dose, a freqüência do tratamento e o uso de terapia concomitante. As complicações bucais nesses pacientes estavam divididas em duas formas principais. Os problemas que resultavam da ação direta da droga sobre os tecidos bucais eram denominados de formas de estomatotoxicidade indireta. A mucosite era a forma mais comum de estomatotoxicidade direta que consistia numa condição ulcerativa difusa na mucosa bucal, notada entre o 5º e o 7º dia após a administração de drogas. O sintoma mais constante era a dor intensa e os sinais clínicos o eritema e a ulceração bucal. Seu principal tratamento era a palição e tendia a cicatrizar espontaneamente em cerca de 14 dias.

MC GAW, BELCH²⁶ investigaram a respeito das complicações bucas nos pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica e concluíram que eles desenvolviam ulcerações, hemorragia e infecção em decorrência direta do efeito tóxico sobre as células do epitélio ou da mielossupressão medular a este efeito freqüentemente era inevitável.

HEIMDAHL et al¹⁹ encontraram, em levantamentos realizados, que os pacientes portadores de leucemia apresentavam como complicação bucal a xerostomia, a ulceração na mucosa e o aumento gengival após o transplante de medula óssea.

BARRETT⁴ descreveu que pacientes com leucemia aguda podiam apresentar hemorragias espontâneas nos tecidos bucofaciais, devido à trombocitopenia, aumentando o risco de colonização bacteriana disseminada, nesses pacientes neutropênicos.

DREIZEN, et al¹¹ avaliaram as complicações bucais de 1500 pacientes com leucemia aguda tratados com quimioterapia. Dos pacientes estudados, 34% apresentaram infecção bucal, 16,3% desenvolveram mucosite e 13,6% hemorragia e estas alterações eram decorrentes da citotoxicidade das drogas antineoplásicas que causaram mielossupressão e imunossupressão.

MAGUIRE, CRAFT, EVANS²⁴ estudaram os efeitos citotóxicos da terapia antineoplásica sobre o desenvolvimento da estrutura dental. Encontraram no exame radiográfico de 65% dos pacientes estudados, ausências dentais, coroas dentais pequenas e hipoplásicas e raízes com desenvolvimento anormal.

APPEL, MIGGANTZ² documentaram o caso de uma paciente onde a manifestação bucal foi o primeiro sinal de uma desordem hematológica, incluindo a inflamação gengival, hemorragia e ulceração. A paciente possuía 57 anos e durante o exame clínico intra-bucal apresentava mucosa alveolar e gengiva inserida de cor vermelho-magenta generalizada, extenso eritema da mucosa móvel. A gengiva livre apresentava-se extremamente flácida e as papilas gengivais com áreas ulceradas e purulentas. O exame radiográfico intra-bucal revelou perda óssea generalizada.

DAMM et al⁸ comentaram que os pacientes portadores de câncer apresentaram um melhor prognóstico e sobrevida em virtude da melhoria das modalidades de tratamento, contudo eles ficaram mais sujeitos a desenvolverem infecção bucal, em virtude da diminuição de suas defesas imunológicas.

WAHLIN, HOLM⁴¹ pesquisaram as mudanças da flora bucal de 20 pacientes com leucemia aguda, durante e após o período da terapia citotóxica e concluíram que o número total de microorganismos presentes nestes pacientes, achados antes da terapia citotóxica, permaneceram sem alteração durante e após este tratamento.

CALE, FREEDMAN, LUMERMAN⁷ relataram o caso de um paciente portador de leucemia promielocítica aguda, de 45 anos com evolução rápida e agressiva, cuja hemorragia bucal foi o único achado bucal sério apresentado.

DECLERCK, VINCKIER¹⁰ dividiram as complicações bucais dos pacientes portadores de leucemias em lesões bucais primárias, secundárias e terciárias. As primárias resultaram da infiltração das estruturas bucais pelas células leucêmicas; as secundárias eram as manifestações bucais da anemia, trombocitopenia e neutropenia; a forma terciária era resultante da terapia mielossupressiva e imunossupressiva. A tendência do paciente desenvolver infecções aumentou consideravelmente quando as taxas de leucometria ficaram inferiores a 1000/ μ l. O efeito citotóxico direto sobre a mucosa (manifestação bucal terciária) ocorreu devido a uma inibição metabólica do epitélio bucal, cuja atividade mitótica era semelhante a dos tumores e os agentes citotóxicos antineoplásicos causaram, seqüencialmente, atrofia e descamação do epitélio, desnudação, ulceração e estomatite generalizada. As drogas

citotóxicas que mais afetam o epitélio bucal foram a Actimycin D., o Daunorubicin e Daunomycin, o Adriamycin, o 5-Fluorouracil, o Bleomycin e o Cytosine Arabinoside.

BRENNEISE, MATTSON, COMMERS⁶ citaram que pacientes com leucemia apresentaram excessiva e anormal proliferação dos tecidos leucopoéticos, resultando em um aumento de leucócitos imaturos e não funcionais na circulação sanguínea e que este processo atípico poderia ocorrer tanto nas linhagens celulares linfocíticas, como mielocíticas. Salientou, também, que a designação aguda ou crônica da leucemia era baseada no nível de indiferenciação ou imaturidade celular que determinou o curso clínico da doença e, conseqüentemente, em virtude destas alterações neoplásicas, o paciente apresentou anemia, granulocitopenia e trombocitopenia. Embora, pudesse surgir em qualquer idade, a leucemia linfoblástica aguda era a mais presente nos pacientes menores de 15 anos e os achados bucais eram: aumento gengival, infecção, ulceração, linfadenopatia e hemorragia.

THOMPSON, THOMPSON⁴⁰ escreveram que as neoplasias eram basicamente uma desordem na diferenciação de algumas células do corpo. Ao invés de se diferenciarem e assumirem seus papéis normais, algumas células (ou possivelmente uma células original) poderiam escapar das forças que produziam a diferenciação e, ao mesmo tempo, não estar mais sujeitas às forças que normalmente controlariam a

multiplicação celular. Como resultado, as células indiferenciadas ou parcialmente diferenciadas continuaram a se dividir em uma massa de células que cresceria às expensas do tecido normal circunjacente. Como fatores etiológicos, apesar de pouco conhecidos, tínhamos: a radiação ionizante, substâncias químicas, a irritação crônica e algumas desordens genéticas. Os estudos indicaram que as mitoses das células neoplásicas eram anormais, podendo uma célula atípica dividir-se em três ou quatro células filhas ao invés de duas. O cromossomo Philadelphia era um exemplo de anomalia genética encontrada nos leucócitos de pacientes com leucemia granulocítica crônica. Era um cromossomo 22 perdido e era provavelmente um marcador específico para células leucêmicas de pessoas com este tipo de neoplasia. No Síndrome de Down, a leucemia foi reconhecida antes que se soubesse a base citogenética do síndrome. Os pacientes, nesta síndrome, eram cerca de 6% mais susceptíveis que os controles da mesma faixa de idade.

ARAUJO³ definiu as leucemias como sendo proliferações celulares atípicas dos órgãos hematopoéticos e que, na espécie humana, as radiações nucleares estavam diretamente relacionadas à gênese dessa patologia. Havia, entretanto, outras causas não relacionadas com a radiação, como por exemplo, vírus, alterações cromossomiais, substâncias químicas (benzeno, óxido de etileno...). Ainda, quanto ao fator radiação, nos japoneses expostos ao efeito radioativo das bombas atômicas de Hiroshima e Nakadaki, os primeiros relatos do surgimento de leucemia nessa população específica ocorreu 18 meses após o episódio

e o pico máximo da incidência 5 anos mais tarde. Apresentou, também, como achados patológicos, a púrpura, a linfadenopatia, a esplenomegalia e que quanto à nutrição, com a evolução dessa doença o paciente tornava-se progressivamente desnutrido.

FERRETTI et al¹⁴ relataram que a terapia radioativa e/ou a quimioterapia antineoplásica freqüentemente causavam estomatites nos pacientes portadores de câncer. A radiação e as drogas quimioterápicas inibiam o crescimento e a maturação das células do epitélio bucal, tendo como consequência o aparecimento de mucosite, infecções bacterianas, fúngicas, virais, xerostomia, cárie dental, trismo, osteorradionecrose. A mucosite e a infecção bucal eram complicações ocorridas durante o tratamento antineoplásico que podiam comprometer a sobrevida desses pacientes. Por outro lado, os cuidados rotineiros de higiene bucal eram diminuídos, em virtude dos efeitos colaterais dessa terapia, agravando mais ainda as complicações bucais. Nesse período era necessário intensificar-se os protocolos preventivos para diminuir a gravidade das alterações bucais. O trabalho avaliou a eficácia do uso do glucanato de clorexidine a 0,12% como agente profilático contra a mucosite. A amostra dessa pesquisa era composta por 35 pacientes hospitalizados submetidos a quimioterapia ou radioterapia na região da cabeça e pescoço, que bochechavam 15ml da solução de glucanato de clorexidine a 0,12% durante 30 segundos, diariamente, às 09:00, 14:00 e 21:00h. O monitoramento de cada paciente foi realizado através de exame clínico efetuado no 7º, 14º, 21º e 28º dias após o início da terapia antineoplásica

e a gravidade da mucosite foi estimada através de um índice de mucosite, cujos critérios classificatórios eram: grau 0(zero), sem alterações no epitélio bucal; grau I, com 01 ou 02 pequenas ulcerações na mucosa menores que 1 cm de diâmetro; grau II, mais que 02 pequenas ulcerações na mucosa; grau III, 02 ou mais ulcerações maiores que 01 cm de diâmetro na mucosa; grau IV, múltiplas ulcerações bucais. Para o grupo controle desse trabalho foram utilizados 35 pacientes, também portadores de neoplasias malignas, que utilizaram solução para bochecho sem glucanato de clorexidine. Os 35 pacientes que realizaram bochechos com solução de glucanato de clorexidine apresentaram um grau de severidade menor e diminuição do tempo de mucosite em relação ao grupo controle.

PETERSON et al³¹ comentaram que a diminuição do número de granulócitos decorrente da mielossupressão após o uso terapêutico de quimiotererápicos em pacientes com leucemia não linfoblástica aguda aumentou o risco de contraírem infecções agudas e que tais infecções eram a maior causa da mortalidade em pacientes com câncer. Os autores relataram que durante o período de mielossupressão ocorreu a exacerbação da doença periodontal devido à interação dos microorganismos bucais.

SONIS, TARBELL, VALACHOVIC³⁸ encontraram em seus resultados que a terapia antineoplásica frequentemente causava distúrbios no desenvolvimento das estruturas dos dentes permanentes e do esqueleto crânio facial. O grau e a sensibilidade desses defeitos dependiam da idade, do diagnóstico e do tipo de tratamento e devido à falta de especificidade, tanto dos agentes quimioterápicos como da radiação ionizante, em diferenciar células neoplásicas das células normais.

BARRETT⁵ em seus trabalhos sobre a infiltração gengival em pacientes terminais com leucemia aguda, relatou que a polpa, o periodonto e a mucosa bucal apresentaram infiltração leucêmica como em qualquer outro tecido do organismo e que o aumento gengival acompanhado de ulceração era praticamente um sinal patognomônico da leucemia aguda monocítica.

MEURMAN et al²⁷ realizaram um estudo duplo cego cruzado em 51 pacientes portadores de linfoma não-Hodgkin, nos quais dois enxaguatórios antissépticos bucais foram testados para mensurar a sua efetividade no combate aos efeitos secundários dos quimioterápicos Methotrexate e Doxorubicin. As soluções utilizadas foram o gluconato de clorexidine a 0,12% e o flúor amino estanhoso a 0,025%, duas vezes ao dia por duas semanas. Todas as soluções foram preparadas de maneira a terem a mesma cor e gosto. Os autores após o estudo concluíram que

ocorreram a redução dos índices de placa, do sangramento gengival e do número de *Streptococcus mutans salivares*.

NELSON²⁹ concluiu que a maioria dos agentes antineoplásicos disponíveis apresentaram propriedades citotóxicas para as células neoplásicas e também para as células normais. As drogas que apresentaram estomatotoxicidade foram: Bleomicina, Citosina Arabisídeo, Dactinomicina, Doxorubicina e Daunorubicina, 5-Fluorouracil, Lomostina e Carmostina, Methotrexate.

WILLIAMS, LEE⁴³ relataram que a leucemia era a neoplasia que mais afetava as crianças nos Estados Unidos da América e os meninos eram mais comumente afetados do que as meninas. Essa neoplasia era decorrente de uma proliferação anormal das células brancas sangüíneas e, se não fosse tratada, o paciente não sobreviveria. Ela não era uma simples desordem, mas um grupo de alterações patológicas dos leucócitos e sua etiologia era desconhecida. Entretanto, alguns fatores estavam relacionados com sua gênese como, por exemplo, a radiação ionizante, as viroses, as síndromes de Bloom e Louis-Barr. As leucemias eram classificadas de acordo com o padrão morfológico celular, a maturidade da célula neoplásica e a velocidade do surgimento dos sinais e sintomas. Os problemas iniciais apresentados pelas crianças eram em decorrência dos efeitos causados pela infiltração das células neoplásicas no tecido, a trombocitopenia, a leucopenia e a

anemia e esses efeitos manifestavam-se na cavidade bucal através da mucosa pálida, úlceras, petéquias, sangramento gengival, hiperplasia gengival e destruição do osso alveolar, dor na mucosa gengival, nos maxilares e pulpites. Além dessas alterações bucais, durante períodos de indução quimioterápica os pacientes poderiam apresentar severos problemas, incluindo a mucosite, ulcerações, xerostomia, candidoses, infecções bacterianas e virais.

3 PROPOSIÇÃO

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente trabalho foi o de avaliar a relação entre o grau de mucosite da cavidade bucal e os quimioterápicos utilizados para o tratamento dos pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda, na faixa etária de 0 a 15 anos, bem como as possíveis relações entre o grau de mucosite e os fatores idade e sexo das crianças.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 Amostra

Os dados da presente pesquisa foram obtidos através do exame clínico de 16 crianças, com idades entre 1 e 15 anos, portadoras de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), submetidas a tratamento quimioterápico no Serviço de Oncologia e Hematologia do Hospital infantil “Joana de Gusmão”, em Florianópolis, Santa Catarina, no período de 3 de outubro a 3 de novembro de 1995.

As crianças incluídas na pesquisa foram as que compareceram para exame nos dias agendados, ou seja, no sétimo dia após terem sido submetidas à administração das drogas quimioterápicas.

4.1.2 Materiais, Instrumentais e Aparelhos Utilizados

- Luvas de látex descartável e estéril
- espátulas de madeira estéril
- 01 pacote contendo gase estéril
- 01 guardanapo
- cadeira, equipo e refletor odontológico
- lápis
- borracha

4.2 Métodos

4.2.1 Exame Clínico

Os dados da presente pesquisa foram obtidos através de exames clínicos realizados pelo autor no sétimo dia após as crianças terem sido submetidas à droga citotóxica. Os pacientes foram sentados confortavelmente na cadeira odontológica e, com a ajuda da iluminação do refletor foi realizado o exame clínico. Quando necessário, devido à pouca idade das crianças, as mães auxiliaram o examinador, sentando na cadeira odontológica com a criança no colo. Em alguns pacientes, este exame clínico foi realizado na unidade de internação, devido à complexidade do estado geral do paciente. O exame clínico foi executado com o auxílio da espátula de madeira para afastar as estruturas bucais, seguindo uma rotina estabelecida, para que nenhuma parte anatômica de interesse para a pesquisa deixasse de ser examinada. A seqüência utilizada foi: lábio inferior, lábio superior, mucosa jugal direita, mucosa jugal esquerda, região retro molar direita, região retro molar esquerda, língua, assoalho bucal, palato duro e mole, istmo da fauce, mucosa gengival superior e mucosa gengival inferior. Em alguns casos, o examinador utilizou compressa de gase para realizar o exame em virtude da mucosite. Foram incluídas no estudo todas as crianças que se enquadravam nos objetivos propostos, excetuando-se as que não compareciam no sétimo dia após a administração dos quimioterápicos. Os dados de identificação e de diagnóstico, bem como as drogas administradas durante o tratamento e o grau de mucosite eram anotados em uma ficha clínica especialmente elaborada para este fim (Fig. 1).

FIGURA 1 - Ficha clínica utilizada. Florianópolis, 1995.

Protocolo Nº: _____

A) Dados de Identificação:

1. Nome: _____
2. Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____
3. Sexo: Mas. () Fem. ()
4. Endereço: _____
Bairro: _____
Cidade: _____
5. Local de Nascimento: _____ UF: _____
6. Nome do Pai: _____
Profissão: _____
7. Nome da Mãe: _____
Profissão: _____

B) Dados:

1. Diagnóstico _____
2. Quimioterápicos utilizados:

ÍNDICE DE MUCOSITE

GRAU	SINAIS	()
0	Sem ulcerações	()
1	1 ou 2 ulcerações pequenas < 1,0 em diâmetro	()
2	2 ou mais ulcerações pequenas < 1,0 em diâmetro	()
3	2 ou mais ulcerações maiores > 1,0 em diâmetro	()
4	Múltiplas ulcerações da mucosa	()

4.2.2 Grau de Mucosite

Os critérios utilizados para determinar o grau de mucosite foram propostos por FERRETTI et al.¹⁴ que, através das manifestações clínicas, dividiram a mucosite em 05 escores:

Grau 0 - sem ulcerações

Grau I - 01 a 02 ulcerações pequenas < 01 cm de diâmetro

Grau II - mais que 02 ulcerações pequenas < 01 cm de diâmetro

Grau III - 02 ou mais ulcerações pequenas > 01 cm de diâmetro

Grau IV - múltiplas ulcerações na mucosa

4.2.3 Análise Estatística

Os resultados deste trabalho serão apresentados em forma tabular, com valores absolutos e relativos. Para estudar a confiabilidade dos dados obtidos, os valores foram testados estatisticamente através da Matriz de Correlação, que avalia a correlação existente entre as diversas variáveis relacionadas a diversos escores. Nestetrabalho a confiabilidade máxima foi estabelecida em uma unidade (1) e a mínima em cinco décimos (0,5).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na TABELA 1 os pacientes foram distribuídos conforme o grau de mucosite desenvolvido no sétimo dia após a quimioterapia. Foi observado que 87,50% da amostra apresentaram algum grau de mucosite e 12,50% dela não desenvolveram. Dos pacientes que apresentaram esta manifestação bucal, 18,75% desenvolveram grau I de mucosite, 18,75% grau II, 25,00% grau III, 25,00% grau IV de mucosite.

Este resultado é concordante com os autores pesquisados, que relataram que a mucosite era uma complicação bucal decorrente da citotoxicidade dos quimioterápicos utilizados. LOCKHART, SONIS²² relataram o efeito citotóxico da quimioterapia e a manifestação atrófica sobre o epitélio surgia em média no 7º dia. SONIS, FAZIO, LESLIE³⁶ concluíram também que a mucosite era a mais comum da estomatotoxicidade direta dos quimioterápicos, clinicamente observada por uma condição ulcerativa difusa, notada entre o 5º e o 7º dia após a administração da droga.

TABELA 1 - Distribuição absoluta e relativa dos pacientes submetidos à quimioterapia e classificados pelo grau de mucosite.
Florianópolis, 1995.

Grau de Mucosite*	Número de pacientes	
	(N)	%
0	02	12,50
I	03	18,75
II	03	18,75
III	04	25,00
IV	04	25,00
	16	100,00

Nota: * A classificação referente ao grau de mucosite foi obtida através do critério adotado por FERRETTI et al¹⁴, onde os escores são:

- Grau 0 - sem ulceração
- Grau I - 01 ou 02 ulcerações pequenas
< 01 cm de diâmetro
- Grau II - mais que 02 ulcerações pequenas
< 01 cm de diâmetro
- Grau III - 02 ou mais ulcerações pequenas
> 01 cm de diâmetro
- Grau IV - múltiplas ulcerações na mucosa

Na TABELA 2, os pacientes foram distribuídos segundo o protocolo quimioterápico. O protocolo A, composto pelos quimioterápicos Oncovin (vincristina), Methotrexate e Mercaptine (mercaptopurina), foi administrado a 43,75% da amostra; o protocolo B, formado pelos quimioterápicos Oncovin (vincristina), Methotrexate e Aracytin (citarabina),

foi aplicado a 31,25% das crianças e o protocolo C, constituído pelos quimioterápicos, Oncovin (vincristina), Aracytin (citarabina) e Elspar (Lasparginase), para 25% dos pacientes.

Estudos posteriores realizados por LOCKHART, SONIS²² relataram que os agentes quimioterápicos usados no tratamento das neoplasias apresentavam interferência na mitose das células do epitélio bucal e as drogas mais comumente relacionadas com esses efeitos eram o Methotrexate, o Adriamicina e o Fluorouracil. SONIS, FAZIO, FANG³⁶ relacionaram a mucosite com as drogas administradas e citaram a Bleomicina, a Dactomicina, a Adriamicina, a Mitramicina, o Sulfato de Vimblastina (mesmo grupo farmacológico da Vincristina), o Hidroxiureia, a Procarbazina. DECLERCK, VINCKIER¹⁰ citaram nas suas pesquisas que o Actimicin D, o Daunorubicin, o Daunomycin, Adriamycin, 5-Fluorouracil, Bleomicin e Citosine, Arabinosina (mesmo grupo farmacológico do Aracytin) eram as drogas citotóxicas que mais afetaram o epitélio bucal. Em nossos estudos, também foi observada a administração de pelo menos duas drogas com efeitos citotóxicos indesejados sobre o epitélio bucal. Outro fator representado nesta tabela é que as drogas utilizadas no protocolo B foram citadas pelos autores pesquisadores como sendo atotóxicas.

TABELA 2 - Distribuição absoluta e relativa do número de pacientes, segundo os Protocolos* quimioterápicos utilizados no tratamento dos pacientes da amostra. Florianópolis, 1995.

Protocolos	Número de pacientes	
	(n)	%
A	7	43,75
B	5	31,25
C	4	25,00
TOTAL	16	100,00

Nota: * Protocolo A: Oncovin, Methotrexate, Mercaptine
 Protocolo B: Oncavin, Methotrexate, Aracytin
 Protocolo C: Oncavin, Aracytin, Elspar

Na TABELA 3 são apresentados os graus de mucosite encontrados no 7º dia após a administração da droga citotóxica e distribuídos pelos protocolos quimioterápicos utilizados. O protocolo A foi aplicado para 43,75% dos pacientes e os resultados obtidos foram: 12,50% dos pacientes com grau de mucosite 0 (zero), 06,25% dos pacientes com grau I, 06,25% dos pacientes com grau II, 12,50% com grau III e 06,25% dos pacientes com grau IV. O protocolo B, instituído a 31,25% das crianças, desenvolveu em 06,25% delas o grau de mucosite I, 06,25% grau III e 18,75% grau IV. No protocolo C, aplicado a 25,00% dos pacientes, foram observados 06,25% das crianças com grau I, 12,50% com grau II e 06,25% com grau III de mucosite.

Os resultados encontrados nesta tabela revelam que o protocolo A, produziu na amostra, desde pacientes com grau de mucosite 0 (zero) ou ausência de sinal clínico, até extensas ulcerações bucais enquadradas no

grau IV. O protocolo B, quando comparado com os demais protocolos, foi o que apresentou pacientes com as maiores complicações bucais (mucosite grau III e IV). Já o protocolo C não apresentou pacientes com os graus extremos (mucosite grau 0 e IV).

Ao revermos a literatura, encontramos autores apresentando resultados semelhantes aos nossos. FREITAG, MILLER¹⁵ em seus estudos concluíram que o surgimento de novas fórmulas terapêuticas e/ou combinação de agentes antineoplásicos contribuíram para induzir remissões prolongadas ou até mesmo a cura. Entretanto, os efeitos adversos destes novos medicamentos causaram rompimento das barreiras epiteliais e mucosas, como foi detectado no protocolo B, onde a associação de 3 fármacos, os mesmos relatados por WILLIAN, LEE⁴³, produziram nos pacientes graus de mucosite mais elevados.

TABELA 3 - Distribuição dos graus de mucosite apresentados pelos pacientes, segundo os protocolos quimioterápicos. Florianópolis, 1995.

Proto Colo*	grau de mucosite dos pacientes										TOTAL	
	0		I		II		III		IV			
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
A	2	12,50	1	6,25	1	6,25	2	12,50	1	6,25	7	43,75
B	-	-	1	6,25	-	-	1	6,25	3	18,75	5	31,25
C	-	-	1	6,25	2	12,50	1	6,25	-	-	4	25,00
TOTAL	2	12,50	3	18,75	3	18,75	4	25,00	4	25,00	16	100,00

Nota: * Protocolo A: Oncovin, Methotrexate, Mercaptine
 Protocolo B: Oncovin, Methotrexate, Aracytin
 Protocolo C: Oncovin, Aracytin, Elspar

Na TABELA 4 os pacientes foram distribuídos pela idade e os graus de mucosite. Após analisada a distribuição da amostra, notamos uma tendência de surgimento dos episódios de mucosites nos pacientes com menores idades, principalmente abaixo dos 07 anos (75% dos casos). Estes resultados estão também em concordância com a literatura pesquisada onde LOCKHART, SONIS²², SONIS, SONIS, LIBERMAN³⁷, SONIS, TARBELL, VALACHOVIC³⁸ escreveram que o grau das complicações bucais decorrente da quimioterapia também dependia da idade.

TABELA 4 - Análise da distribuição da idade dos pacientes segundo os graus de mucosite. Florianópolis, 1995.

Grau de Mucosite	Idade dos pacientes															Total n°
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
0	-	-	-	-	-	-	-	-	6,25	-	-	-	-	-	6,25	12,50
I	-	-	6,25	-	-	6,25	-	-	-	-	-	6,25	-	-	-	18,75
II	6,25	12,50	6,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25,00
III	-	6,25	-	-	6,25	-	-	-	-	-	-	-	6,25	-	-	18,75
IV	-	-	-	12,50	-	6,25	6,25	-	-	-	-	-	-	-	-	25,00
TOTAL	6,25	18,75	12,50	12,50	6,25	12,50	6,25	-	6,25	-	-	6,35	6,25	-	6,25	100

Na TABELA 5 os pacientes foram agrupados pelo fator sexo e distribuídos pelo grau de mucosite. Dos pacientes analisados, 56,25% deles pertenciam ao sexo masculino e 43,75% ao sexo feminino. Na literatura revisada não encontramos nenhum dado relevante correlacionando a mucosite com o sexo dos pacientes. Nossa amostragem também não demonstrou expressividade do fator sexo para o desenvolvimento de tal ulceração.

TABELA 5 - Distribuição dos pacientes, segundo o sexo e o grau de mucosite.
Florianópolis, 1995.

Grau de Mucosite	número de pacientes					
	Masculino		Feminino		Total	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
0	-	-	02	12,50	02	12,50
I	02	12,50	01	06,25	03	18,75
II	03	18,75	-	-	03	18,75
III	02	12,50	02	12,50	04	25,00
IV	02	12,50	02	12,50	04	25,00
Total	09	56,25	07	43,75	16	100,00

Na TABELA 6 os dados foram distribuídos e analisados pela Matriz de Correlação. Em relação aos protocolos quimioterápicos utilizados, o protocolo B apresentou uma tendência a ser citotóxico, obtendo resultado numérico de 0,4411, aproximando-se do valor mínimo aceito (0,5), a partir do qual a confiabilidade seria provada. Quanto a idade do paciente, observa-se uma tendência inversa (embora sem comprovação estatística), da idade ser fator participativo no surgimento da mucosite, ou seja, quanto menor a idade maior o grau. Nossos resultados, contudo, não demonstraram que o fator sexo pudesse ser um fator relevante para o desenvolvimento da mucosite.

TABELA 6 - Matriz de Correlação da idade, do sexo, dos protocolos quimioterápicos e dos graus de mucosite. Florianópolis, 1995.

	Idade	Masc.	Fem.	A	B	C	GMU
Idade	1.0000						
Masc.	-0.1783	1.0000					
Fem.	0.1783	-1.0000	1.0000				
A	0.5425	-0.2381	0.2381	1.0000			
B	-0.2395	-0.2208	0.2208	-0.5946	1.0000		
C	-0.3651	0.5092	-0.5092	-0.5092	-0.3892	1.0000	
GMU*	-0.3926	0.1103	-0.1103	-0.2961	0.4411	-0.1330	1.0000

A = protocolo A

B = protocolo B

C = protocolo C

*GMU = grau de mucosite

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Em função dos resultados apresentados e discutidos neste estudo, concluímos que:

- 6.1 os protocolos quimioterápicos pesquisados neste estudo produziram mucosite em 87,5% dos casos, sendo o protocolo B o que apresentou uma maior tendência para o desenvolvimento da mucosite;
- 6.2 a idade demonstrou ser fator participativo no desenvolvimento da mucosite, apresentando uma tendência inversamente proporcional aos escores do grau de mucosite;
- 6.3 o fator sexo não demonstrou qualquer influência no desenvolvimento da mucosite.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ALLEN, J.E., GURURA, U.J., RUSSO, R.M. Pediatria em Prática. Diagnóstico - conduta - Tratamento. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 1980. 390 p.
02. APPEL, B.N., MIGGANTZ, R.J. Acute nonlymphocytic leukemia, monocytic variant. J. Periodontology, Chicago. v.59, n.7, p.464-468, Dec., 1978.
03. ARAUJO, R. Compêndio de Patologia da Nutrição. Belém: ABEV, 1990. 350 p.
04. BARRETT, A.P. Leukemia all infiltration of the gingival. J.Periodontal, Chicago. v.57, n.9, p.579-581, sept., 1986.
05. BARRETT, A.P. Dexamethasone as an adjunct in oropharyngeal obstruction in a patient with leukemia. Oral Surg., St. Louis. v.70, n.6, p.741-743, Dec., 1990.
06. BRENNEISE, V., MATTSON, J.S., COMMERS, R. Acute myelomonocytic leukemia with oral manifestations: report of case. JADA, Chicago. v.117, n.07, p.835-837, Dec., 1988.
07. CALE, A.E., FREEDMAN, P.D., LUMERMAN, H. Acute promyelocytic leukemia appearing as spontaneous oral hemorrhage: report of case. JADA, Chicago. v.116, n.2, p.671-672, May, 1988.
08. DAMM, D.D., NEVILLE, B.W., GEISSLER, R.H., et al. Dentinal candidiasis in cancer patients. Oral Surg., St.Louis. v.65, n.1, p.56-60, Jan., 1988.
09. D'ANGIO, G.J. Complications of treatment encountered in lymphomaleukemia long-term survivors. Câncer, New York. v.42, n.2, p.1015-1025, Aug., 1978.
10. DECLERCK, D., VINCKIER, F. Oral complications of leukemia. Quintessense, Berlin. v.19, n.8, p.575, Aug., 1988.
11. DREIZEN, S., MC CREDIE, K.B., BODEY, G.P. et al. Quantitation analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. Oral Surg., St.Louis. v.62, n.6, p.650-653, Dec., 1986.
12. DREIZEN, S., MC CREDIE, K.B., KEATING, M.J., et al. Malignant gingival and skin "infiltrates in adult leukemia." Oral Surg., St.Louis. v.55, n.6, p.572-579, June., 1983.
13. FERREIRA, R.G. Patologia e formulário odonto-estomatológico. Rio de Janeiro: Editora Científica, 1955. 315 p.

14. FERRETTI, G.A., RAYBOULD, T.P., BROWN, A.T. et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy - and radiotherapy - induced stomatitis: A randomized double-blind trial. Oral Surg., St.Louis. v.69, n.3, p.331-338, Mar., 1990.
15. FREITAG, J.J., MILLER, L.W. Manual de terapêutica clínica. 23 ed., Rio de Janeiro: Medsi, 1982. 380 p.
16. FREITAS, J.R. Terapêutica Odontológica. 5 ed., São Paulo: Artes Médicas, 1981. 329 p.
17. GORLIN, R.J., GOLDMAN, H.M. Patologia Oral. Barcelona: Salvat Editores, 1984.
18. GREENBERG, M.S. COHEN, S.G., MEKITRICK, J.C. et al. The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. Oral Surg., St. Louis. v.53, n.1, p.32-36, Jan., 1982.
19. HEIMDAHL, A., JOHNSON, G., DANIELSON, B., et al. Oral complications of patients with leukemia and severe aplastic anemia: oral. Oral Surg., St. Louis. v.60, n.5, p.498-504, Nov., 1985.
20. LASCALA, N.T., MOUSSALLI, N.H. Periodontia Clínica. São Paulo: Artes Médicas, 1981.
21. LENARSKY, C. Etiology of childhood malignancy. In: LANZKOWSKY, P. Pediatric Oncology. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983. 496 p.
22. LOCKHART, P.B., SONIS, S.T. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. Oral Surg., St. Louis. v.48, n.1, p.21-28, July, 1979.
23. LYNCH, M.A., SHIP, I.I. Initial oral manifestations of leukemia. J. Am. Dent. Assoc., Chicago. v.75, n.55, p.932-940, Oct., 1967.
24. MAGUIRE, A., CRAFT, A.W., EVANS, R.G.B. The long-term effects of treatment disease. Cancer, New York. v.60, n.10, p.2570-2575, Nov., 1987.
25. MARCONDES, E. Pediatria básica. 7 ed. São Paulo: Sarvier, 1985. 155 p.
26. MC GAW, W.T., BELCH, A. Oral complications of acute leukemia: prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. Oral Surg., St. Louis. v.60, n.3, p.275-279, Sept., 1985.

27. MEURMAN, J.H., LAINE, P., MORTOMAA, H., et al. Effect of antiseptic mouthwashes on some clinical and microbiological findings in the mouths of lymphoma patients receiving cytostatic drugs. J.Clin.Period., Copenhagen. v.18, n.8, p.587-591, Sep., 1991.
28. NACHMAN, J.B., HONIG, G.R. Fever and neutropenia in children with neoplastic disease. An analysis of 158 episodes. Cancer, New York. v.45, n.2, p.407-12, Jan., 1980.
29. NELSON, J.A. Agents quimioterápicos antineoplásicos. In: GOTTLIEB, R., PINKEL, D. Manual de oncologia pediátrica. Rio de Janeiro: Medsi, 1991.
30. OLIVEIRA, H.P. Hematologia clínica. 3 ed., Rio de Janeiro: 1995. 609 p.
31. PETERSON, D.E., MINAH, G.E., REYNOLDS, M.A. et al. Effects of granulocytopenia on oral microbial relationships in patients with acute leukemia. Oral Surg., St. Louis.,v.70, n.6, p.720-743, Dec., 1990.
32. PETERSON, D.E., OVERHOLSER, C.D. Increased morbidity associated with oral infection in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Oral Surg., st.louis. v.51, n.4, p.390-393, Apr., 1981.
33. PETRILLI, A.S., LUISI, F., BARROS, K.V., et al. Febre e neutropenia em pacientes com câncer: tratamento ambulatorial. J.Ped., Rio de Janeiro, v.69, n.4, p.213-220, jul/ag., 1993.
34. SHEPHERD, J.P. The management of the oral complications of leukemia. Oral Surg., St.Louis. v.45, n.4, p.543-548, Apr., 1978.
35. SHIRA, R.B. Chemotherapy - associated oral infections in adults with solid tumors. Oral Surg., St. Louis. v.55, n.2, p.113-120, Feb., 1983.
36. SONIS, S.T., FAZIO, R.C., FANG, L. Medicina Oral. Rio de Janeiro: Interamericana, 1985.
37. SONIS, S.T., SONIS, A.L., LIEBERMAN, A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. J.Am.Dent.Assoc. Chicago. v.97, n.3, p.468-472.
38. SONIS, A.L., TARBELL, N., VALACHOVIC, R.W. Deuto facial in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. Cancer, New York. v.66, n.12, p.2645-2652, Dec., 1990.
39. STAFFORD, R., SONIS, S., LOCKHART, P. et al. Oral pathosis as diagnostic indicators in leukemia. Oral Surg., St. Louis. v.50, n.2, p.134-139, Aug., 1980.

40. THOMPSON, J.S., THOMPSON, M.W. Genética médica. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1988. 381 p.
41. WAHLIN, Y.B., HOLM, A.K. Changes in the oral microflora in patients with acute leukemia and related disorders during the period of induction therapy. Oral Surg., St. Louis. v.65, n.4, p.411-417, Apr., 1988.
42. WHITE, G.E. Oral manifestations of leukemia in children. Oral Surg., St. Louis. v.29, n.3, p.420-427, Mar., 1970.
43. WILLIAMS, M.C., LEE, G.T.R. Childhood leukemia and dental consideration. J. Clin. Pedia. Dent., Boston. v.15, n.3, p.160-163, spring, 1991.