

SEQÜELAS BUCAIS EM CRIANÇAS SUBMETIDAS À TERAPIA ANTINEOPLÁSICA: CAUSAS E DEFINIÇÃO DO PAPEL DO CIRURGIÃO DENTISTA

ORAL SEQUELAE IN CHILDREN SUBMITTED TO THE
ANTINEOPLASTIC THERAPY: CAUSES AND DEFINITION
OF THE DENTAL SURGEON'S ROLE

Daniela Goursand¹
Carolina Marques Borges²
Karla Magalhães Alves³
Alfa Maria do Nascimento³
Raquel Reis Winter³
Laura Helena Pereira Machado Martins⁴
Patrícia Maria Pereira de Araújo Zarzar⁴
Saul Martins de Paiva⁴

RESUMO

Crianças imunossuprimidas, dentre elas as portadoras de câncer, requerem um acompanhamento odontológico integrado ao atendimento médico. Isso porque são portadoras de inúmeras condições bucais que surgem em decorrência da terapia antineoplásica. O objetivo do trabalho foi fazer uma revisão bibliográfica sobre as alterações bucais mais freqüentes em crianças com câncer e suas possíveis causas, além de definir o papel do cirurgião dentista nesse processo. As seqüelas bucais mais freqüentes decorrentes do câncer em crianças são: xerostomia, mucosite, candidíase, cárie; todas decorrentes da radioterapia e/ou quimioterapia. A presença de um cirurgião dentista na equipe multidisciplinar que atende esses pacientes é de grande auxílio na prevenção e no controle das seqüelas bucais.

Descritores: saúde bucal, criança, câncer

INTRODUÇÃO

Muitas vezes, a cárie, bem como outras alterações bucais estão relacionadas a quadros de imunossupressão. A imunossupressão decorre de algumas doenças como aids, câncer, distúrbios cardíacos e pacientes transplantados. Além de apresentar baixa resistência imunológica, essas crianças apresentam também manifestações bucais que não são sinais clínicos característicos das doenças e sim, conseqüências do tratamento estabelecido^{1,7,8,15,16}.

As neoplasias que atingem as crianças mais freqüentemente são as leucemias, os tumores do sistema nervoso central, os tumores de ossos e partes moles, linfomas, tumores renais e neuroblastoma¹. A quimioterapia intensiva

¹Aluna do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, nível Mestrado, Área de Concentração Odontopediatria pela UFMG.

²Aluna do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, nível Mestrado, Área de Concentração Saúde Pública pela UFSC.

³Alunas do Curso de Aperfeiçoamento em Odontopediatria da UFMG.

⁴Professores Adjuntos do Departamento de Odontopediatria e Ortodontia da UFMG.

associada ou não a radioterapia é o tratamento adotado na maioria dos casos. Em casos severos, utiliza-se o procedimento cirúrgico em combinação com os procedimentos anteriormente citados². O tratamento do câncer geralmente leva a certas complicações bucais tais como mucosites, sangramentos gengivais, xerostomia, candidíase, perda do paladar, trismo, entre outros, além de levar a efeitos colaterais sistêmicos (leucopenia, anemia e plaquetopenia). Por isso, a participação de um cirurgião dentista na equipe que atende essas crianças é essencial, a fim de minimizar as seqüelas bucais decorrentes do tratamento.

Em um estudo com 33 crianças com diagnóstico de leucemia, realizado em São José dos Campos, concluiu-se que, após o início da terapêutica antineoplásica, houve aumento na prevalência de várias alterações bucais, em especial, ulcerações, candidíase, sangramento gengival e xerostomia⁶. No estudo realizado com 47 pacientes submetidos a transplante de medula óssea em Estocolmo¹², tanto a quimioterapia, como a radioterapia, levaram a alterações na odontogênese, hipoplasia de esmalte, paralisação no desenvolvimento do órgão dentário, não-formação de dentes, microdontias e alterações na rizogênese, efeitos esses que são mais acentuados quando se encontraram associadas às duas formas terapêuticas⁷.

A prevalência de cárie em crianças com câncer quando comparada à prevalência em crianças saudáveis é controversa^{3,4,5}. Em um estudo realizado na Finlândia com 90 crianças, comparou-se as crianças tratadas para leucemia em terapia de manutenção por aproximadamente 3 anos com um grupo controle saudável. Todas as crianças eram atendidas anualmente nos centros de saúde do país. O resultado obtido foi que a cárie era mais prevalente no primeiro grupo⁴. Porém, como esse grupo possuía maior índice de cárie antes do diagnóstico confirmado de leucemia, o resultado pode ser questionado. Em Istambul foram avaliadas 61 crianças, sendo que 41 estavam em terapia de manutenção da leucemia. As crianças foram divididas em quatro grupos, sendo um grupo controle sem a doença (20 crianças) e três grupos de acordo com a terapia utilizada. Não houve diferença estatisticamente significativa na experiência de cárie entre os três grupos de crianças com leucemia e o grupo controle⁵. Acredita-se que a cárie não é resultado direto da estrutura sadia afetada pela radiação, mas sim, um resultado indireto e secundário da hipofunção das glândulas salivares e de higiene bucal precária¹¹. A multidisciplinaridade do tratamento oncológico, incluindo a presença do cirurgião dentista, é a principal força para

a obtenção de resultados terapêuticos satisfatórios para esses pacientes⁶.

Este estudo tem por objetivo fazer uma revisão de literatura para verificar as manifestações bucais de crianças com câncer, suas possíveis causas e definir o papel do cirurgião dentista dentro da equipe multidisciplinar.

Câncer

O câncer é uma doença que acomete milhares de pessoas no mundo e independe de idade, sexo e raça⁷. A leucemia linfoblástica aguda é a neoplasia maligna que mais afeta crianças⁵. Leucemias são doenças hematológicas neoplásicas malignas que resultam da proliferação desregulada de um clone de células hematopoiéticas da medula óssea com alterações na maturação de apoptose celular. O clone alterado multiplica-se mais que as células normais, substituindo-as em todas as áreas da medula e em locais extramedulares⁶. Um dos principais recursos utilizados no tratamento oncológico infantil é a quimioterapia isolada ou associada à cirurgia e à radioterapia. A função principal das terapias antineoplásicas é a destruição das células malignas, preferencialmente quando estão na fase de mitose. Entretanto, certas células normais, como as da mucosa bucal e gastrintestinal, medula e pele, também apresentam grau de atividade mitótica semelhante e, são especialmente propensas a manifestar os efeitos secundários dos agentes neoplásico^{1,8,14}.

A quimioterapia pode ser classificada, de acordo com suas finalidades, em quatro tipos:

- Curativa: usada para controlar o tumor;
- Coadjuvante: em combinação com a cirurgia, para reduzir a incidência de metástases à distância;
- Prévia: complementar à cirurgia e/ou à radioterapia, com a finalidade de obter uma redução parcial do tumor;
- Paliativa: sem finalidade curativa, objetiva-se melhorar a qualidade da sobrevida dos pacientes¹⁵.

A quimioterapia causa uma imunossupressão sistêmica com severa depressão da medula óssea¹⁴.

A radioterapia atua na destruição da água intracelular e na ruptura das cadeias de DNA por meio de radiações ionizantes. O Gray (Gy) é a unidade de dose absorvida (1 Gy = 100 rad). Alterações moderadas necessitam de uma dose de radiação de 40-50 Gy e as severas de 50-60. O tecido mole suporta uma dose até 4 Gy e o tecido ósseo até 30 Gy. Essas doses causam alterações odontológicas em 90 a 100% dos casos. Em doses que variam de 20-40 Gy, pode ocorrer a formação

de dentes com coroa e raízes curtas, hipocalcificação, curvatura anormal da raiz, amelogênese e dentinogênese imperfeita⁷.

Complicações bucais do tratamento quimioterápico e radioterápico em crianças

O tratamento do câncer geralmente induz a certas complicações bucais^{15,16,17,18}, independente se o paciente é adulto ou criança. A prevenção de doenças bucais em crianças e adolescentes, sob o ponto de vista oncológico é importante, visto que as lesões bucais decorrentes desse tratamento agravam consideravelmente a condição clínica e o risco de infecção⁶.

O quadro de leucopenia, anemia e plaquetopenia levam, conseqüentemente, à imunodepressão, o que aumenta a possibilidade dos pacientes adquirirem infecções agudas secundárias e oportunistas^{1,6}. Os efeitos das terapias antineoplásicas podem ser reversíveis (quimioterapia) ou progressivos e irreversíveis (radioterapia) e dependem de fatores do próprio paciente, tempo de tratamento, volume do tratamento, dose de distribuição e o uso concomitante com outras terapias⁸.

Mucosite

Ocorre de 5 a 7 dias após a terapia, devido a um efeito direto sobre a mucosa bucal, principalmente quando drogas como o 5-fluorouracil e metotrexato são usadas. Além disso, a xerostomia e a baixa contagem de neutrófilos podem estar associados^{14,17}. A ocorrência relatada na literatura é de 50 a 54% em crianças submetidas à terapia de câncer¹⁶. Apresenta-se como uma alteração na textura e coloração da mucosa, devido à atrofia do epitélio, que pode apresentar-se como sintoma de dor leve a grave, dependendo do grau de perda tecidual e agressão de patógenos. Essa alteração pode progredir para a descamação celular, resultando em úlceras sintomáticas⁶, dificuldade na fala e alimentação, não havendo tempo para a devida reparação celular¹. Enumeram-se quatro fases da mucosite, que são:

- Fase inflamatória ou vascular: é a fase inicial, ocorrendo 24 a 36 horas após a quimio e/ou radioterapia. Há um aumento da vascularização das células e tecidos epiteliais devido à presença de citocinas como a interleucina 1 e o fator de necrose tumoral;
- Fase epitelial: ocorre 4 a 5 dias depois, havendo uma redução da renovação celular e ocasionando danos aos tecidos, atrofia e ulceração;
- Fase ulcerativa: ocorre após 1 semana de administração dos fármacos. As endotoxinas progridem o dano tecidual e bactérias oportunistas, vírus e fungos podem proliferar;

- Fase de cicatrização: começa de 2 a 3 semanas, quando as células mucosas e leucócitos começam a ser renovadas. A cicatrização se completa se não houver desnutrição e infecções oportunistas associadas^{11,16}.

O tratamento é variado, incluindo o uso de enxaguatórios bucais (podendo ser de solução salina, bicarbonato, água, clorexidina e peróxido de hidrogênio diluído), fármacos protetores do epitélio (hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio), anestésicos tópicos, analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos sistêmicos, porém apresentando resultados apenas paliativos¹⁵.

Candidíase

A candidíase é representada por placas brancas elevadas na mucosa bucal, língua e palato, causada pelo fungo *Cândida albicans*⁸. As crianças, geralmente, não apresentam queixas associadas. Pode ser resultante dos efeitos agressivos da quimioterapia ou radioterapia. A candidíase é comum em crianças em tratamento contra o câncer, particularmente em períodos de imunossupressão e neutropenia, decorrente de antibióticos de amplo espectro, antineoplásicos, higiene bucal inadequada, má nutrição e condição física debilitada^{6,16}. A candidíase pode ser tratada por meio de medicamentos tópicos e/ou sistêmicos. O medicamento tópico mais comumente usado é a nistatina e sua ação depende diretamente do tempo de contato com os tecidos. O uso sistêmico de fluconazol também tem se mostrado efetivo na terapia antifúngica. Porém, quando se compara à eficácia do fármaco tópico e sistêmico, não é encontrada diferença significativa¹⁷.

Sangramento gengival

O sangramento espontâneo ou por escovação traumática ocorre devido ao quadro de plaquetopenia¹. Encontra-se mais comumente associado à quimioterapia, sendo a severidade dependente do grau de trombocitopenia e imunossupressão⁶. A higiene bucal nestes casos torna-se de fundamental importância pois, quando inadequada ou ausente, o sangramento gengival é exacerbado, o que viabiliza a severidade do quadro⁶.

Xerostomia

Transitória durante a quimioterapia (sendo revertida em 48 horas)^{7,16} ou grave, progressiva ou permanente nos

casos de radioterapia (podendo haver a reversão de 4 a 12 meses após a terapia)^{7,16}. Apresenta-se como um dos efeitos mais freqüentes da irradiação de cabeça e pescoço. Causada devido a modificações nas glândulas salivares, provocando alterações qualitativas e quantitativas no fluxo salivar (ela se torna mais viscosa, com alta proporção de material orgânico e com mudanças da coloração, de transparente para amarelada) por indução à fibrose pela radioterapia, degeneração gordurosa, degeneração acinar e necrose das glândulas salivares^{14,16}. Essa modificação acidifica o pH, e há uma mudança da flora bacteriana de gram-positiva para gram-negativa¹⁶. Há relação direta entre a dose da irradiação e a extensão das modificações glandulares⁸. A xerostomia em tratamentos anti-neoplásicos induz à perda do paladar e apetite e causam alguns transtornos como náuseas, vômitos e sintomatologia dolorosa. Esses fatores em conjunto predisõem os pacientes a adotarem hábitos alimentares cariogênicos¹⁰. Com isso, o quadro de hipofunção ou perda permanente do fluxo salivar pode resultar em uma rápida progressão da cárie, doença periodontal, candidíase, disgeusia e deficiência nutricional¹¹. O tratamento proposto para a xerostomia tem sido o uso de salivas artificiais com carboximetilcelulose, estimulação da saliva remanescente, meticulosa higiene bucal e aplicação tópica de flúor. O tratamento mais recente para a xerostomia é a pilocarpina. Ela é um agente colinérgico parassimpatomimético que está sendo usada para estimular o fluxo salivar¹⁶. O acompanhamento odontológico é de suma importância para que se minimize o risco de aparecimento de cárie e erosão dental decorrentes da diminuição do fluxo salivar.

Disgeusia

A alteração do paladar é resultado do efeito direto da radiação nos corpúsculos gustativos e de alterações de saliva, com redução de 50% na percepção de amargos e ácidos. De caráter transitório, a recuperação do paladar parcial ou total ocorre entre dois e doze meses após a radioterapia⁸. Isso pode ser corrigido com uma suplementação de zinco¹⁷.

Osteorradionecrose

A Osteorradionecrose (ORN) é um defeito de cicatrização da ferida induzida pela radiação e apresenta uma seqüência patológica específica. A irradiação do tecido pode causar um ambiente hipovascularizado, hipocelular e hipóxico¹¹. A ORN pode ser acompanhada por dor severa, trismo, exposição óssea e fratura

patológica⁸. Um trauma subsequente à área irradiada (colapso induzido ou espontâneo) pode causar uma ferida que não cicatriza¹¹. Independentemente da fisiopatologia da doença, deve-se estabelecer que procedimentos cruentos como exodontias ou cirurgias periodontais estão contra-indicados, podendo ser fatores iniciantes da decomposição tecidual e ORN⁸. A ORN pode ser minimizada pela administração de oxigênio hiperbárico, já que ele melhora a oxigenação tecidual, aumenta síntese de colágeno e estimula a angiogênese¹¹.

Trismo muscular

É a limitação da abertura de boca como resultado de edema, destruição celular e fibrose do tecido muscular induzida pela radiação, o que dificulta a manutenção correta de higiene bucal do paciente. O grau de restrição depende da dose de radiação, localização do tumor e da distribuição da radiação⁸. O tratamento instituído deve incluir exercícios que estimulem a abertura e fechamento da boca, concomitante com calor úmido antes e após os exercícios, além de administração de medicação antiinflamatória e relaxantes musculares¹¹.

Cárie dentária

O aumento da desmineralização e de organismos acidofílicos (*Streptococcus mutans*) combinada a uma dieta mais cariogênica (fluxo salivar reduzido e perda do paladar que induzem o paciente a adotar uma dieta mais macia e doce) podem resultar numa rápida destruição dentária. Desta maneira, a cárie não é um resultado direto da estrutura dentária sadia afetada pela radiação ou quimioterapia, mas sim um resultado direto e secundário da hipofunção das glândulas salivares, mudanças na dieta e na microflora bucal e de uma precária higiene bucal^{11,14}. O dentista deve incentivar o compromisso do paciente com o uso de fluoretos tópicos, restrições dietéticas e visitas regulares. O uso de antimicrobianos pode ajudar a eliminar a infecção e o paciente deve voltar dentro de 03 meses para manutenção periódica¹¹. Em um estudo realizado em Istambul com 41 crianças leucêmicas, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as crianças em terapia e as 20 crianças pertencentes ao grupo controle⁵. Verifica-se que, tanto a quimioterapia, como a radioterapia, causam seqüelas bucais durante o tratamento oncológico, porém elas estão associadas aos hábitos alimentares e de higiene inadequados. Em se tratando de pacientes infantis, os efeitos locais tardios, devido às terapias antineoplásicas, levam a alteração na odontogênese (hipoplasia de esmalte, parada no

desenvolvimento do órgão dentário, anodontia, microdontias) e rizogênese. Tais efeitos são mais acentuados quando combinadas as duas terapias^{1,7}.

Papel do cirurgião dentista

O cuidado com a saúde bucal de crianças envolve vários setores como a família, a sociedade, as políticas governamentais e também o cirurgião dentista. Agindo em conjunto, esses setores buscam a promoção de saúde. Atualmente, além das crianças saudáveis, existem crianças com doenças sistêmicas como o câncer. Além de apresentar baixa resistência imunológica, essas crianças apresentam também manifestações bucais como cárie, gengivite, xerostomia, mucosite, herpes, candidíase, entre outras. O odontopediatra tem papel importante no diagnóstico de tais manifestações bucais e deve acompanhar o tratamento hospitalar desses menores, propiciando a eles uma boa qualidade de vida^{6,8,15,16}, visto que as lesões bucais decorrentes desse tratamento agravam consideravelmente a condição clínica e o risco de infecção⁶.

Estudos indicam que um grande número de pais e responsáveis por crianças em tratamento oncológico obtiveram pouco ou nenhum esclarecimento sobre as alterações bucais ocorridas durante o tratamento antineoplásico de seus menores^{6,13}. A presença do cirurgião dentista na equipe oncológica pode diminuir a morbidade e mortalidade relacionadas a essas complicações, orientar e estabelecer um controle de higiene mais freqüente e intenso o que contribuirá para a diminuição dos índices de mucosites, cárie, dentre outros. Isso pode ser observado no estudo de Precioso *et al.*¹, que mostrou redução no quadro de mucosite em pacientes submetidos à terapia antineoplásica após intervenção odontológica. Fica evidente, portanto, a importância da presença do dentista no acompanhamento e cuidado oferecido a essas crianças. Ressalta-se também que os cuidados odontológicos desses pacientes devem ser extensivos antes, durante e depois da terapia antineoplásica, já que algumas complicações bucais como, por exemplo, a osteorradição e o trismo têm risco de recidiva¹⁵.

A multidisciplinaridade do tratamento oncológico é muito importante para obtenção de resultados terapêuticos satisfatórios, já que facilita a comunicação entre os oncologistas, dentistas, pacientes e famílias^{1,15}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As seqüelas bucais como mucosite, cárie, candidíase, xerostomia dentre outras decorrentes do tratamento do câncer em crianças influenciam negativamente a aceitação do tratamento pelos menores. Essas alterações estão relacionadas ao hábito alimentar cariogênico, à pobre higienização bucal, ao uso de fármacos e à radiação. A fim de minimizar esses efeitos, a equipe que atende esses menores deve contar com a presença do cirurgião dentista para um acompanhamento e monitoramento da condição bucal. Dessa forma, a realização de um protocolo de cuidados odontológicos antes, durante e após o tratamento do câncer é muito importante para propiciar uma melhor qualidade de vida a essas crianças.

ABSTRACT

Immune-suppressed children, such as cancer patients, require dental accompaniment that is integrated with medical care, as numerous oral conditions emerge as a result of the antineoplastic therapy. The aim of the present study was to carry out a bibliographic review on the most frequent oral alterations among children with cancer and on the possible causes for these alterations, as well as to define the dental surgeon's role in this process. The most frequent oral sequelae due to cancer in children are xerostomia, mucositis, candidiasis and caries, all resulting from radiotherapy and/or chemotherapy. The participation of a dental surgeon, along with a multi-discipline team that treats these patients, is of great importance in the prevention and control of oral sequelae.

Key words: oral health, children, cancer

REFERÊNCIAS

1. Precioso VC, Esteves ARF, Souza AM, Dib LL . Complicações orais na quimioterapia em oncologia pediátrica: o papel da odontologia preventiva. Acta Oncol Bras 1994; 14: 147-152.
2. Lucas VS, Beighton D, Roberts GJ, Challacombe SJ. Changes in the oral streptococcal flora of children undergoing allogeneic bone marrow transplantation. J Infect 1997; 35: 135-141.
3. Fleming P, Kinirons MJ. Study of the dental health of children in remission from acute lymphoblastic leukaemia in Northen. Community Dent Oral Epidemiol 1993; 21: 309-312.
4. Pajari U, Ollila P, Lanning M. Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is relates to the therapy used. ASDC J Dent Child 1995, 62: 349-352.
5. Sepet E, Aytepe Z, Ozerkan AG, Yalman N, Guven Y, Anak S, Devecioglu O, Agaoglu L, Gedikoglu G. Acute lymphoblastic leukemia: dental health of children in maintenance therapy. J Clin Pediatr Dent 1998; 22: 257-260.
6. Santos VI, Anbinder AL, Cavalcante ASR. Leucemia no paciente pediátrico: atuação odontológica. Cienc Odontol Bras 2003; 6: 49-57.
7. Minicucci EM, Dib LL, Curi MM, Shinohara EH, Sênedá LM. Seqüelas odontológicas do tratamento rádio e quimioterápico em crianças. Rev Paul Pediatr 1994; 12: 258-263.

8. Caielli C, Martha PM, Dib LL. Seqüelas orais da radioterapia: atuação da odontologia na prevenção e tratamento. *Rev Bras Cancerol* 1995; 41: 231-241.
9. Dens F, Boogaerts M, Boute P, Declerck D, Demuyneck H, Vinckier F. Caries-related salivary microorganisms and salivary flow rate in bone marrow recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 38-43.
10. Dahllöf G, Modéer T, Bolme P, Ringdén O, Heimdahl A. Oral health in children treated with bone marrow transplantation: a one-year follow-up. *ASDC J Dent Child* 1988; 55:196-200.
11. Harrison JS, Dale RA, Haveman CW, Redding SW. Oral complications in radiation therapy. *Gen Dent* 2003; 51: 552-560.
12. Heimdahl A, Johson G, Danielsson KH, Lönnqvist B, Sundelin P, Ringden O. Oral conditions of patients with leukemia and severe aplastic anemia: follow-up 1 year after bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 498-504.
13. Clarkson JE, Eden OB. Dental health in children with cancer. *Arch Dis Child* 1998; 78: 560-561.
14. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 207-225.
15. Caribé-Gomes F, Chimenos-Küstner E, López-López J, Finestres-Zubeldia F, Guix-Melcior B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral* 2003; 8: 178-187.
16. Belfield PM, Dwyer AA. Oral complications of childhood cancer and its treatment: current best practice. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1035-1041.
17. Wiseman M. The treatment of oral problems in the palliative patient. *J Can Dent Assoc* 2006; 72: 453-458.
18. Barker GJ, Epstein JB, Williams KB, Raber-Durlacher JE. Current practice and knowledge of oral care for cancer patients: a survey of supportive health care providers. *Support Care Cancer* 2005; 13:32-41.