

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE ODONTOLOGIA

**Alan Teófilo Rodrigues
Mateus Gustavo de Melo Carvalho**

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS NA LEUCEMIA: REVISÃO DE
LITERATURA**

SÃO JOÃO DEL REI, MAIO, 2021

Alan Teófilo Rodrigues
Mateus Gustavo de Melo Carvalho

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS NA LEUCEMIA: REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Odontologia do
Centro Universitário Presidente
Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof^a. MSc. Martinelle Ferreira da Rocha Taranto

Coorientador: Prof. Dr. Breno Cherfên Peixoto

SÃO JOÃO DEL REI, MAIO, 2021

Alan Teófilo Rodrigues
Mateus Gustavo de Melo Carvalho

MANIFESTAÇÕES BUCAIS NA LEUCEMIA: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca Examinadora para
obtenção do Grau de Cirurgião-Dentista,
no Curso de Odontologia do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 29 de maio de 2021.

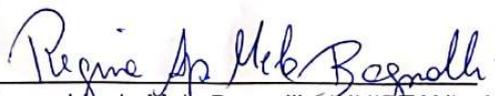
BANCA EXAMINADORA



Prof^a. MSc. Martinelle Ferreira da Rocha Taranto – Mestre em Biotecnologia -
(UNIPTAN) – Orientador



Prof. Dr. Breno Cherfên Peixoto - (UNIPTAN) – Coorientador



Prof^a. MSc. Regina Aparecida de Melo Bagnolli - (UNIPTAN) - Membro da banca
avaliadora

RESUMO

Introdução: A leucemia é uma neoplasia do sistema linfático cujo sítio primário ocorre em medula óssea, com alterações malignas em células-tronco hematopoiéticas linfóides e mielóides, podendo gerar sinais e sintomas bucais que podem sugerir seu diagnóstico precoce. Por outro lado, indivíduos acometidos pela leucemia podem também apresentar complicações bucais em decorrência do tratamento onco-hematológico preconizado. Os cirurgiões dentistas possuem importante papel no diagnóstico e tratamento de lesões orais caracterizadas como manifestações primárias da leucemia. O tratamento endodôntico também pode ser considerado fator que afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes com leucemia, por impedir o estabelecimento de infecções secundárias. **Objetivos:** Demonstrar a importância do Cirurgião Dentista no diagnóstico de pacientes acometidos pela leucemia, apresentando a influência direta do tratamento odontológico na qualidade de vida de pacientes com leucemia. **Metodologia:** Foi realizada revisão de literatura, no período entre janeiro e maio de 2021. As buscas foram feitas em sites científicos como: SciELO, *Scopus* e foram utilizadas palavras chaves selecionadas pelo operador Bireme. **Resultados e discussão:** Foram selecionados 17 trabalhos baseados nos critérios pré-estabelecidos, sendo 6 utilizados, dos quais todos na língua inglesa. Com o déficit imunológico presente nos pacientes com leucemia observou-se maior fragilidade sistêmica desses indivíduos, tornando-os mais suscetíveis ao aumento gengival associado ao sangramento, além de ulceração e infecções secundárias. A negligência dos tratamentos dessas patologias pode gerar consequências graves aos pacientes inclusive levar o mesmo ao óbito. **Conclusão:** Com o tratamento oncológico, os pacientes podem apresentar inúmeras complicações bucais provenientes de infecções, desse modo alguns tratamentos específicos odontológicos podem impedir o estabelecimento de infecções secundárias. Sendo assim necessária a presença do Cirurgião-Dentista nas equipes multidisciplinares, a fim de proporcionar maior qualidade de vida durante o período de tratamento dos pacientes com leucemia.

Palavras-Chave: Leucemia. Manifestações bucais. Úlceras orais. Diagnóstico precoce. Detecção precoce de câncer.

ABSTRACT

Introduction: Leukemia is a neoplasm of the lymphatic system whose site occurs in the bone marrow, with malignant changes in lymphoid and myeloid hematopoietic stem cells, which can generate oral signs and symptoms that may suggest its early diagnosis. On the other hand, they are accompanied by leukemia and may also present oral complications as a result of the recommended onco-hematological treatment. Dental surgeons play an important role in the diagnosis and treatment of oral lesions characterized as primary manifestations of leukemia. Endodontic treatment can also be considered a factor that directly affects the quality of life of patients with leukemia, as it prevents the onset of secondary infections. **Objectives:** To demonstrate the importance of the Dental Surgeon in the diagnosis of patients affected by leukemia, which directly influences dental treatment on the quality of life of patients with leukemia. **Methodology:** A literature review was carried out between January and May 2021. Searches were made on scientific sites such as: SciELO, Scopus and keywords were selected by the operator Bireme. **Results and discussion:** 17 papers were selected based on predefined criteria, 6 of which were used, all of which were in the English language. With the immune deficit present in patients with leukemia, greater systemic fragility was observed, making them more susceptible to gingival enlargement associated with bleeding, in addition to ulceration and secondary diseases. Neglecting to treat these pathologies can have serious consequences for patients, including leading them to death. **Conclusion:** With cancer treatment, patients can present oral complications from diseases, so some specific dental treatments can prevent the establishment of secondary infections. Therefore, the presence of the Dental Surgeon in multidisciplinary teams is necessary, in order to provide greater quality of life during the treatment period for patients with leukemia.

Keywords: Leukemia. Oral manifestations. Diagnosis. Oral ulcers. Early Diagnosis. Early Detection of Cancer

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 METODOLOGIA.....	12
3 RESULTADOSE DISCUSSÃO	13
4 CONCLUSÃO.....	17
REFERÊNCIAS	18

1 INTRODUÇÃO

Leucemia é definida como um grupo de doenças malignas, que se manifestam de formas complexas e diferentes entre si. Caracterizam-se pela produção de altas quantidades de leucócitos de forma progressiva, que surgem no sangue em formas imaturas. Afeta aproximadamente 13 em 100 mil pessoas todos os anos, sendo o tipo linfocítico crônico o mais comum, atingindo principalmente idosos (NEVILLE, 2004). Na leucemia, ocorre um crescimento desordenado e independente de leucócitos, sendo que estes perdem suas funções, com frequência levando o paciente ao óbito.

De acordo com Silva *et al.* (2006), um terço de todos os cânceres infantis são representados pela leucemia, sendo que desses, 75% dos pacientes sofrem de leucemia linfoblástica aguda, que pode ter sua origem das células B ou TA's causas dessa patologia são desconhecidas e incertas, embora seja associada à exposição à radiação, lesões químicas, anomalias cromossômicas e infecções virais, podendo ainda ser causada pela combinação de fatores ambientais e genéticos (DEAN *et al.* 2003).

Os sintomas que geralmente são observados primeiro na leucemia ocorrem na boca (WECKX *et al.*, 1990), sendo nas fases mais agudas da doença se mostram mais comuns, e mais frequentes na leucemia monocítica (SHAFER *et al.*, 1987). Manifestações clínicas dessa doença podem ocorrer em todos os órgãos e tecidos irrigados e nutridos pela corrente sanguínea. As alterações da patologia comprometem o sistema hematopoiético, ocasionando sintomas e sinais no organismo do paciente tais como cansaço e dispneia, fadiga. Além de alterações na cavidade oral como petéquias aumento gengival, ulceração, equimose, sangramentos espontâneos, eritema multiforme, pênfigo vulgar, mucosite, hemorragias, lúpus eritematoso, líquen plano e hiperplasia (BODDU *et al.*, 2017).

Já em 1977, Segelman & Doku descreveram complicações bucais decorrentes da leucemia, as classificando em três: primárias, secundárias e terciárias. As lesões primárias se resultam da infiltração de células leucêmicas nos tecidos bucais, ocasionando principalmente a hiperplasia gengival e gengivite. As secundárias estão ligadas à trombocitopenia e à granulocitopenia, que geram uma tendência maior ao sangramento gengival e a uma maior suscetibilidade às infecções, como candidíase

e herpes simples. As complicações terciárias são consequências da forma de terapia adotada para o tratamento do paciente e são caracterizadas pela descamação da mucosa bucal e ulcerações dolorosas, podendo ser apresentadas de forma generalizada, e xerostomia.

Para ser possível melhor entendimento da etiopatogenia da leucemia é necessário explicar o hemograma. O sangue é composto por plasma e células em suspensão. O plasma é constituído por água onde estão hormônios, proteínas, vitaminas, minerais e anticorpos. As células são plaquetas, glóbulos vermelhos, e glóbulos brancos se dividindo em linfócitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos e monócitos. Os glóbulos vermelhos são os responsáveis por quase 50% do volume do sangue e são constituídos por uma proteína, a hemoglobina, que tem como função a captação de oxigênio nos pulmões, levando-o aos tecidos. As plaquetas têm a função de controlar as hemorragias (MILLER; GONÇALVES, 1995).

Ainda de acordo com Miller e Gonçalves (1995), várias células compõem os glóbulos brancos: neutrófilos e monócitos (fagócitos); linfócitos que apresentam como principal função a produção de imunidade, presentes em sua maior parte no baço e nos gânglios e também em um número menor no sangue periférico e existem três tipos: a) os linfócitos T, B; b) os Natural Killer (NK); c) eosinófilos e basófilos (atuam principalmente nas respostas alérgicas).

Os autores ainda trazem a informação de que a medula óssea é um tecido esponjoso onde há a produção das células sanguíneas, no processo de hematopoese. Um número de células indiferenciadas, chamadas células-tronco hematopoiéticas, são responsáveis por produzir o sangue na medula óssea, transformando-se em todas as células do sangue, através do processo de diferenciação. A seguir, as células diferenciadas atingem a circulação sanguínea, a fim de exercer suas funções. Na leucemia, esse processo não é realizado de forma completa, de forma que células imaturas passam a circular no sangue (MILLER; GONÇALVES, 1995).

O presente trabalho teve por objetivo estimar a importância do médico odontologista no diagnóstico de pacientes acometidos pela leucemia, por meio de revisão da literatura, visando apresentar a notoriedade dos diagnósticos precoces da leucemia feita pelo Cirurgião Dentista. Além disso, tem como focos específicos compreender as úlceras gengivais associadas aos pacientes com leucemia, comparar a influência direta do tratamento odontológico na qualidade de vida de pacientes com leucemia, e descrever resultados de tratamento endodôntico em pacientes com

leucemia.

2 METODOLOGIA

A elaboração desse estudo se deu através de buscas bibliográficas em sites, sem a limitação de período de publicação, com artigos em língua inglesa utilizando as palavras chaves “Leucemia”, “Manifestações bucais”, “diagnostico” e “ulceras orais” buscadas no operador Bireme decs, por se tratar de um assunto que não apresenta um vasto referencial bibliográfico.

As buscas foram realizadas em *sites* científicos, sendo eles: Periódicos Capes disponível em www.periodicos.capes.gov.br, Bireme (Biblioteca Virtual em Saúde, um serviço especializado da Organização Pan-Americana de Saúde), *Brazilian Dental Science* também foi utilizada com fonte de pesquisa através do endereço eletrônico ojs.ict.unesp.br/index.php/cob. Foram usados ainda a base de dados do Instituto Nacional do Câncer, SciELO e Speeldisponíveis nos endereços eletrônicos <https://www.inca.gov.br/publicacoes>, www.scielo.br, www.spell.org.br respectivamente.

Desse modo, foram utilizados os materiais citados, procurando colecionar as teorias de importantes autores especializados quanto ao tema aqui proposto. Por meio da análise descritiva dos dados, foi possível estabelecer os assuntos para nortear a discussão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos selecionados para esse trabalho foram escolhidos levando em consideração à sua estrutura e metodologia. Nas bases mencionadas foram encontrados aproximadamente 17 artigos, e os utilizados nesta revisão de literatura foram 6.

Das complicações orais decorrentes da leucemia, as lesões primárias que ocorrem na gengiva são descritas pelo aumento da papila interdental e da gengiva marginal. A gengiva fica frágil, tende a sangrar com maior facilidade e podem ocorrer infecções secundárias. É possível que o paciente apresente gengivite, além de ulceração de mucosa no palato, assoalho oral e língua, hiperplasia gengival, hemorragia e petéquias (DREIZEN *et al.*, 1986; NEVILLE, 2004, SHAFER *et al.*, 1987). Há ainda descrito a presença de anemia e deficiência no processo de cicatrização (hemorragias).

De acordo com Neville (2004) em pacientes que apresentam essa patologia, existem pontos de sangramento na língua, lábios, assoalho oral e gengiva. Além disso, a ulceração de mucosa oral é comum em decorrência da redução da capacidade do hospedeiro em lutar contra a flora microbiana normal, facilitando assim a manifestação da infecção de mucosa gengival, resultando em infecções causadas por fungos e gengivites, ou o surgimento de manifestações do Herpes simples, que mostra maior preferência por mucosa queratinizada (DECLERCK e VINCKIER, 1988; FREITAS e CONSOLARO, 1990; NEVILLE, 2004). No decorrer do agravamento da doença, pode haver a necrose tecidual e o surgimento de grande quantidade de úlceras. Caso os pacientes apresentem problemas de sangramento, podem ser necessárias transfusões com plaquetas (NEVILLE, 2004).

Além de todos os males provenientes da patologia, o tratamento também tende a causar condições orais desfavoráveis. A quimioterapia pode provocar complicações diretas na mucosa oral, que podem variar de acordo com as drogas utilizadas no processo de tratamento e com o estado do paciente. No caso da imunossupressão severa, as drogas quimioterápicas são capazes de apresentar toxicidade medular, o que faz com que o paciente fique passível a estados que podem levar à morbidade e mortalidade (MCGUIRE *et al.*, 1993). Dependendo da abordagem terapêutica e das condições gerais do paciente, é possível que a mucosa oral cicatrize em média em duas semanas, sem a necessidade de qualquer tratamento específico (DECLERCK e

VINCKIER, 1988; SONIS *et al.*, 1985, SONIS, 2004; SONIS *et al.*; 1978; WILLIAMS e LEE, 1991).

Diante do exposto, o Cirurgião-Dentista tem um papel de grande importância no diagnóstico das leucemias, em especial quando este distúrbio apresenta manifestações na boca, pois o profissional tem a capacidade de buscar possíveis causas e orientar ao paciente caso acredite se tratar de patologias além da sua formação. Além disso, cabe ainda o acompanhamento dos pacientes no decorrer de seus tratamentos, com medidas profiláticas das suas condições de saúde bucal (HOU G-Let *al.*1997).

Associação de úlceras gengivais no tratamento da Leucemia

Podemos citar o aumento gengival associado ao sangramento e ulceração, que são manifestações consideradas mais comuns e de rápido desenvolvimento com envolvimento leucêmico. A hiperplasia gengival ocorre de maneira mais frequente na leucemia mieloide aguda, pois o tecido gengival é uma área de influxo de células mieloides e contém vênulas pós-capilares especializadas na retirada dessas células para os tecidos nos locais de gengivite ou periodontite. De acordo com Gowdaet *al.* (2013), a hiperplasia gengival é normalmente relacionada aos subtipos de leucemia. Cerca de 66,7% dos casos de leucemia monocítica aguda apresentam este tipo de hiperplasia. Já na leucemia mielomonocítica aguda ocorre prevalência de 18,5%, e na leucemia mielocítica aguda a hiperplasia gengival está presente em 3,7% dos casos.

Alterações morfológicas, a aparência cianótica e descamação ocorrem devido à hiperplasia reativa com infiltração leucêmica densa no tecido conjuntivo, e até mesmo por compressão da vasculatura local gerando isquemia. Diante dos fatos citados acima, nós conseguimos defender a fundamental importância do cirurgião dentista no diagnóstico precoce de LMA. Gowdaet *al.* (2013), demonstraram que os CDs foram responsáveis por 33% dos diagnósticos de leucemia mielomonocítica aguda, e 25% dos diagnósticos de leucemia mielóide aguda. Portanto, o profissional de saúde bucal deve estar sempre atento aos sinais e sintomas que podem levar ao diagnóstico precoce e encaminhamento imediato para o tratamento oncológico específico.

Importância do tratamento endodôntico em pacientes com leucemia

A leucemia afeta o sistema imunológico dos pacientes de maneira direta, e a ocorrência de processos infecciosos oportunistas está diretamente relacionada à resposta imunológica do paciente e ao grau de imunossupressão. De acordo com Diniz *et al.* (2017), cerca de 80% dos pacientes que realizaram tratamento oncológico por transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) apresentaram pelo menos um episódio de infecção, e 40% das mortes em indivíduos transplantados ocorrem devido às suas complicações. Aproximadamente 55% das infecções pós-transplante são bacterianas ou virais e 15% a 30% são causadas por fungos. O atendimento global multiprofissional aos pacientes submetidos ao transplante TCTH envolve procedimentos odontológicos de rotina. A contaminação da polpa dentária é considerada infecção local de grande potencial em situações de déficit imunológico associado ao transplante TCTH, onde as complicações de infecções intrarradiculares podem gerar aumento na taxa de mortalidade. A maneira mais simples atualmente de realizar a prevenção destas complicações sistêmicas, consiste na estabilização ou na eliminação da infecção oral antes do início do transplante. Estudos com base nos dados coletados pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FO-UFMG) associado ao Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) analisaram os prontuários de indivíduos submetidos ao regime odontológico de condicionamento de TCTH no período de março de 2011 a março de 2016. Os resultados demonstraram que 49% dos pacientes necessitaram de tratamento endodôntico, sendo o procedimento prévio ao TCTH (24,3% dos casos), e posterior ao tratamento oncológico em 24,7%. A maioria dos casos indicou necessidade do tratamento endodôntico em mais de um elemento dentário.

Influência do Tratamento Odontológico na Qualidade de Vida de Pacientes com Leucemia.

Pouco se sabe que o tratamento odontológico é de suma importância em pacientes oncológicos ainda mais quando se fala em leucemia. O tratamento para estes pacientes em especial deve ser muito planejado com o tipo de tratamento oncológico que o paciente está fazendo, seja quimioterapia, radioterapia ou até mesmo transplante de medula óssea. Os tratamentos oncológicos quando irradiam regiões como glândulas salivares, dentes, mucosas orais e tecidos ósseos podem deixar sequelas no paciente, como mucosite, perda do paladar, doença periodontal,

osteorradionecrose e xerostomia. Mais alguns procedimentos odontológicos podem evitar essas manifestações e garantir maior qualidade de vida ao paciente já debilitado. Nos hospitais brasileiros é lamentável a não participação do cirurgião dentista em seu corpo clínico, pois se fazem extremamente necessários uma avaliação estomatológica efetiva e a criação de um protocolo de atendimento.

Um dos protocolos usados para o tratamento e alívio de mucosite oral induzida pela radioterapia ou quimioterapia são o aumento da ingestão de água, regular higiene oral e diminuição da ingestão de alimentos ácidos e quentes, evitando jejum. Esses protocolos são de caráter paliativo aliviando sinais e sintomas e controlando complicações secundárias. A xerostomia é outra complicação que ocorre quando a radiação envolve áreas de glândulas salivares, o protocolo usado para esse caso é ingestão frequente de água, uso de saliva artificial que lubrifica e hidrata a mucosa dental e o tecido dental, evitar a ingestão de açúcar e fazer o uso de laser de baixa frequência durante o tratamento radioterápico, aplicado em três pontos da glândula parótida. Por último temos a osteorradionecrose que é uma das sequelas mais severas da radioterapia onde ocorre uma desvitalização do osso em função de uma necrose da fina vascularização. O osso mais acometido é a mandíbula e o tratamento é a prevenção por meio de extrações dentárias, remoção de agente traumático e de áreas pontiagudas no rebordo alveolar.

4 CONCLUSÃO

Pacientes oncológicos hospitalizados necessitam de abordagem multidisciplinar que proporciona maior qualidade de vida durante o período de tratamento, aumentando assim suas chances de cura.

A odontologia hospitalar incentiva a correta higienização bucal em pacientes internados, assim como a constante inspeção de boca e estruturas associadas, sendo de suma importância a presença do Cirurgião-Dentista na equipe multiprofissional.

Durante o tratamento oncológico, especialmente na radioterapia e quimioterapia, podem surgir inúmeras complicações na cavidade bucal, e procedimentos preventivos no meio bucal possibilitam o controle de processos patológicos dolorosos de origem inflamatória e a ocorrência de extensas lesões cáries. Tratamentos específicos podem impedir o estabelecimento de infecções secundárias.

Dessa forma chega-se à conclusão que existe grande relação entre saúde bucal e sistêmica, sendo necessária a presença do Cirurgião-Dentista nas equipes multidisciplinares, pois só assim o paciente em tratamento terá maior qualidade e expectativa de vida.

REFERÊNCIAS

- BODDU, P. *et al.* Necrotizing fungal gingivitis in a patient with a acute myelogenous leukemia: Visible yet obscure. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 30(1):50-54, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796543/>. Acesso em: 19 abr. 2021.
- BRAGA-DINIZ, J. M. *et al.* The need for endodontic treatment and systemic characteristics of patients with hematopoietic stem cell transplantation. **Braz. oral res.**, São Paulo, v. 31, e50, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242017000100248&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 19 abr. 2021.
- DEAN, A. K.; FERGUSON, J. W.; MARVAN, E. S. Acute leukaemia presenting as oral ulceration to a dental emergency service. **Australian Dental Journal**, 48(3):195-197, 2003. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1834-7819.1998.tb00178.x>. Acesso em: 19 abr. 2021.
- DECLERCK, D.; VINCKIER, F. Oral complications of leukemia. *Quintessence Int* 1988 Aug;19(8):575-83. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3077686/>. Acesso em: 19 abr. 2021
- DREIZEN, S. *et al.* Quantitative analysis of the oral complications of anti leukemia chemotherapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, Dec;62(6):650-3, 1986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3491969/>. Acesso em: 19 abr. 2021.
- FREITAS, T. C.; CONSOLARO A. Manifestações bucais das leucemias agudas. **Rev. Odontol.** Univ São Paulo, jul.-set.;4(3):261-4, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3491969/>. Acesso em: 20 abr. 2021
- HINE, M.; LEVY, C. **Tratado de patologia bucal**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1987.
- HOU, G. L.; HUANG, J. S.; TASI, C. C. Analysis of oral manifestations of leukemias: a retrospective study. **Oral Dis.** 1997 Mar; 3(1): 31-8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1601-0825.1997.tb00006.x>. Acesso em: 21 abr. 2021.
- McGUIRE, D. B. *et al.* Mucositis and pain patterns in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nurs Forum* 1993 Nov-Dec;20(10):1493-502. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19164455/>. Acesso em: 21 abr. 2021.

MILLER, O.; GONÇALVES, R. **Laboratório para o clínico**. 8 ed. São Paulo: Atheneu, 1995.

NEVILLE, B. **Patologia oral e maxilofacial**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

SHAFER, W.; HINE, M.; LEVY, C. **Tratado de patologia bucal**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987.

SHAFER, W.; MILLER, O; GONÇALVES, R. **Laboratório para o clínico**. 8 ed. São Paulo: Atheneu, 1995.

SONIS, S.; FAZIO, R.; FANG L. **Princípios e prática de medicina oral: medicina de reabilitação**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985.

SONIS, S. T.; SONIS, A. L.; LIEBERMAN, A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies beyond the head and neck. **J Am Dent Assoc**, Sep;97(3):468-72, 1978. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2379479/> Acesso em: 10 August 2021

SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. **Nat Ver Cancer**, Apr;4(4):277-84, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2379479/>. Acesso em: 10 abr. 2021.

WECKX, L. L.; HIDAL, L. B.; MARCUCCI, G. Oral manifestations of leukemia. **EarNoseThroat J**, May;69(5):341-2, 5-6, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2379479/>. Acesso em: 10 abr. 2021.

WILLIAMS, M. C.; LEE, G. T. Infantile leukemia and dental considerations. **J Clin. Pediatr. Dent**, Spring;15(3):160-4, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1831649/>. Acesso em: 10 abr. 2021.