

MANIFESTAÇÕES ORAIS NAS DOENÇAS HEMATOLÓGICAS – REVISÃO DE LITERATURA.

Isabella de Oliveira Dias¹, Izabela Coelho Vidigal Martins¹, Izabela Figueiredo Oliveira¹, Kédima Kelly Valiente de Oliveira¹ & Patrícia Gonçalves da Motta²

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

RESUMO:

Objetivo: Diversas doenças hematológicas podem apresentar alterações orais durante a sua evolução. O presente trabalho propôs identificar e descrever as principais manifestações orais que ocorrem nas doenças mais comuns do sistema hematopoiético, com intuito de elucidar o quanto a identificação das mesmas auxilia no seu diagnóstico, além de fornecer embasamento teórico para a adoção de uma adequada intervenção propedêutica e terapêutica dessas patologias. **Fontes dos dados:** A revisão de literatura foi realizada com busca nos bancos de dados relacionados às áreas da Saúde como: SCIELO, MEDLINE, PUBMED, LILACS. Como critério de seleção, foram selecionados artigos em língua portuguesa e inglesa, compostos de revisões bibliográficas, ensaios clínicos randomizados, relatos de casos e abordagem do tema proposto publicados entre o período de 2004 a 2014. **Síntese dos dados:** Observou-se que, apesar de poucos relatos científicos quanto às alterações orais no grupo de doenças hematológicas, pode-se constatar que a sua identificação promove uma mudança positiva quanto ao diagnóstico, uma vez que integrando os conhecimentos médicos e odontológicos, provenientes de uma equipe multidisciplinar, é possível uma abordagem mais adequada, que permite diagnosticar uma patologia sistêmica por meio de determinadas manifestações bucais, aliadas à outros sinais e sintomas característicos em demais áreas do corpo. **Conclusões:** A prática médica visa à produção do cuidado, resultando em melhora da qualidade de vida, o que torna imprescindível que os profissionais de saúde e principalmente os médicos conheçam tais manifestações e seu manejo e estejam atentos ao exame da cavidade oral em prol do diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Hematologia. Afecção. Alterações estomatológicas Saúde bucal.

INTRODUÇÃO

A promoção em saúde bucal ultrapassa a dimensão técnica da odontologia e se integra às demais práticas da saúde coletiva (STOLZ et al., 2011).

O exame da cavidade oral pode denunciar sobre o comportamento sistêmico do paciente. Tecidos orais relacionam-se com o restante do corpo, pois estão em constante conexão com esse através do sangue, sistema linfático e nervoso. Muitas vezes as influências sistêmicas, como endócrinas, imunológicas e psicológicas, têm um papel importante no equilíbrio da saúde bucal e sendo assim, muito frequentemente as manifestações orais revelam-se como primeiro sinal de uma desordem sistêmica (RIBEIRO et al., 2012).

As doenças hematológicas muitas vezes cursam com alterações da mucosa oral, sendo essas mais frequentes nas anemias e leucemias (POFFO, 2012). Abordaremos também a doença do enxerto contra hospedeiro, mieloma múltiplo, linfomas, síndromes mieloproliferativas, distúrbios de plaquetas e coagulação.

Devido à tamanha importância descrita sobre as doenças hematológicas, faz-se necessário ampliar o conhecimento da comunidade médica e acadêmica sobre as manifestações bucais e as implicações das mesmas na vida do paciente, de forma a facilitar sua identificação pelos médicos e fornecer embasamento teórico para adoção de uma adequada intervenção propedêutica e terapêutica dessas patologias visando proporcionar um diagnóstico precoce das doenças sistêmicas (CAZARIN, 2005; PORTO, 2009).

MÉTODOS

Foi realizada uma busca nos bancos de dados relacionados às áreas da Saúde como: SCIELO, MEDLINE, PUBMED, LILACS pelas palavras chaves “hematologia”, “afecção”, “alterações estomatológicas” e “saúde bucal”. A pesquisa foi limitada a artigos de revisões bibliográficas, ensaios clínicos randomizados e relatos de casos que abordavam a relação entre doenças hematológicas e manifestações orais publicados entre o período de 2004 a 2014. Foram feitas associações entre a expressão “manifestações orais” e as palavras “anemias”, “leucemias”, “síndromes mieloproliferativas”, “linfomas”, “mieloma múltiplo”, “doença

do enxerto contra o hospedeiro”, “distúrbios de plaquetas” e “distúrbios de coagulação”.

ANEMIAS

Em geral, a maioria das anemias é causada, por ausência de nutrientes necessários para a síntese normal de eritrócitos, principalmente ferro, vitamina B12 e ácido fólico. Outras resultam em uma grande variedade de condições, como hemorragia, anormalidades genéticas, estados de doenças crônicas ou toxicidade por drogas (LACERDA et al., 2009).

Anemia ferropriva

Consiste na anemia decorrente da deficiência de ferro em que ocorre diminuição de seus níveis plasmáticos. Ela é, isoladamente, a mais comum das deficiências nutricionais do mundo e ocorre como resultado de perda sanguínea crônica, perdas urinárias, ingestão e/ou absorção deficiente e aumento do volume sanguíneo(CARVALHO; BARACAT; SGARBIERI,2006).

Em condições normais, a quantidade de ferro presente no organismo é altamente preservada, sendo que apenas uma pequena fração é perdida a cada dia. A deficiência de ferro pode ocorrer como resultado do seu balanço negativo prolongado ou devido à falha do organismo em atender às necessidades fisiológicas aumentadas. O balanço negativo de ferro pode ocorrer em condições de seu baixo consumo biodisponível, do prejuízo na sua absorção (acloridria, cirurgia gástrica, doença celíaca e pica) e pelo aumento na sua perda pelo organismo (sangramento gastrointestinal, fluxo menstrual excessivo, doação de sangue, hemoglobinúria, sangramento autoinduzido, hemosiderose pulmonar idiopática, telangiectasia hemorrágica hereditária, distúrbio de hemostasia, insuficiência renal crônica, hemodiálise e anemia do corredor). Já na infância, gravidez e lactação se caracterizam por estados fisiológicos que apresentam necessidades aumentadas de ferro (CARVALHO; BARACAT; SGARBIERI,2006).

Os achados físicos da cavidade oral que podem estar associados ao estado ferroprivo incluem a glossite e a estomatite angular. Normalmente, a anemia

ferropriva causa palidez da face, dos lábios e da língua e, quando crônica, glossite atrófica e estomatite angular (GOLDMAN; AUSIELLO, 2010). A associação da presença de anemia ferropriva, glossite, disfagia e carência de ferro é conhecida como síndrome de Plummer-Vinson ou de Peterson-Kelly (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

Anemia megaloblástica

A anemia megaloblástica representa a principal anemia macrocítica e resulta da deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico. Esses dois nutrientes são muito importantes, pois atuam como coenzimas em reações que ocorrem na síntese de DNA. É, portanto, um distúrbio, ocasionado por uma alteração na síntese do DNA que se caracteriza por um estado em que a divisão celular se torna lenta, a despeito do crescimento citoplasmático. Esta anormalidade nada mais é do que uma assincronia da maturação do núcleo em relação ao citoplasma. As células se preparam para uma divisão que não ocorre, e, como resultado acabam se tornando maiores. (TOMICH; ROCHA; FERREIRA, 2012)

Existem medicamentos, condições sistêmicas e fatores comportamentais que também interferem no metabolismo da vitamina B12, da homocisteína e do ácido fólico(FUTTERLEIB; CHERUBINI, 2005).

A vitamina B12 é a mais complexa das vitaminas, contém um microelemento, o cobalto que, na B12 purificada, está ligado a um grupo cianeto, o que lhe confere a denominação de cianocobalamina. Constitui um cofator e uma coenzima em muitas reações bioquímicas, como síntese de DNA, síntese de metionina a partir da homocisteína e conversão do propionil em succinil coenzima A, a partir do metilmalonato. Cerca de 60% dos casos de deficiência de vitamina B12 resultam da má-absorção da cobalamina a partir da dieta, entre 15% e 20% são decorrentes de anemia perniciosa, e os demais estão associados à dieta insuficiente e a doenças hereditárias do metabolismo da cobalamina. A anemia perniciosa, também conhecida como doença de Biermer, é um processo autoimune caracterizado pela destruição das células parietais e conseqüentemente do fator intrínseco que é essencial para a absorção de vitamina B12. Essa alteração constitui causa clássica de deficiência dessa vitamina e é bastante frequente em idosos. (FUTTERLEIB; CHERUBINI, 2005).

A queilite é o sinal precoce e característico da doença, que resulta de inflamação e hiperqueratose no ângulo da boca. Em casos avançados, a mucosa oral e os lábios podem ser comprometidos pela inflamação. Nas glossites a língua torna-se hipertrófica com falsas ranhuras na membrana, erupções ou úlceras e, pode mais tarde, tornar-se atrófica. Em casos severos podem causar disfagia (MENDES; MENDES; ROCHA, 2003).

Anemia aplásica

Doença caracterizada por pancitopenia associada à hipocelularidade da medula óssea, com substituição adiposa dos seus elementos e sem nenhum sinal de transformação maligna ou doença mieloproliferativa. Homens e mulheres parecem ser afetados em igual frequência, havendo uma distribuição bifásica quanto à idade de apresentação, com um primeiro pico nas crianças e jovens adultos, e um segundo nos idosos. Apesar de várias associações clínicas evidenciadas a maioria dos casos é idiopático associado a síndromes genéticas (anemia de Fanconi) ou adquirida após exposição a fármacos quimioterápicos, toxinas, radiação ou infecções virais (MATELLO; TORGAL; NEVES, 2013; MEDEIROS; PASQUINI, 2010).

Os achados orais relacionados à trombocitopenia incluem hemorragia gengival, petéquias e equimose na mucosa oral, a qual também pode parecer pálida devido ao número reduzido de hemácias. Hiperplasia gengival também tem sido relatada em associação com a anemia aplásica (MATELLO; TORGAL; NEVES, 2013).

Anemia falciforme

A anemia falciforme é uma doença genética e hereditária, predominante em negros, mas que também pode manifestar-se nos brancos. Ocorre a formação de uma hemoglobina anormal (HbS), devido a troca dos aminoácidos valina e glutamina durante a formação da sua cadeia beta (MAIA, 2009).

A HbS gera a polimerização da hemoglobina que faz com que a hemácia perca a forma arredondada e adquira o aspecto de uma foice (daí o nome falciforme) e se torna mais rígida. Essa alteração provoca dentre outros problemas a retirada

precoce do eritrócito da corrente sanguínea (hemólise). Além disso, ela se cristaliza na falta de oxigênio, formando trombos que dificulta a passagem do sangue pelos vasos de pequeno calibre e oxigenação dos tecidos(ALEXANDRE; MARINI, 2013).

As manifestações bucais da doença não são patognomônicas e podem estar presentes em indivíduos com outros distúrbios sistêmicos (RODRIGO; MENEZE; LUNA, 2013).

A anemia falciforme também tem sido considerada como um importante fator associado a alterações bucais, tais como: atraso na erupção dentária, língua atrófica, descorada e despapilada. Hipomineralização do esmalte e dentina, diagnosticada por meio da presença de linhas opacas nas superfícies dos dentes erupcionados, da sua forma e do tamanho e está presente em aproximadamente 67,5% dos pacientes. Alterações ortofaciais que geram disfunções respiratórias e mastigatórias, o que contribui para a má oclusão. Além disso, a hiperplasia medular compensatória pode ocasionar a expansão da maxila.(ALEXANDRE; MARINI, 2013).

As alterações radiográficas nos maxilares, que podem apresentar-se isoladas ou combinadas, indicando anemia falciforme são: número de trabéculas ósseas reduzido; trabéculas ósseas restantes parecem grosseiras e nitidamente definidas; ocasionalmente, trabéculas ósseas horizontais proeminentes entre os dentes conferem o aspecto de uma escada. Essas alterações ósseas evidenciadas nos maxilares são mais notáveis em crianças, nelas também, pode ocorrer atraso na erupção dentária ou um grau de periodontite incomum, além da possibilidade do desenvolvimento precoce de deformidades cranianas, tal como turricefalia (RODRIGO; MENEZE; LUNA, 2013).

Doença periodontal cuja possível explicação estaria relacionada com o processo de vasoclusão dos glóbulos vermelhos nos capilares periodontais, ocasionando alterações na homeostasia tecidual. Doença cárie que aparentemente não existe nenhum fator causal intrínseco que relacione a presença de cárie com a anemia falciforme, a mais provável explicação estaria associada a fatores extrínsecos, tais como, a ingestão de medicamentos que utilizem a sacarose na sua composição, negligência com a higiene oral e falta de instrução sobre a importância desta. (BOTELHO et al., 2009).

Osteomielite mandibular é a mais comum das complicações da anemia falciforme, com um envolvimento em 79% a 100% dos casos. Ela raramente

manifesta-se concomitantemente a outras complicações, característica esta que facilita o diagnóstico e o tratamento. Este fenômeno estaria relacionado com o suprimento sanguíneo relativamente limitado da mandíbula, proporcionando um maior risco de levar algumas de suas áreas a um infarto isquêmico e à osteonecrose, o que por sua vez, permitiria a formação de um ambiente favorável à proliferação bacteriana. A infecção por *Streptococcus sp.* e *Staphylococcus sp.* é a mais frequente na osteomielite mandibular, devido a sua disseminação direta no tecido ósseo através de focos de infecção dentária e/ou periodontal. A infecção é a principal causa de óbitos nos falcêmicos. O motivo é que nestes pacientes a função imunológica do baço não está presente e essa deficiência ocorre desde o nascimento. Toda suspeita de infecção no falcêmico deve ser investigada prontamente pelo risco de sepse. (MAIA, 2009; BOTELHO et al., 2009).

Ocorre parestesia do nervo mandibular relacionada as crises álgicas agudas da anemia falciforme, quando associadas à neuropatia do nervo alveolar inferior, são responsáveis pelo sintoma bucal mais relatado por estes pacientes: a dor mandibular. Há também necrose pulpar assintomática, em que estudos afirmam que essa manifestação oral é comum em pacientes com anemia falciforme, pois existe um bloqueio do suprimento sanguíneo que nutre o órgão pulpar. A ausência de sintomatologia poderia ser explicada pela frequente neuropatia do nervo alveolar inferior e suas ramificações (BOTELHO et al., 2009).

Anemia	Manifestações orais
Ferropriva	Palidez da face, lábios e língua Glossite atrófica, estomatite angular
	Anemia ferropriva + glossite + disfagia: síndrome de Plummer-Vinson ou de Peterson-Kelly
Megaloblástica	Queilites, glossites e estomatites
Aplásica	Hemorragia gengival Petéquias Equimose e palidez Hiperplasia gengival

Falciforme	<p>Atraso na erupção dentária</p> <p>Língua atrófica, descorada e despapilada</p> <p>Hipomineralização do esmalte e dentina</p> <p>Alterações ortofaciais</p> <p>Doença periodontal</p> <p>Doença cárie</p> <p>Osteomielite mandibular</p> <p>Parestesia do nervo mandibular</p> <p>Necrose pulpar assintomática</p>
------------	--

DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

A doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) é uma síndrome clinicopatológica em que as células T do doador, presentes no enxerto, reconhecem antígenos do tecido do paciente como estranhos e induzem resposta imune, causando dano tecidual (CAVALCANTI, 2014).

Embora a fisiopatologia do DECH não esteja totalmente esclarecida, acredita-se ser primariamente mediada por células T reconhecendo os tecidos do paciente como antígeno, devido a diferenças de histocompatibilidade (MAIA et al., 2010).

As manifestações orais da DECH incluem lesões liquenóides, ulcerações da mucosa, glossite atrófica, eritema difuso, distúrbios do paladar e hipofunção das glândulas salivares, levando à xerostomia (MAIA et al., 2010).

Cerca de 35% a 60% dos pacientes com DECH aguda (DECHa) apresenta lesões na mucosa oral, que se manifestam como lesões ulcerativas descamativas e dolorosas, eritema e atrofia da mucosa. A DECH crônica (DECHc) vem sendo apontada como um potencial fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma espinocelular de boca e de pele. Em alguns casos, a mucosa oral é o primeiro e/ou único local de manifestação clínica a qual é caracterizada por diversos tipos e intensidades de alterações que acometem qualquer localização da boca como lábio, mucosas labial e jugal, língua, palato duro e mole, soalho bucal e gengiva, os quais devem ser avaliados com cautela, assim como a função salivar e o movimento de abertura bucal. Existem os sinais diagnósticos, quando observados clinicamente,

são suficientes para estabelecer a presença de DECHc e na boca incluem as lesões liquenóides, placas hiperkeratóticas e restrição de abertura bucal por esclerose. Os sinais distintos são os que necessitam de um exame complementar ou do comprometimento simultâneo de outro órgão para confirmar o diagnóstico. Dentre estas alterações bucais da DECHc estão as úlceras, mucocele, atrofia, pseudomembranas e xerostomia. Os sinais comuns (gingivite, mucosite, eritema e dor) referem-se às manifestações observadas tanto na forma aguda, quanto na forma crônica da doença, e que não são suficientes para fazer o diagnóstico de manifestações bucais de DECHc (CAVALCANTI, 2014).

Doença aguda	Doença crônica	Sinais comuns	DECH
Lesões ulcerativas descamativas e dolorosas Eritema e atrofia da mucosa	Carcinoma espinocelular de boca e de pele	Gingivite Mucosite Eritema Dor	Lesões liquenóides, ulcerações da mucosa, glossite atrófica, eritema difuso, distúrbios do paladar, hipofunção das glândulas salivares, xerostomia
	Sinais diagnósticos na boca: lesões liquenóides, placas hiperkeratóticas e restrição de abertura bucal por esclerose		
	Sinais distintos: úlceras, mucocele, atrofia, pseudomembranas e xerostomia		

LINFOMAS

São neoplasias que se originam no tecido linfoide e que eventualmente infiltram a medula óssea e outros tecidos e são divididos em Linfoma de Hodgkin e Linfomas não Hodgkin (SANTOS et al., 2009; BIERMAN; HARRIS; ARMITAGE, 2010; CONNORS, 2010).

Apesar de raro, 2% dos casos de Linfomas não Hodgkin acometem palato, língua, assoalho da boca, gengiva, mucosa bucal, lábios, tonsilas palatinas, amígdalas linguais ou orofaringe, ocorrendo mais comumente manifestações na gengiva e intraósseas na mandíbula, palato e maxila (FARIAS et al., 2008; FARIAS et al., 2009; SANTOS et al., 2009; FRAZÃO et al., 2012).

Geralmente as lesões orais são de curta duração e na maioria das vezes estão relacionadas a doença disseminada, sendo raras manifestações primárias. A conduta ideal consiste em biópsia incisional para diagnóstico adequado (FARIAS et al., 2008; FARIAS et al., 2009; SANTOS et al., 2009).

Autor	Manifestações orais
FARIAS et al., 2008	Aumento de volume da mucosa mastigatória Mucosite Cárie de radiação Xerostomia
FARIAS et al., 2009	Úlcera gigantiforme em palato duro e mole exibindo bordas elevadas com presença periférica de tecido granulomatoso e área central de necrose coberta por exsudato fibrinoso.
SANTOS et al., 2009	Aumento de volume em fundo de sulco gengival vestibular mandibular

FRAZÃO et al., 2014	Alterações do desenvolvimento craniofacial Candidíase Xerostomia Mucosite
---------------------	--

MIELOMA MÚLTIPLO

Consiste em neoplasia caracterizada pela proliferação monoclonal dos plasmócitos (SILVEIRA et al., 2005), principal representante do grupo das discrasias plasmocitárias, que são doenças que cursam com acúmulo de clones plasmocitários ou linfoplasmocitários na medula óssea, e algumas vezes também no tecido linfoide. Os clones se multiplicam, ocupando espaço das células hematopoiéticas, e liberam substâncias que inibem a proliferação dos eritroblastos e que ativam os osteoclastos (RAJKUMAR; KYLE, 2010; PALUMBO; ANDERSON, 2011) causando, respectivamente, a anemia e a reabsorção óssea típicas da doença (SILVEIRA et al., 2005; RAJKUMAR; KYLE, 2010).

Suas manifestações clínicas geralmente são lentas e progressivas e se estendem do sistema hematológico aos ossos e função renal, podendo alcançar o sistema nervoso por compressão medular e devido à crise hipercalcêmica (RAJKUMAR; KYLE, 2010; PALUMBO; ANDERSON, 2011).

As manifestações estomatológicas podem ser consequência de suas manifestações clínicas, como no caso da palidez ou cianose da mucosa jugal, língua e gengiva decorrentes da anemia, e no caso de suscetibilidade maior a quadros de mucosite, queilite, gengivite e outras infecções orais que é fruto da deficiência nos sistemas de imunidade celular e humoral (RAJKUMAR; KYLE, 2010; SILVEIRA et al., 2005; LIMA, 2012).

Dos pacientes com mieloma múltiplo, 10% vão apresentar depósito tecidual progressivo de proteínas de cadeia leve que se tornam fibrilas amiloides, o que caracteriza a amiloidose AL (PASSEROTI et al., 2008; RAJKUMAR; KYLE, 2010). Quando envolve o tecido da cavidade oral pode se manifestar com rigidez da língua e macroglossia, indentação da língua pelos dentes, aumento das estruturas

submandibulares e propensão à hemorragia (SILVEIRA et al., 2005;PASSEROTI et al., 2008).

Autor	Manifestações orais
SILVEIRA et al., 2005	Palidez da mucosa oral mucosites, queilites e gengivites lesões hemorrágicas
PALUMBO; ANDERSON, 2011	Plasmocitomas Nodulações em mucosa Macroglossia Aumento das estruturas submandibulares, Lesões hemorrágicas Palidez da mucosa oral Mucosites, queilites e gengivites
LIMA, 2012	Plasmocitomas Nodulações em mucosa Induração da língua Macroglossia Indentação da língua, Aumento das estruturas submandibulares, Lesões hemorrágicas

LEUCEMIAS

São doenças hematológicas neoplásicas malignas resultantes da proliferação desregulada de um clone de células hematopoiéticas da medula óssea com alterações na maturação e apoptose celular (ANDRADE; SANTOS; FREITAS, 2008;BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008;CARNEIRO; SILVA; CRUZ, 2008; MORAIS et al., 2014).

Atualmente são o tipo de câncer mais comum em crianças e adolescentes (RIBEIRO et al.,2012) e a cavidade oral frequentemente é comprometida por suas manifestações que podem estar presentes no estágio inicial da doença, aumentar a sua intensidade quando instituída a terapia antileucêmica, como consequência da imunossupressão, e tendem a desaparecer com a sua remissão. As leucemias são divididas em dois grupos quanto a sua manifestação: agudas e crônicas (ANDRADE; SANTOS;FREITAS, 2008; CARNEIRO; SILVA; CRUZ, 2008).

Nas leucemias crônicas as manifestações orais são infrequentes, enquanto nas leucemias agudas são achados comuns (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008;CARNEIRO; SILVA; CRUZ, 2008).

As lesões estomatológicas podem ser divididas em primárias, aquelas causadas pela infiltração de células malignas nas estruturas bucais, principalmente gengiva e ossos, secundárias, decorrentes da pancitopenia (CARNEIRO; SILVA; CRUZ, 2008; COSTA; SILVA; MACEDO, 2011; MORAIS et al., 2014)e terciárias, quando relacionadas ao tratamento mielossupressivo e imunossupressivo (FRAZÃO et al., 2012; STOLZ et al., 2011).

Dentre as lesões orais de causa primária temos hiperplasia gengival, que se manifesta sequencialmente, com aumento da papila interdental, da gengiva marginal e inserida. Ocorre também hiperplasia gengival generalizada (exceto nos desdentados) que em alguns casos recobre toda a coroa dentária e que, quando mais grave, pode complicar com necrose do ligamento periodontal e osso alveolar. Devido à infiltração celular, a gengiva se torna friável e sangrante, além de mais suscetível a gengivites. Úlceras podem ser encontradas na mucosa do palato, soalho oral e língua (ANDRADE; SANTOS; FREITAS, 2008; CARNEIRO; SILVA; CRUZ, 2008; COSTA; SILVA; MACEDO, 2011; MORAIS et al., 2014; STOLZ et al., 2011).

Como manifestações da pancitopenia é comum encontrar mucosa oral cianótica ou pálida devido à intensa anemia, petéquias em lábios, gengiva, soalho oral e língua devido à trombocitopenia, podendo ocorrer também hemorragias volumosas (COSTA; SILVA; MACEDO, 2011).

A leucopenia, principalmente a granulocitopenia, é responsável pela ocorrência de infecções oportunistas fúngicas, principalmente da espécie *Candidasp*, cuja manifestação mais comum, de acordo com Ribeiro et al.(2012), é a queilite labial; infecções causadas por bactérias gram negativas e por vírus, sendo o

mais comum Herpes simples devido a sua predileção por mucosa queratinizada. A granulocitopenia favorece a gengivite e as ulcerações em todos os pacientes com leucemia (ANDRADE; SANTOS; FREITAS, 2008; COSTA; SILVA; MACEDO, 2011).

As complicações estomatológicas mais frequentes associadas ao tratamento das doenças hemato-oncológicas são: mucosite, infecções, disfunções glandulares, alterações no paladar e dor (HESPANHOL, 2007; HESPANHOL et al., 2010; FRAZÃO et al., 2012; LOPES; NOGUEIRA; LOPES, 2012; SOARES, 2004; SALVATO, 2012).

Autor	Manifestações orais
SALVATO, 2012	Mucosite Oral Hipossalivação Foco Séptico Infecções pelo Vírus do Herpes Simples Candidíases Leucoplasia Pilosa Língua despapilada Úlceras Bucais Saburra lingual Mucosa Pálida Lesões hemorrágicas
FRAZÃO et al., 2014	Alterações do desenvolvimento craniofacial Candidíase Xerostomia Mucosite
LOPES; NOGUEIRA; LOPES, 2012	Mucosite Candidíase Herpes labial Xerostomia Sangramento gengival

RIBEIRO et al., 2012	Doença periodontal Hiperplasias gengivais Gengivite
HESPANHOL, 2010	Candidíase Lesão aftosa Mucosite Xerostomia
ANDRADE; SANTOS; FREITAS, 2008	hiperplasia gengival hiperplasia óssea Palidez da mucosa Lesões hemorrágicas Queilites/mucosites/gengivites Úlceras
CARNEIRO; SILVA; CRUZ, 2008	Infiltração gengival Infiltração óssea Palidez ou cianose da mucosa Lesões hemorrágicas Queilites/mucosites/gengivites Úlceras neutropenic
MORAIS et al., 2014	Ulcerações Candidíase Gengivite/queilite/mucosite Cárie/periodontite Herpes de repetição Gengivoestomatite Xerostomia Palidez das mucosas Petéquias na mucosa

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS

As síndromes mieloproliferativas crônicas apresentam os seguintes pontos em comum: proliferação clonal de elementos hemopoéticos totipotentes; aspectos histológicos de proliferação dos elementos hemopoéticos, com pouco ou nenhum componente displásico à morfologia; hematopoiese eficaz, pelo menos nas fases iniciais da doença; mielofibrose, em alguma fase da evolução do processo; e uma fase inicial assintomática ou diagnosticada ao hemograma e uma fase clínica, com sinais e sintomas característicos (CHAUFFAILLE, 2010).

O grupo de mieloproliferações engloba diversas doenças, entre elas a leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) (FUNKE, 2010). Dentre essas doenças, algumas apresentam manifestações orais características que podem auxiliar no seu diagnóstico.

A leucemia mieloide crônica (LMC) tem origem em uma célula hematopoiética pluripotente com mutação resultante no cromossomo Philadelphia (Ph), presente em 90% a 95% dos pacientes. A doença pode apresentar a fase crônica (FC), que pode ser seguida ou não pela fase acelerada (FA) e a última, a fase aguda ou crise blástica (CB). Nestes estágios avançados, as células não se diferenciam e há predomínio de blastos. Na fase final, os pacientes, em geral, apresentam febre, dor óssea, sangramento e sudorese (FUNKE, 2010; CHAUFFAILLE, 2010).

As manifestações clínicas habituais são: fraqueza, cansaço, aumento de volume abdominal ou empachamento após as refeições, com consequente emagrecimento. Entre as manifestações orais presentes nessa patologia estão: queilite angular, manchas violáceas, pápula sobre o freio labial, hiperplasia fibrosa inflamatória, úlcera sublingual, papila incisiva hiperemiada, múltiplas petéquias e descamação labial, e por isso os pacientes portadores de LMC devem ser alvo de uma abordagem profissional odontológica constante (LYKO et al., 2010).

A policitemiavera (PV) é a doença neoplásica clonal caracterizada pelo aumento do volume total da massa eritrocitária independentemente da ação dos mecanismos habituais de regulação da eritropoiese (CHAUFFAILLE, 2010). Sua incidência é de 2,3/100.000 pessoas por ano, sendo considerada rara, com leve predominância no sexo masculino (1,2: 1) e a idade média dos pacientes é de 60 anos. A manifestação clínica mais importante é o aumento de células eritrocitárias

que leva a sérias complicações como eventos trombóticos e hemorrágicos (MORETTI et al., 2008).

Os sintomas que o portador da patologia apresenta são: cefaleia, plethora, cansaço, tontura e sudorese. Há prurido em 40% dos pacientes, devido a aumento de histamina e ao número de mastócitos na pele. Ocorre também aumento do baço e do fígado em 75% e 30% dos pacientes, respectivamente. Já como manifestações orais se fazem presentes as petéquias na mucosa; hiperplasia gengival; sangramento excessivo ao menor trauma; gengivite refratária; infiltrado linfocitário; perda dentária e úlceras orais (CHAUFFAILLE, 2010; REGEZI, 2011).

A trombocitemia essencial (TE) é uma doença mieloproliferativa crônica caracterizada por número elevado de plaquetas produzidas pelos megacariócitos que estão em proliferação aumentada na medula óssea. A incidência é de 1 a 2 casos/100.000 habitantes por ano, doença considerada incomum. Acomete principalmente pessoas na sexta década, sendo que um terço a um quarto dos pacientes são sintomáticos ao diagnóstico, e 25% a 48% apresentam esplenomegalia. Cefaleia, síncope, dor torácica atípica, distúrbios visuais, livedo reticular e eritromelalgia (queimação de mãos ou pés associada a rubor e calor) são observados em cerca de 40% dos casos. Sangramento, eventos trombóticos e complicações vasculares são as principais causas de morbimortalidade na TE (CHAUFFAILLE, 2010). Os sangramentos afetam principalmente a mucosa oral, desencadeando petéquias e hemorragia gengival (REGEZI, 2011).

Leucemia Mieloide Crônica	Policetemia Vera	Trombocitemia Essencial
Queilite angular	Petéquias na mucosa oral	Petéquias na mucosa oral
Manchas violáceas	Hiperplasia gengival	
Pápula sobre o freio labial	Gengivite refratária	
Hiperplasia fibrosa inflamatória	Sangramento excessivo ao menor trauma	
Úlcera sublingual	Infiltrado linfocitário	Hemorragia gengival

Papila incisiva hiperemiada	Perda dentária	
Múltiplas petéquias	Úlceras orais	
Descamação labial		

DISTÚRBIOS DE PLAQUETAS E DE COAGULAÇÃO

Os pacientes com doenças hemorrágicas podem possuir alterações em qualquer fase do processo, de maneira isolada ou de forma associada. O tratamento difere, dependendo da etiologia (GUERRA, 2012).

A trombocitopenia é a diminuição do número de plaquetas e tem como característica clínica o sangramento muco-cutâneo. Geralmente é adquirida e pode resultar de um aumento de destruição plaquetária, diminuição na produção ou aumento do sequestro esplênico. Entre as causas adquiridas estão a do tipo induzida por drogas, sendo as mais comumente implicadas na supressão da produção de plaquetas pela medula óssea as drogas citotóxicas, álcool e diuréticos tiazídicos. Outra causa é a Púrpura Trombocitopênica Imunológica (PTI), na qual ocorre destruição plaquetária rápida, secundária a um mecanismo imunológico. Insuficiência de medula óssea, por medicamentos, deficiência de vitamina B12 ou folato; e o hiperesplenismo também são causas adquiridas de trombocitopenia (JUNIOR, 2007; GUERRA, 2012).

A trombocitopenia é um distúrbio que pode ser adquirido ou hereditário, sendo caracterizada como uma diminuição ou por um aumento da função plaquetária; ou pode ser hereditário. Na forma adquirida, a função plaquetária pode ser inibida pela maioria dos anti-inflamatórios não esteroides, por proteínas plasmáticas anormais, proteínas como produtos de degradação da fibrina, autoanticorpos que inibem a função plaquetária, tranquilizantes fenotiazínicos e produtos residuais que se acumulam no plasma de pacientes com uremia. Na função plaquetária hereditária, as plaquetas podem não ser funcionais devido aos defeitos hereditários, como

doença de Von Willebrand, várias trombastenias e trombopatias (OLIVEIRA; SACCO; ZAPPA, 2009).

Em relação aos distúrbios de coagulação, as principais são do tipo hereditários como a doença de Von Willebrand, hemofilia A e hemofilia B e do tipo adquirido, a deficiência de fatores de coagulação que dependem da vitamina K. O quadro clínico da hemofilia A é marcado pela recorrência de hemorragias, principalmente em articulações (hemartroses) e músculos (hematomas), e em casos mais graves, hemorragias internas e do sistema nervoso central (PIO; OLIVEIRA; REZENDE, 2009).

A hemofilia B, ou doença de Christmas, é uma doença hereditária associada ao cromossomo X e consiste na deficiência do fator IX da coagulação sanguínea. É menos comum do que a hemofilia A, mas possui manifestações clínicas similares (CASTILHO-FERNANDES; PESSOLATO; FONTES, 2012).

A doença de Von Willebrand (DVW) é uma doença genética, congênita, transmitida como caráter autossômico, resultante de mutações no gene que codifica o FVW. O seu diagnóstico baseia-se na presença de três condições: história pessoal de sangramentos cutâneos e mucosos; história familiar de manifestações hemorrágicas; e exames laboratoriais que demonstrem um defeito quantitativo e/ou qualitativo do FVW (BRASIL, 2006).

A deficiência de vitamina K como causa adquirida, pode resultar de uma inabilidade do fígado em sintetizar estes fatores ou da deficiência de vitamina K causada por anticoagulantes por via oral, da má absorção, ou de antibioticoterapia crônica (FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA, 2014).

As disfunções de plaquetas e de coagulação se associam em muitos casos e sobrepõe umas aos sintomas das outras. Com relação às manifestações orais há uma semelhança muito grande, como as equimoses e as petéquias, sendo as manifestações mais comuns nos pacientes com distúrbios hemorrágicos. Sua localização mais frequente é em superfície mucosa. As trombocitopenias podem gerar lesões crostosas de aspecto hemorrágico sobre o vermelhão dos lábios superior e inferior, hematoma em palato mole e equimoses na pele da face. O sangramento gengival espontâneo geralmente é o sintoma que o profissional da área da saúde pode encontrar durante o exame físico (BOHN et al., 2011).

Distúrbios de coagulação	Manifestações orais	Distúrbios plaquetários
--------------------------	---------------------	-------------------------

Von Willebrand	Lesões crostosas de aspecto hemorrágico sobre o vermelhão dos lábios superior e inferior Hematoma em palato mole Equimoses na pele da face	Trombocitopenias
Hemofilia A	Sangramento gengival espontâneo	
Hemofilia B	Petéquias em mucosa oral	Trombocitopatias
Deficiência de vitamina K	Equimoses em mucosa oral	

CONCLUSÃO

As manifestações da cavidade bucal são muito comuns podendo preceder ou ocorrer concomitante às outras manifestações das doenças sistêmicas, funcionando assim como mecanismo de alarme para o diagnóstico das mesmas.

Nas doenças hematológicas estas manifestações tornam-se importantes pois, conhecendo os seus sinais e sintomas é possível ajudar os pacientes no diagnóstico precoce e na prevenção de comorbidades, o que contribui para diminuição da morbimortalidade dos mesmos e evitar a necessidade de grandes tratamentos e reabilitações.

Muitas dessas alterações estomatológicas ocorrem em mais de uma patologia do grupo hematológico, devido à similaridade do mecanismo gerador das lesões. Feita a inspeção adequada da cavidade oral e identificada alguma alteração, deve-se procurar tal acometimento encontrado dentro dos grupos subdivididos apresentados no trabalho, uma vez que abordamos as doenças de maior

prevalência citadas na literatura e correlacionar tal achado com a os aspectos clínicos apresentados pelo paciente.

Profissionais da medicina devem colocar em prática o atendimento interdisciplinar ao paciente e somar conhecimento junto aos dentistas para uma conduta eficaz, propiciando assim uma melhora na qualidade de vida, além do aumento na sobrevida dos pacientes.

ORAL MANIFESTATIONS IN HEMATOLOGIC DISEASES – LITERATURE REVIEW

ABSTRACT:

Goal: Several hematologic diseases may present oral alterations its evolution. The present study aimed to identify and describe the main oral manifestations that occur in the most common diseases of the hematopoietic system, in order to elucidate how their identification helps in diagnosis, and also provides theoretical background for the adoption of an appropriate workup and therapeutic intervention of these pathologies. **Data sources:** Literature review was conducted to search the databases related to Health areas such as: SCIELO, MEDLINE, PUBMED, LILACS. As selection criteria, articles in Portuguese and English were selected, consisting of literature reviews, randomized clinical trials, case reports and approach of the proposed theme published between 2004 and 2014. **Data synthesis:** Although few scientific reports about oral amendments in the group of hematologic diseases, it was verified that its identification promotes a positive change regarding the diagnosis, since integrating medical and dental knowledge in a multidisciplinary team makes possible a more appropriate approach, which allows to diagnose a systemic pathology through certain oral manifestations, along with other signs and symptoms in other areas of the body. **Conclusions:** Medical practice seeks the production of care, resulting in improved quality of life, which makes it imperative that health professionals and especially physicians know these manifestations and their management, and are aware of the oral examination in favor of early diagnosis.

Keywords: Hematology. Disorder. Stomatological changes. Oral health.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDRE, J.M.; MARINI, D.C. Conhecendo e tratando as hemoglobinopatias: anemia falciforme e beta-talassemia. *EAD em Foco*, Rio de Janeiro, v. 4, n. 5, p.41-60, 2013.

ANDRADE, F. A.; SANTOS, P. S. S.; FREITAS, R. R. Manifestações bucais em pacientes com leucemia mielóide aguda. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas de São Paulo*, São Paulo, v. 53, n. 2, p.85-87, 2008.

BIERMAN, P. J.; HARRIS, N.; ARMITAGE, J. O. Linfomas não-Hodgkin. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. *CECIL: Tratado de medicina interna*. 23 ed. São Paulo: Elsevier, v. 2, cap. 196, p. 1619-1632. 2010.

BOHN, J. C. et al. Trombocitopenia severa com manifestação bucal associada à infecção pelo HIV – Relato de caso. *Revista Dens*, Paraná, v. 19, n 2, p. 57, 2011.

BORTOLHEIRO, T. C.; CHIATTONE, C. S. Leucemia mielóide crônica: história natural e classificação. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v.30, n.1, p.3-7, 2008.

BOTELHO, D. S. et al. Perfil sistêmico e conduta odontológica em pacientes com anemia falciforme. *International Journal of Dentistry*, Recife, v.8, n.1, p.28-35, jan./mar. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de diagnóstico e tratamento da doença de Von Willebrand*. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Brasília – DF. 2006

CARNEIRO, F. M.; SILVA, R. C. P.; CRUZ, L. A. Manifestações bucais das leucemias agudas na infância. *Arquivos Brasileiros de Odontologia*, Belo Horizonte, v.4, n.1, p.40-54. 2008. Disponível em: <<http://periodicos.pucminas.br/index.php/Arquivobrasileiroodontologia>>. Acesso em: 14 jun. 2014.

CARVALHO, M. C.; BARACAT, E. C. E.; SGARBIERI, V. C. Anemia Ferropriva e Anemia de Doença Crônica: Distúrbios do Metabolismo de Ferro. *Segurança Alimentar e Nutricional*, Campinas, v.13, n.2, p.54-63, 2006.

CASTILHO-FERNANDES, A.; PESSOLATO, A. G. T.; FONTES, A. M. Hemofilia B sob um olhar panorâmico. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, Três Corações, v. 10, n. 1, p. 275-289. 2012.

CAVALCANTI, L. G. *Manifestações bucais compatíveis com doença do enxerto contra o hospedeiro em pacientes com anemia de Fanconi*, 2014. 89 f. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2014.

CAZARIN, G. *Doenças hematológicas e ambiente: Estudo do registro de condições de risco em serviço especializado*, 2005. 159 f. Dissertação (mestrado) - Curso de Mestrado em Saúde Pública. Departamento de Saúde Coletiva, Fundação Oswaldo Cruz Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Recife, 2005.

CHAUFFAILLE, M. L. F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v.32, n.4, p. 308-316, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000400008&lng=pt&nrm=iso&tling=pt> Acesso em: 10 jun. 2014.

CONNORS, J. M. Linfomas Hodgkin. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **CECIL**: Tratado de medicina interna. 23 ed. São Paulo: Elsevier, 2010, v. 2, cap. 197, p. 1633-1639.

COSTA, S. S.; SILVA, A. M.; MACEDO, I. A. B. Conhecimento de manifestações orais da leucemia e protocolo de atendimento odontológico. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 70-8, 2011.

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA. *Aspectos odontológicos dos distúrbios hemorrágicos*. 2014. Disponível em: http://www.fop.unicamp.br/ddo/patologia/downloads/db301_un2_Aspectos_Odontologicos_Disturbios_Hematologicos.pdf. Acesso em: 20 jun. 2014.

FARIAS, J. G. et al. Linfoma não-Hodgkin de células B: relato de caso. *Revista de Cirurgia, Traumatologia e Buco-maxilo-facial*, Pernambuco, v. 8, n. 3, p.25-30, 2008.

FARIAS, J. G. et al. Linfoma não-Hodgkin de células T em cavidade oral: relato de caso. *Revista Brasileira de Odontologia*, Rio de Janeiro, v. 66, n. 1, p. 122-126, 2009.

FRAZÃO, C. O. B. et al. Pacientes oncológicos pediátricos: Manifestações bucais da terapia antineoplásica. *Revista Saúde e Pesquisa*, Maringá, v. 5, n. 3, p.587-592, 2012. Disponível em: <<http://www.unicesumar.edu.br/pesquisa/periodicos/index.php/saudpesq/article/view/2480/1813>> Acesso em: 04 jul. 2014.

FUNKE, V. M. et al. Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São Paulo, v. 32, n.1, 2010.

FUTTERLEIB, A.; CHERUBINI, K. Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso. *Scientia Médica*, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 1, p.74-78, 2005.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. *CECIL: Tratado de Medicina Interna*. 23 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

GUERRA, J. C. de C. Módulo VI: Distúrbios plaquetários. In: VI Board Review – Curso de Revisão em Hematologia e Hemoterapia/25 anos de Transplante de Medula Óssea. *VI Simpósio de Transplante de Medula Óssea*. São Paulo, 2012.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12 ed. São Paulo: Elsevier, 2011. 1216p.

HESPANHOL, F. L. *Levantamento epidemiológico de manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia*. 2007. 87f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Odontologia, Universidade do Grande Rio. Duque de Caxias. 2007.

HESPANHOL, F. L. et al. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência e Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 1085-1094. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v15s1/016.pdf>> Acesso em: 04 jul. 2014.

JUNIOR, P. T. M. Púrpura trombocitopênica imune: diagnóstico de tratamento. *Pediatria*, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 222-331, 2007.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. *Histologia básica: Texto/Atlas*. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 542p.

LACERDA, A. P. F. et al. Anemia Ferropriva em Crianças. *Rede de Cuidados em Saúde*, Rio de Janeiro, v.3, n.3, 2009.

LIMA, R. S. *Manifestações dermatológicas do mieloma múltiplo*. 2012. 37f. Monografia (Graduação em Medicina) - Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.

LOPES, I. A., NOGUEIRA, D. N., LOPES, I. A. Manifestações Oraís Decorrentes da Quimioterapia em Crianças de um Centro de Tratamento Oncológico. *Pesquisas Brasileiras de Oncopediatria Clínica Integrada*, João Pessoa, v. 12, n. 1, p.113-119, jan./mar. 2012.

LYKO, K. F. et al. Manifestação bucal, fluxo salivar e índice de higiene oral de portadores de leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. *Brazilian Oral Research*, Paraná, v.24, s.1, 2010. Disponível em: <<http://www.pgodonto.ufpr.br/sbpqo2010/PNB235.pdf>> Acesso em: 25 jun.2014.

MAIA, A. P. et al. Graft versus host disease diagnosis through biopsy of the oral mucosa lesions. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, São Paulo, v.76, n.3, p.1, mai./jun. 2010.

MAIA, J. M. C. *Rotinas médicas de internação no HOSPED Natal*: [s.nn.] 2009, 324p.

MATELLO, J.; TORGAL, M.; NEVES, A. Maternal and perinatal outcome in pregnancy with aplastic anemia: case report. *Acta de Obstetrícia e Ginecologia Portuguesa*, Lisboa, v.7, n.3, p.211-214, 2013.

MEDEIROS, L; PASQUINI, R. Anemia aplásica adquirida e anemia de Fanconi - Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v.32, supl. 1, p.40-45, 2010.

MENDES, M. L.; MENDES, C.L.; ROCHA, M. L. Avitaminoses e suas manifestações bucais. *International Journal of Dentistry*, Recife, v. 2, n.2, p.257-261, 2003.

MORAIS, E. F. et al. Manifestações oraís decorrentes da quimioterapia em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, São Paulo, v. 80, n. 1, p. 78-85, 2014.

MORETTI, M. P. et al. Policitemia Vera: relato de caso. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, Santa Catarina, v.37, n. 3, p. 76-80, 2008.

OLIVEIRA, G. H. R.; SACCO, S. R.; ZAPPA, V. Trombocitopatias. *Revista científica eletrônica de medicina veterinária*, Garça, Ano VII, Periódico Semestral, n. 12, 2009.

PALUMBO, A.; ANDERSON, K. Multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 364, p. 1046-1060, 2011.

PASSEROTI, G. H. et al. Amiloidose com múltiplos focos em trato aéreo-digestivo superior: relato de caso e revisão de literatura. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, São Paulo, v. 74, n. 3, p. 462-466, 2008.

PIO, S. F.; OLIVEIRA, G. C.; REZENDE, S. M. As bases moleculares da hemofilia A. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 55, n. 2, p. 213-219, 2009.

RAJKUMAR, S. V.; KYLE, R. A. Distúrbios das células plasmáticas. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **CECIL**: Tratado de medicina interna. 23 ed. São Paulo: Elsevier, v. 2, cap. 198, p. 1640-1652, 2010.

REGEZI, J. *Patologia Oral: Correlações Clinicopatológicas*. 6 ed. Brasil: Elsevier, 2011.

RIBEIRO, B. B. et al. Importância do reconhecimento das manifestações bucais de doenças e de condições sistêmicas pelos profissionais de saúde com atribuição de diagnóstico. *Odonto*, São Paulo, v. 20, n. 39, p. 61-70, 2012.

RODRIGUES, M. J.; MENEZES, V. A.; LUNA, A. C. A. Saúde bucal em portadores da anemia falciforme. *Rev Gaúcha Odontol.*, Porto Alegre, v.61, suplemento 0, p. 505-510, jul./dez., 2013.

SALVATO, L. *Manifestações estomatológicas e impacto sobre a qualidade de vida de pacientes em tratamento quimioterápico no Serviço de Hematologia do HU-UFSC: estudo observacional e qualitativo*. 2012. 94f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2012.

SANTOS, P. S. S. et al. Manifestação bucal de linfoma difuso de grandes células B. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 31, n. 6, p. 473-476, 2009.

SHITARA, P. P. L. *A percepção dos médicos do conjunto hospitalar de Sorocaba em relação à importância da saúde oral*. 2008. 36f. Monografia (Especialização em Saúde Coletiva)- Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2008.

SILVEIRA, E. J. D. et al. Mieloma múltiplo: uma análise clínica e epidemiológica. *Revista de Odontologia da UNESP*, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 61-5, 2005.

SOARES, A. F. *Avaliação clínica e microbiológica da mucosa oral de crianças com leucemia linfoblástica aguda, submetidas à ação profilática do gluconato de clorexidina a 0,12%*. 2004. 99f. Dissertação (Mestrado) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2004.

STOLZ, A. B. et al. atendimentos odontológicos no setor de hemato-oncologia do HUSM: Estudo observacional retrospectivo. *Saúde*, Santa Maria, v. 37, n. 1, p. 09-16, 2011.

TOMICH, B. P.; ROCHA, D. R.; FERREIRA, M. F. R. Anemia megaloblástica. *Pós em Revista*. 6 ed., Belo Horizonte, p. 176-185, 2012.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia**: Fundamentos e Prática 1ed., São Paulo, ATHENEU, 2004.