



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DA PREVALÊNCIA
DE COMPLICAÇÕES ORAIS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
COM CANCRO SUBMETIDOS A TRATAMENTO DE
QUIMIOTERAPIA**

Trabalho submetido por
Ana Sofia Ribeiro Alves
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DA PREVALÊNCIA
DE COMPLICAÇÕES ORAIS EM PACIENTES COM CANCRO
SUBMETIDOS A TRATAMENTO DE QUIMIOTERAPIA**

Trabalho submetido por
Ana Sofia Ribeiro Alves
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof^a. Doutora Irene M^a Ventura de Carvalho Ramos

e coorientado por
Prof^a. Doutora Gunel Kizi

setembro de 2020

In memoriam,

Ao meu avô Júlio que me dá toda a força e motivação, esteja onde estiver sei que se encontra sempre a meu lado.

E à minha avó Rosa que me faz querer seguir o seu exemplo de bondade e carinho na minha vida pessoal e profissional.

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, à Prof^ª. Doutora Irene Ventura, pela sua motivação, por sempre acreditar em mim e me impulsionar a novas aventuras e conhecimentos. Obrigada por me motivar a ser melhor e por todos os ensinamentos ao longo do meu percurso académico.

À minha coorientadora, Prof^ª. Doutora Gunel Kizi, pela sua disponibilidade, por sempre me ajudar em todos os momentos e por ser um exemplo a seguir. Tudo começou com o seu auxílio e, mesmo com muitas ideias no ar, tudo chegou a bom porto.

Ao Mestre Paulo Mascarenhas pela sua total disponibilidade e paciência. Obrigada por estar sempre pronto a ajudar e pelo seu conhecimento inesgotável na área de investigação.

Aos meus pais, por todos os dias me lembrarem do que sou capaz, por sempre me darem as melhores oportunidades. Sou a pessoa que sou por toda a educação que me deram, por todas as oportunidades que me fizeram aproveitar e por nunca me deixarem sozinha. Sou eternamente grata por todo o apoio que me dão.

Aos meus irmãos, que me apoiam e me animam em todos os momentos.

À minha avó Zizi e tia Sandra, o vosso apoio e carinho, encham o meu coração, desejo que sejam eternas.

Ao Hugo, por sempre me apoiar e acreditar em mim, o amor que me dá ajuda a ultrapassar as dificuldades e todos os dias sou agradecida por o ter a meu lado. Desejo que juntos consigamos ultrapassar tudo e que o nosso amor seja eterno. A vida a teu lado tem mais cor e alegria.

À Dr^ª. Filomena Pereira, por, desde sempre, me ajudar a crescer e sempre me apoiar nas minhas ideias. Existem pessoas que não são da família, mas que se tornam ao longo da vida pelo apoio e força que nos dão, a Dr^ª. Filomena é uma delas.

Quero agradecer à Celina Pombo, Inês Mourinha e Mariana Martins estes 5 anos não seriam o mesmo sem vocês. Nada teria sido igual e todo este trabalho teria sido vazio e amargo. Obrigada por me apoiarem sempre, me ajudarem e por nunca me deixarem sozinha. Tudo valeu a pena convosco a meu lado!

Resumo

Objetivo: Avaliar a evidência disponível, através de uma revisão sistemática e meta-análise, relativamente à prevalência de cárie, mucosite, gengivite, úlceras e candidíase em pacientes pediátricos com cancro submetidos a tratamento de quimioterapia.

Métodos: Os resultados da pesquisa foram obtidos de duas bases de dados digitais: *B'on* e *Pubmed*. Foram selecionados os artigos que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão. As taxas de prevalência foram calculadas através de meta-análises para efeitos randomizados (método *DerSimonian-Laird*) e os gráficos realizados nos programas *OpenMeta [Analyst]* e *JASP (Version 0.13.1)*. As meta-análises foram efetuadas com as prevalências estandardizadas pela função arco-seno da raiz quadrada, reduzindo enviesamentos. A heterogeneidade foi considerada elevada quando o I^2 era superior a 50%. As meta-regressões seguiram a mesma metodologia e foram utilizadas para avaliar eventuais efeitos da idade média dos indivíduos, latitude, e no caso da cárie, índice CPOD e cpod, nas prevalências. As meta-análises de subgrupo foram realizadas para avaliar o efeito da geografia. Foram realizados Testes Z para confirmar se a diferença, entre Continentes, é significativa ($P < 0.05$).

Resultados: A prevalência geral de cárie, mucosite, gengivite, úlceras e candidíase foi de 67.8%, 41.6%, 55.6%, 44.2% e, 29.8%, respetivamente. As meta-regressões das prevalências de cárie, úlceras e candidíase em função da idade mostraram efeitos significativos ($p < 0.001$). Os resultados da meta-análise cumulativa sugerem um aumento da prevalência de úlceras e decréscimo da prevalência de cárie, gengivite e mucosite ao longo do período de tempo estudado. As meta-análises de subgrupo (geografia) indicaram que há diferenças significativas entre diferentes Continentes (Teste Z, $p < 0.05$), apenas nas úlceras e candidíase essa diferença não foi significativa.

Conclusão: Os resultados indicam uma grande heterogeneidade nas meta-análises. Consideramos que devem ser feitos mais estudos dentro do tema para diminuir a heterogeneidade e conhecer o que se passa em períodos mais longos.

Palavras-chave: quimioterapia, odontopediatria, manifestações orais, cancro

Abstract

Objective: To evaluate the available evidence, through a systematic review and meta-analysis, regarding the prevalence of caries, mucositis, gingivitis, ulcers and candidiasis in pediatric cancer patients undergoing chemotherapy treatment.

Methods: The systematic search results were obtained from two digital databases: B'on and Pubmed. Articles that met the inclusion and exclusion criteria were selected. Prevalence rates were calculated through meta-analyses for randomized effects (*DerSimonian-Laird* method) and the graphs performed in the *OpenMeta [Analyst]* and *JASP programs* (Version 0.13.1). The meta-analyses were performed with the prevalences standardized by the arcsine function of the square root, reducing bias. Heterogeneity was considered high when the I^2 was greater than 50%. Meta-regressions followed the same methodology and were used to assess possible effects of the individuals' average age, latitude, and in the case of caries, CPOD and cpod index, on prevalence. Subgroup meta-analyses were performed to assess the effect of geography. Z tests were performed to confirm whether the difference between continents is significant ($P < 0.05$).

Results: The general prevalence of caries, mucositis, gingivitis, ulcers and candidiasis was 67.8%, 41.6%, 55.6%, 44.2% and, 29.8%, respectively. Meta-regressions of the prevalence of caries, ulcers and candidiasis according to age showed significant effects ($p < 0.001$). The results of the cumulative meta-analysis suggest an increase in the prevalence of ulcers and a decrease in the prevalence of caries, gingivitis and mucositis over the period of time studied. Subgroup meta-analyses (geography) indicated that there are significant differences between different continents (z test, $p < 0.05$), only in ulcers and candidiasis this difference was not significant.

Conclusion: The results indicate a great heterogeneity in the meta-analyses. We believe that more studies should be done on the subject to reduce heterogeneity and to know what is happening in longer periods.

Keywords: chemotherapy, pediatric dentistry, oral manifestations, cancer

Índice

I. Introdução.....	15
II. Materiais e métodos	19
1. Pesquisa Sistemática.....	19
2. Critérios de inclusão e exclusão.....	21
3. Extração de dados.....	22
4. Seleção e avaliação do risco de enviesamento dos estudos	22
5. Análise Estatística	24
III. Resultados	25
1. Análise descritiva	28
2. Meta-análise.....	33
2.1. Cárie.....	33
2.2. Mucosite.....	40
2.3. Gengivite.....	47
2.4. Úlceras	52
2.5. Candidíase.....	57
IV. Discussão.....	63
V. Conclusão	69
VI. Bibliografia.....	71

Índice de figuras

Figura 1 – Diagrama PRISMA para a identificação e seleção dos estudos elegíveis para a meta-análise.....	26
Figura 2 – Funnel plot dos artigos utilizados na meta-análise da prevalência de cárie na população oncológica pediátrica.....	33
Figura 3 – Galbraith plot dos estudos utilizados na meta-análise de prevalência de cárie da população oncológica pediátrica.	34
Figura 4 – Gráfico Leave-One-Out da prevalência de cárie na população oncológica pediátrica. A dimensão dos quadrados a preto representa o peso que o estudo que foi excluído tem no resultado global da meta-análise. As linhas horizontais correspondem à incerteza, e o losango azul corresponde ao resultado da meta-análise em que todos os estudos estão incluídos.	35
Figura 5 – Meta-análise cumulativa da prevalência de cárie na população oncológica pediátrica.	36
Figura 6 - Forest plot representativo da prevalência de cárie na população oncológica pediátrica. Ev: presença de cárie. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver cárie. I ² : índice de heterogeneidade. A linha vertical pontilhada a vermelho representa o resultado global da meta-análise, enquanto que a amplitude do losango azul é uma medida da representação da precisão desse resultado.	36
Figura 7 – Meta-análise do subgrupo geografia. Ev: presença de cárie. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver cárie. I ² : índice de heterogeneidade. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (Teste Z, p>0.05).....	37
Figura 8 – Meta regressões da prevalência de cárie em função do valor de cpod, idade, CPOD e latitude. cpod: índice de cárie dentes decíduos CPOD: índice de cárie dentes definitivos.....	39
Figura 9 - Funnel plot e gallbraith plot para os estudos presentes na meta-análise de prevalência de Mucosite na população oncológica pediátrica.	40

Figura 10 - Gráfico Leave-One-Out da prevalência de Mucosite na população oncológica pediátrica. A dimensão dos quadrados a preto representa o peso que o estudo que foi excluído tem no resultado global da meta-análise. As linhas horizontais correspondem à incerteza, e o losango azul corresponde ao resultado da meta-análise em que todos os estudos estão incluídos., no qual conseguimos observar os pesos com os quais cada artigo contribui para a meta-análise..... 41

Figura 11 - Meta-análise cumulativa da prevalência de mucosite na população oncológica pediátrica 42

Figura 12 - Forest plot representativo da prevalência de mucosite na população oncológica pediátrica. Ev: presença de cárie. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver cárie. *I*²: índice de heterogeneidade. A linha vertical pontilhada a vermelho representa o resultado global da meta-análise, enquanto que a amplitude do losango azul é uma medida da representação da precisão desse resultado..... 43

Figura 13 - Meta-análise do subgrupo geografia. Ev: presença de mucosite. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver mucosite. *I*²: índice de heterogeneidade. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (Teste Z, $p > 0.05$) 44

Figura 14 - Meta regressões da prevalência de mucosite em função do valor de idade e latitude..... 46

Figura 15 - Funnel plot e gallbraith plot para os estudos presentes na meta-análise de prevalência de gengivite numa população oncológica pediátrica..... 47

Figura 16 - Gráfico Leave-One-Out da prevalência de gengivite na população oncológica pediátrica. A dimensão dos quadrados a preto representa o peso que o estudo que foi excluído tem no resultado global da meta-análise. As linhas horizontais correspondem à incerteza, e o losango azul corresponde ao resultado da meta-análise em que todos os estudos estão incluídos., no qual conseguimos observar os pesos com os quais cada artigo contribui para a meta-análise..... 48

Figura 17 - Meta-análise cumulativa da prevalência de gengivite na população oncológica pediátrica. 48

Figura 18 - Forest plot representativo da prevalência de gengivite na população oncológica pediátrica. Ev: presença de gengivite. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver gengivite. *I*²: índice de heterogeneidade. A linha vertical pontilhada a vermelho representa o resultado global da meta-análise, enquanto que a amplitude do losango azul é uma medida da representação da precisão desse resultado..... 49

Figura 19 - Meta-análise do subgrupo geografia. Ev: presença de gengivite. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver gengivite. *I*²: índice de heterogeneidade. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (Teste Z, $p > 0.05$) 50

Figura 20 - Meta regressões da prevalência de gengivite em função do valor da idade e latitude..... 51

Figura 21 - Funnel plot e gallbraith plot para os estudos presentes na meta-análise de prevalência de úlceras numa população oncológica pediátrica. 52

Figura 22 - Gráfico Leave-One-Out da prevalência de úlceras na população oncológica pediátrica. A dimensão dos quadrados a preto representa o peso que o estudo que foi excluído tem no resultado global da meta-análise. As linhas horizontais correspondem à incerteza, e o losango azul corresponde ao resultado da meta-análise em que todos os estudos estão incluídos., no qual conseguimos observar os pesos com os quais cada artigo contribui para a meta-análise. 53

Figura 23 - Meta-análise cumulativa da prevalência de úlceras na população oncológica pediátrica 53

Figura 24 - Forest plot representativo da prevalência de úlceras na população oncológica pediátrica. Ev: presença de úlceras. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver úlceras. *I*²: índice de heterogeneidade. A linha vertical pontilhada a vermelho representa o resultado global da meta-análise, enquanto que a amplitude do losango azul é uma medida da representação da precisão desse resultado. 54

Figura 25 - Meta-análise do subgrupo geografia. Ev: presença de úlceras. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver úlceras. *I*²: índice de heterogeneidade. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (Teste Z, $p > 0.05$) 55

Figura 26 – Meta-regressões da prevalência de úlceras em função do valor de idade e latitude.....	56
Figura 27 - Funnel plot e gallbraith plot para os estudos presentes na meta-análise de prevalência de candidíase na população oncológica pediátrica.....	57
Figura 28 - Gráfico Leave-One-Out da prevalência de candidíase na população oncológica pediátrica. A dimensão dos quadrados a preto representa o peso que o estudo que foi excluído tem no resultado global da meta-análise. As linhas horizontais correspondem à incerteza, e o losango azul corresponde ao resultado da meta-análise em que todos os estudos estão incluídos., no qual conseguimos observar os pesos com os quais cada artigo contribui para a meta-análise.	58
Figura 29 - Meta-análise cumulativa da prevalência de candidíase na população oncológica pediátrica.	58
Figura 30 - Forest plot representativo da prevalência de candidíase na população oncológica pediátrica. Ev: presença de candidíase. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver candidíase. I ² : índice de heterogeneidade. A linha vertical pontilhada a vermelho representa o resultado global da meta-análise, enquanto que a amplitude do losango azul é uma medida da representação da precisão desse resultado.....	59
Figura 31 - Meta-análise do subgrupo geografia. Ev: presença de candidíase. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver candidíase. I ² : índice de heterogeneidade. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (Teste Z, p>0.05)	60
Figura 32 - Meta regressões da prevalência de candidíase em função do valor de idade e latitude.....	61

Índice de tabelas

Tabela 1- Pesquisa estratégica através da base de dados universal Pubmed. Resultado Geral: trabalhos publicados até dezembro de 2019. Resultado Parcial: trabalhos publicados desde janeiro de 2009 até dezembro de 2019 (últimos 10 anos).	20
Tabela 2 – Quality assessment checklist for prevalence studies com questões pertinentes ao estudo efetuado	23
Tabela 3 – Resultados do Quality assessment checklist for prevalence studies com questões pertinentes ao estudo efetuado. Avaliação: 0-5 valores- Risco baixo, 5-10 valores – Risco moderado, 10-15 valores – Risco Elevado.	27
Tabela 4 - Tabela de evidência dos artigos incorporados na revisão sistemática.....	28
Tabela 5 – Teste Z (cárie). Existe suporte estatístico quando $P < 0.05$	38
Tabela 6 - Teste Z (mucosite). Existe suporte estatístico quando $P < 0.05$	45
Tabela 7 - Teste Z (gingivite). Existe suporte estatístico quando $P < 0.05$	51
Tabela 8 - Teste Z (úlceras). Existe suporte estatístico quando $P < 0.05$	56
Tabela 9 - Teste Z (candidíase). Existe suporte estatístico quando $P < 0.05$	61

Lista de siglas

MESH: Medical Subject Heading

PRISMA: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis

PICO: Participantes, Intervenção, comparação e *outcome* (resultado)

CPOD: Dentes cariados, perdidos e obturados definitivos (índice)

cpod: Dentes cariados, perdidos e obturados decíduos (índice)

IP: Índice de placa

IG: Índice gengival

Trt: Número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver a manifestação oral.

Evt: Presença da manifestação oral.

I^2 : Índice de heterogeneidade.

I. Introdução

A segunda maior causa de morte no Mundo é o cancro, sendo este causado por alterações específicas do ADN. Existem vários mecanismos comuns que causam as alterações, resultando assim em doenças malignas: os proto-oncogenes podem ser ativados por translocações e, também, por mutações pontuais. Esta doença foi responsável por, aproximadamente, 9.6 milhões de mortes em 2018, 1 em cada 6 mortes (1,2).

Em crianças e adolescentes, o cancro, é uma das principais causas de morte, sendo diagnosticadas anualmente cerca de 300,000 casos no mundo inteiro. As doenças oncológicas mais comuns são as Leucemias, linfomas, tumores cerebrais e tumores sólidos como o Neuroblastoma e tumor de Wilms. Em Portugal são diagnosticados entre 400 a 450 novos casos anualmente e a incidência destas patologias tem vindo a aumentar cerca 1% todos os anos. É a principal causa de morte por doença em crianças com mais de 1 ano de idade e a sobrevivência é de cerca de 80%, o que significa que 1 em cada 600 adultos seja sobrevivente de cancro pediátrico (3,4). As taxas de sobrevivência diferem de região para região e do diagnóstico, as mais baixas (cerca de 60%) são registadas na leucemia mieloide aguda e tumor primitivo neuroectodermal em países menos desenvolvidos situados em Continentes como a África e a Ásia. Em oposição as taxas de sobrevivência mais elevadas, que superam os 90%, são para o retinoblastoma e linfoma de Hodgkin em países desenvolvidos (5).

A leucemia é a doença oncológica mais comum em crianças, é uma doença maligna caracterizada pela disseminação proliferativa das células imaturas ou blásticas da medula óssea. Esta tende a acumular-se em vários tecidos do corpo e as células saudáveis da medula são substituídas (6).

Em relação ao tipo de tratamento realizado, o mais frequente é a quimioterapia, seguido da associação quimioterapia/radioterapia e da radioterapia (7). A maioria das drogas utilizadas na quimioterapia bloqueiam o crescimento das células cancerígenas respeitando os seus efeitos citostáticos, citotóxicos e também estimulando a sua destruição (8).

Os agentes quimioterapêuticos são tóxicos para a cavidade oral, mas nem todos atuam da mesma forma. Os mais usados para tratar doenças malignas são a vincristina, taxol, citarabina (Ara C), adriamicina, 5-fluorouracil, ciclofosfamida, cisplatina e metotrexato. Destas medicações, as últimas quatro foram as que mais estiveram envolvidas nas alterações da mucosa oral. A cavidade oral sofre das complicações mais frequentes do tratamento oncológico devido à alta sensibilidade dos tecidos orais à quimioterapia (9).

O objetivo do tratamento oncológico é combater e/ou controlar o cancro. Infelizmente ainda não existem terapias totalmente seletivas e o organismo acaba por sofrer efeitos adversos que podem comprometer a qualidade de vida do paciente. Estas terapias e a própria doença oncológica estão profundamente ligadas à saúde oral (10,11).

São várias as alterações orais que ocorrem nos pacientes infantis que realizaram tratamento de quimioterapia. A mais prevalente é a mucosite, seguida da xerostomia, disfagia, alteração no paladar, candidíase e em menores proporções, hemorragia gengival, herpes labial e a odontalgia (12). A mucosite oral é uma condição iatrogénica de alterações inflamatórias eritematosas que tende a ocorrer no vestíbulo e lábios, superfície ventral da língua, pavimento da boca e palato mole, sendo muito comum e recorrente nos pacientes que efetuam estes tratamentos (13). A sua severidade difere entre eritema localizado ou generalizado para franca ulcerações e hemorragia (14). Em casos mais severos pode comprometer a via aérea, podendo levar a hipoxia, lesão cerebral e morte (15). Esta, juntamente com a gengivite tornam-se mais frequentes seis meses após o início do tratamento (16). As complicações orais, como a mucosite, xerostomia, hemorragia e infeções são três vezes mais prováveis de acontecer em crianças que nos adultos (10,11).

As complicações orais que ocorrem frequentemente durante a quimioterapia, causam desconforto severo que interfere com a nutrição apropriada e pode mesmo atrasar o término do tratamento contra o cancro (6). A modificação do regime de tratamento, doses mais reduzidas e até períodos mais longos de recuperação entre tratamentos continuam a ser os métodos mais eficientes para limitar a prevalência e severidade da mucosite oral. Contudo, interrupções ao tratamento e a redução da dose podem afetar a eficácia terapêutica e a sobrevivência, cura e período de remissão podem ficar afetados (17).

Durante a terapia, o PH diminui e a capacidade de tampão está reduzida devido a um distúrbio das glândulas salivares e regurgitação, após a administração de fármacos com

potencial quimioterapêutico. Foi demonstrado que o risco de regurgitação está aumentado em pacientes mais jovens e devido à administração de medicação incluindo cisplatina, ciclofosfamida, dacarbazina e procarbazina (18).

A evidência existente indica que a quimioterapia utilizada no tratamento do cancro pediátrico está associada com perturbações no desenvolvimento dentário (agenesias, descoloração, atraso no desenvolvimento, hipoplasia do esmalte, microdontia, apexificação prematura), higiene oral mais fraca, lesões orais, hipossalivação e um aumento da prevalência de cárie dentária quando comparado com crianças saudáveis (19). Estudos em animais provaram que existem distúrbios de desenvolvimento dentário induzidos pela vincristina, vimblastina, doxorubicina e ciclofosfamida- agentes quimioterapêuticos utilizados na quimioterapia (8).

A cárie dentária é uma doença, mediada por biofilme, consumo de açúcar, multifatorial e dinâmica, que resulta na desmineralização/remineralização dos tecidos dentários duros. Esta pode ocorrer ao longo da vida, em ambas dentições, decídua e permanente, e pode danificar a coroa dentária e a longo prazo expor as superfícies radiculares. O balanço entre os fatores patogénicos e protetores influencia a iniciação e progressão da doença. Esta coordenação entre fatores sustenta a classificação individual e de grupo nas categorias de risco acrescido, permitindo uma abordagem mais especializada no tratamento (20).

O índice de cárie dentária (CPO), proposto por *Klein e Palmer* em 1937 que tem sido utilizado como um indicador de saúde oral e é uma medida bem estabelecida para o diagnóstico da experiência de cárie dentária em epidemiologia dentária. É utilizado para determinar a incidência e prevalência da cárie dentária, permitindo calcular a média de todos os dentes permanentes que se encontram cariados, perdidos por cárie dentária e obturados (21,22). Quando escrito em letras minúsculas, o índice cpo é uma variação aplicada à dentição decídua. A experiência de cárie dentária para as crianças é expressa como o número total de dentes ou superfícies que estão cariadas (c), perdidas (p) ou obturadas/restauradas (o) (23). Em crianças sobreviventes de leucemia, o cpo é pior que em crianças saudáveis (24).

Para o ano de 2020, numa união da *World Dental Federation*, a *International Association for Dental Research* e a *World Health Organization* foram criados objetivos de saúde oral

em relação às crianças e jovens (6 e 12 anos de idade). Para as crianças de 6 anos é o aumento do número de crianças livres de cárie dentária e para os 12 anos a diminuição do CPO na dentição permanente, principalmente a componente “C” (25).

O índice CPOD em Portugal, em crianças de 12 anos saudáveis, tem vindo a reduzir ao longo dos anos. Em 2000 era de 2.95, em 2006 de 1.48 e em 2013 o valor foi de 1.18 (26). Já em crianças com idade igual ou inferior a 12 anos, a experiência de cárie dentária em dentes decíduos (cpod) em tratamento oncológico é de 1.36, sendo a de rapazes superior à das raparigas. Já o CPOD (dentes permanentes) medido dos 6-18 anos foi de 2.8 (27).

A doença cárie é considerada uma complicação inicial do tratamento quimioterapêutico, contudo as observações clínicas sugerem que o risco de desenvolver cárie dentária se mantém elevado vários anos após o tratamento (28).

Os pacientes oncológicos, e em especial as crianças, devem ser acompanhadas por um Médico Dentista antes, durante e após o tratamento antineoplásico. O tratamento dentário deve anteceder o antineoplásico sendo muito importante a consciencialização dos pacientes e pais/cuidadores para a importância da higiene oral (29). Num momento particularmente difícil é comum os pais focarem a sua atenção na doença oncológica e deixarem para segundo plano a higiene oral das crianças (30).

O Médico Dentista ao deparar-se com um paciente que irá realizar tratamento de radioterapia e quimioterapia, necessita de estar atento às reações adversas do mesmo e às alterações que já estavam instaladas, de maneira a melhorar a qualidade de vida do paciente. Assim, o Médico Dentista tem um papel fundamental na prevenção e tratamento destas complicações, para amenizar o desconforto proporcionado e melhorar a condição de vida do paciente (31).

O objetivo desta revisão será avaliar a evidência disponível, através de uma revisão sistemática e meta-análise, relativamente à prevalência de cárie dentária, mucosite, gengivite, úlceras e candidíase em pacientes pediátricos com cancro submetidos a tratamento de quimioterapia.

II. Materiais e métodos

1. Pesquisa Sistemática

A pesquisa foi realizada inicialmente em duas bases de dados digitais, a *B'on* e a *Pubmed*.

Os termos foram pesquisados na forma *Medical Subject Heading (MESH)* e posteriormente as palavras-chave “chemotherapy”, “oral manifestations”, “child*”, “cavities”, “caries”, “xerostomia”, “oral complications”, “caries index” foram pesquisadas, individualmente e combinadas entre si “(“chemotherapy”) and (child*)”, “(“chemotherapy”) and (“oral manifestations”)”, “(“chemotherapy”) and (“oral manifestations”) and (child*)”, “(“chemotherapy”) and (cavities)”, “(“chemotherapy”) and (cavities) and (child*)”, “(“chemotherapy”) and (caries)”, “(“chemotherapy”) and (caries) and (child*)”, “(“chemotherapy”) and (xerostomia)”, “(“chemotherapy”) and (xerostomia) and (child*)”, “(“chemotherapy”) and (“caries index”)”, “(“chemotherapy”) and (“caries index”) and (child*)”, “(“chemotherapy”) and (“oral complications”)” e “(“chemotherapy”) and (“oral complications”) and (child*)” para conseguirmos uma pesquisa mais geral e obtermos também conhecimento das áreas com maior número de investigações. Foi, também, feita a investigação inicialmente com todos os resultados encontrados e depois selecionados apenas casos mais recentes, dos últimos 10 anos (limite dezembro de 2009), como representado na Tabela 1. A pesquisa global foi complementada com uma pesquisa manual nas referências bibliográficas de um conjunto de artigos restrito.

A presente revisão sistemática e meta-análise é reportada seguindo a *guideline PRISMA (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis)* (32). O protocolo da revisão sistemática e meta-análise foi registrado no PROSPERO (CRD42020191970).

A questão subjacente a esta tese, estruturada de acordo com o PICO, pode ser apresentada da seguinte forma:

Participantes/população

Inclusão de estudos que investigam as complicações orais em pacientes pediátricos com cancro submetidos a tratamento de quimioterapia. A idade pediátrica tipicamente estende-se até aos 18 anos.

Intervenção/exposição

Pacientes pediátricos com cancro, diagnosticados entre os 3 e os 18 anos, que são submetidos a quimioterapia, especificamente direcionada ao cancro diagnosticado.

Comparação/Controlo

Não aplicável

“Outcome” avaliado

Prevalência estimada das principais complicações orais durante e após quimioterapia: mucosite, candidíase, úlceras, cárie e gengivite.

Tabela 1- Pesquisa estratégica através da base de dados universal *Pubmed*. Resultado Geral: trabalhos publicados até dezembro de 2019. Resultado Parcial: trabalhos publicados desde janeiro de 2009 até dezembro de 2019 (últimos 10 anos).

Termos pesquisados	Resultado geral	Resultado parcial
("chemotherapy")	433,683 resultados	213,376 resultados
("oral manifestations")	3,708	957
(child*)	2,681,370	1,050,229
(cavities)	233,814	95,643
(caries)	59,984	19,808
(xerostomia)	18,475	6,733
("oral complications")	725	277

("caries index")	334	187
("chemotherapy") AND (child*)	45,844	19,010
("chemotherapy") AND ("oral manifestations")	59	28
("chemotherapy") AND ("oral manifestations") AND (child*)	17	11
("chemotherapy") AND (cavities)	5,195	2,486
("chemotherapy") AND (cavities) AND (child*)	464	220
("chemotherapy") AND (caries)	203	105
("chemotherapy") AND (caries) AND (child*)	79	44
("chemotherapy") AND (xerostomia)	610	370
("chemotherapy") AND (xerostomia) AND (child*)	51	34
("chemotherapy") AND ("caries index")	1	1
("chemotherapy") AND ("caries index") AND (child*)	1	1
("chemotherapy") AND ("oral complications")	188	70
("chemotherapy") AND ("oral complications") AND (child*)	35	11

2. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão: (i) estudos incluindo pacientes com cancro diagnosticados entre as idades de 3 e 18 anos, (ii) participantes que não recebem tratamento para o cancro no período da recolha de dados, (iii) pacientes que experienciaram algumas das complicações orais após terminar o tratamento oncológico.

Critérios de exclusão: (i) participantes que continuem em tratamento oncológico ou que tenham terminado tratamento há mais de 2 anos.

Foram criteriosamente escolhidos os artigos a incluir no estudo final. A avaliação inicial para confirmação do cumprimento dos critérios de inclusão foi realizada após a leitura do título e do resumo. Caso houvesse dúvidas, os artigos eram lidos na totalidade. Os artigos que não respeitavam os critérios de inclusão, ou que se enquadravam nos de exclusão, foram excluídos.

3. Extração de dados

Os dados seguintes foram extraídos dos artigos (quando disponíveis): autor do artigo e ano de publicação, tipo de estudo, país onde foi efetuado o estudo e o nome do hospital ou clínica, latitude do país (33) e o Continente onde o estudo foi efetuado, o número e género dos pacientes que foram analisados na generalidade dos parâmetros do estudo, idade de início da quimioterapia, o tipo de cancro que se encontram a tratar (sendo que há estudos que se centram em uma patologia única e outros estudos que generalizam e incluem várias patologias neoplásicas), o tipo de quimioterapia efetuado (apenas foi referido quando este era relacionado com o tipo de manifestações orais) e as manifestações orais encontradas e a sua prevalência.

4. Seleção e avaliação do risco de enviesamento dos estudos

Os artigos foram avaliados segundo *Quality assessment checklist for prevalence studies* (34) na qual foram adicionadas questões pertinentes ao estudo efetuado, para melhor adaptação ao pretendido. Esta avaliação é feita dando um score a cada artigo conforme a sua adaptação ao pretendido, sendo que os artigos que pontuassem entre 0-5 pontos são considerados de baixo risco de enviesamento, entre 5 a 10 pontos de risco moderado de enviesamento e entre 10 a 15 pontos de alto risco de enviesamento.

Tabela 2 – *Quality assessment checklist for prevalence studies* com questões pertinentes ao estudo efetuado

	Questões	Avaliação
1	A população alvo do estudo foi uma representação próxima da população nacional em relação às variáveis relevantes, por exemplo, idade e sexo?	Sim: 0 Não: 1
2	A estrutura de amostragem foi uma representação verdadeira ou próxima da população alvo?	Sim: 0 Não: 1
3	Foi utilizada alguma forma de seleção aleatória para selecionar a amostra?	Sim: 0 Não: 1
4	A probabilidade de viés de não-resposta era mínima?	Sim: 0 Não: 1
5	Os dados foram recolhidos diretamente dos sujeitos?	Sim: 0 Não: 1
6	Foi utilizada uma definição de caso aceitável no estudo?	Sim: 0 Não: 1
7	O instrumento de estudo que mediu o parâmetro de interesse mostrou ter confiabilidade e validade?	Sim: 0 Não: 1
8	Foi usado o mesmo modo de recolha de dados para todos os sujeitos?	Sim: 0 Não: 1
9	Os numeradores e denominadores para o parâmetro de interesse foram apropriados?	Sim: 0 Não: 1
10	Cobre vários tipos de manifestações orais?	Sim: 0 Não: 1
11	Indica o género das crianças?	Sim: 0 Não: 1
12	Indica que tipo de quimioterapia fazem?	Sim: 0 Não: 1
13	Apenas inclui na generalidade do estudo pacientes que estão apenas em tratamento de quimioterapia?	Sim: 0 Não: 1
14	Inclui pacientes com mais de 2 anos após quimioterapia?	Sim: 1 Não: 0
15	Indica a idade das crianças?	Sim: 0 Não: 1

5. Análise Estatística

As taxas de prevalência globais das manifestações orais foram calculadas através de meta-análises para efeitos randomizados (método *DerSimonian-Laird*) e os gráficos foram realizados no programa *OpenMeta[Analyst]* Windows 10 software e JASP (Version 0.13.1) [Windows 10 software] (35). As operações meta-analíticas foram efetuadas com as prevalências transformadas (standardizadas) pela função arco-seno da raiz quadrada, de forma a minorar os enviesamentos resultantes da meta-análise de proporções. As meta-regressões, para avaliação do efeito de covariáveis contínuas, seguiram a mesma metodologia. As meta-análises de subgrupo foram realizadas para avaliar o efeito da geografia. Já as meta-regressões foram utilizadas para avaliar eventuais efeitos da idade média dos indivíduos, da latitude e no caso da prevalência de cárie do CPOD e do cpod. A heterogeneidade da meta-análise foi considerada elevada quando o I^2 era superior a 50%.

Em cada *Forest Plot* a área dos quadrados representa o tamanho da amostra. As linhas horizontais contínuas e a largura do losango representam o intervalo de confiança. O centro amarelo dos diamantes indica as estimativas para cada subgrupo, enquanto que o centro azul do diamante e a linha pontilhada vertical vermelha aponta para a estimativa geral agrupada.

Para descobrir se as co-variáveis como a idade e a latitude, poderiam estar a influenciar os resultados da meta-análise, realizaram-se meta-regressões entre estas variáveis e os valores de cada uma das taxas em questão. Das meta-regressões resultou um coeficiente, que é uma medida do efeito da variável em estudo sobre a taxa de sucesso que está a ser avaliada. A hipótese nula (H_0) é quando esse coeficiente é igual a zero, ou seja, não significativo. Desta forma, considerou-se haver suporte estatístico para uma diferença sempre que o resultado do teste estatístico apresentasse $p < 0,05$.

Foram realizados Testes Z a confirmar se a diferença entre a média das duas populações (neste caso, Continentes) é significativa. Quanto maior o valor de P ($> 0,05$) mais este suporta a hipótese nula. Sendo as duas populações consideradas iguais estatisticamente quando a hipótese nula é aceite. O que significa que a diferença entre as duas populações não é grande o suficiente para ser considerada relevante.

III. Resultados

Foram identificadas 482 referências no total (163 referências foram identificadas no *B'on* e importadas diretamente para o *Mendeley* e 319 no *Pubmed* que inicialmente foram importadas para o *Endnote version 1.19* e de seguida para o *Mendeley*). Foram então, através do *Mendeley* retirados os artigos que se encontravam duplicados, restando 468 artigos. Após verificar o título e o *abstract* foram eliminados 448 artigos, sobrando 20 artigos. Finalmente após uma leitura aprofundada do texto integral dos artigos e verificando os critérios de inclusão e exclusão, ficaram 14 artigos. Após o *quality assessment* ficaram 13 artigos restantes.

Artigos excluídos:

1: Meta-análise

1: Só tinha resultados para tratamentos de quimioterapia e radioterapia conjugadas

1: Caso clínico de apenas uma criança

1: Incluía crianças após mais de dois anos de terminarem quimioterapia

1: Adultos

1: Manifestações orais muito específicas (n = 6).

1: Risco alto no *quality assessment*.

Foram incluídos 3 estudos na meta-análise sobre candidíase oral, 12 estudos incluídos na meta-análise sobre a manifestação oral de mucosite, 4 estudos incluídos na meta-análise sobre gengivite, 4 estudos incluídos na meta-análise sobre úlceras e 6 estudos sobre a cárie.

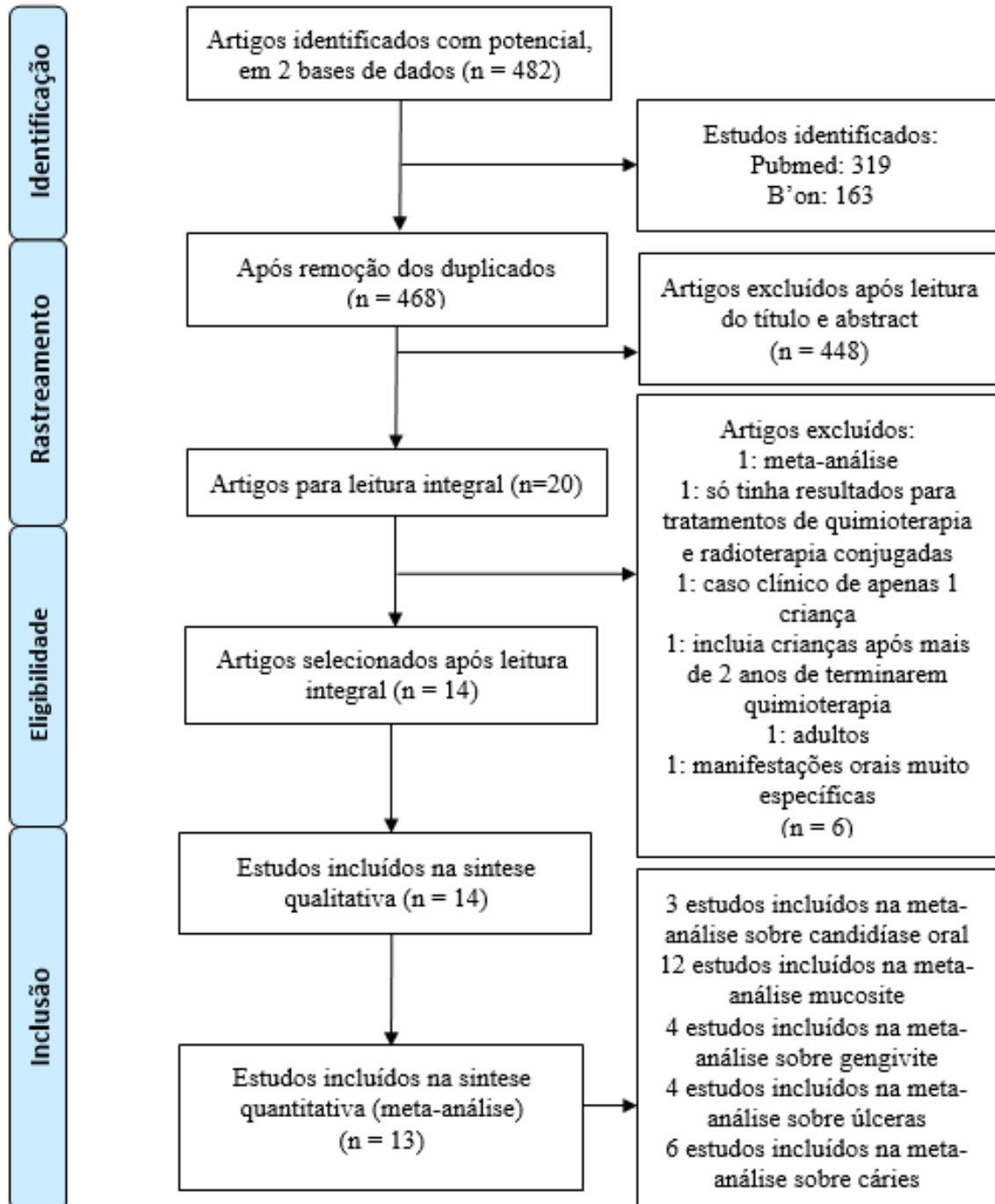


Figura 1 – Diagrama PRISMA para a identificação e seleção dos estudos elegíveis para a meta-análise

Os artigos foram avaliados segundo *Quality assessment checklist for prevalence studies* (34), a avaliação dos artigos foi a registada na tabela seguinte, sendo que apenas 1 artigo foi excluído (valor de 10 em 15), que foi considerado um artigo de risco alto de enviesamento.

Tabela 3 – Resultados do *Quality assessment checklist for prevalence studies* com questões pertinentes ao estudo efetuado. Avaliação: 0-5 valores- Risco baixo, 5-10 valores – Risco moderado, 10-15 valores – Risco Elevado.

		QUESTÕES															Total	Avaliação do risco
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
E S T U D O S	Alnuaimi (36)	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	7/15	Moderado
	Ponce-Torres (6)	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4/15	Baixo
	Ribeiro I (9)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4/15	Baixo
	Otmani (37)	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5/15	Baixo
	Ip (38)	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	5/15	Baixo
	Allen (17)	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	7/15	Moderado
	Olczak-Kowalczyk (39)	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	9/15	Moderado
	Kowlessar (40)	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	6/15	Moderado
	Krasuska-Sawiska (28)	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	6/15	Moderado
	Kung (27)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3/15	Baixo
	Juárez-López (41)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	5/15	Baixo
	Dubey (42)	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	10/15	Alto
Soares (43)	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	9/15	Moderado	
Azher (44)	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	8/15	Moderado	

1. Análise descritiva

Tabela 4 - Tabela de evidência dos artigos incorporados na revisão sistemática

<i>Autor (ano)</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Local do estudo (País)</i>	<i>Latitude/Continente-geografia</i>	<i>Pacientes (M/F)</i>	<i>Idade de início da quimioterapia</i>	<i>Tipo de cancro</i>	<i>Tipo de quimioterapia (relacionando-a com manifestações orais)</i>	<i>Manifestações (Prevalência)</i>
<i>Ponce-Torres et al (2010)</i>	Estudo transversal e observacional.	Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto,” San Luis Potosi, unidade de Hemato-oncologia pediátrica (México)	19.433/ América do Norte	49 (26/23)	7.34	Leucemia Linfoblástica aguda	Não especificado	Gengivite (91.84%) Cárie (81.63%) Mucosite (38.77%) Periodontite (16.32%) Queilite (18.36%) Herpes recorrente (12.24%) Gengivostomatite herpética primária (2.04%) Candidíase recorrente (6.12%) Outros problemas orais: Lábios secos (93.80%) Pale tissue (71.42%) Hipoplasia de esmalte (29.61%) Petéquia (34.70%) Equimoses (36.73%) Úlceras induzidas (34.70%) Coated tongue (6.12%) Lesão auto-induzida (2.04%)
<i>Otmani et al (2011)</i>	Estudo coorte prospetivo, longitudinal, observacional.	Hospital de Rabat, unidade de hemato-oncologia pediátrica (Marrocos)	33.972/ África	970 (619/351)	6.8	Vários tipos de neoplasia maligna	Cisplatina– Carboplatina, Vincristina, Daunorubicina- Doxorubicina, Metotrexato,	Mucosite (55.6%)

							Citarabina, Etoposide, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Bleomicina, Actinomicina, 6- mercaptopurina, Vinblastina, Asparaginase	
<i>Soares et al (2011).</i>	Estudo longitudinal e observacional.	Unidade de hemato-oncologia pediátrica do Hospital Varela Santiago, Natal (Brasil)	-5.795/ América do Sul	17 (não referido)	Não referido	Leucemia Linfoblástica Aguda	Não especificado	Mucosite (29.4%)
<i>Azher et al (2013)</i>	Estudo observacional, transversal	Departamento de pediatria oncológica, Kidwai Memorial Instituto de oncologia, Bangalore, Karnataka (Índia)	12.972/ Ásia	94 (não referido)	Não referido	Leucemia Linfoblástica Aguda	Não especificado	Status gengival: 12% Mucosite: 20% Cárie: -CPOD: 0.17 -cpod: 2.00
<i>Ip et al (2014)</i>	Estudo prospetivo, observacional e estudo coorte.	Hospitais de Hong-Kong (China)	22.396/ Ásia	140 (88/52)	11.8	Vários tipos de neoplasia maligna	Regimes baseados em: -Etoposide, -Methotrexato -Citarabina -Adriamicina -Outros	Mucosite (41%)
<i>Kung et al (2015)</i>	Estudo piloto transversal, observacional.	Children's Centre for Cancer and Blood Disease (CCCBD) e Departamento de	22.396/ Ásia	69 (44/25)	9.2	Vários tipos de neoplasia maligna	Antimetabolitos (Metotrexato), Antibióticos citotóxicos (Actinomicina D)	Cárie: CPOD (2.87) Quimioterapia ativa (54%) Patologias orais: 25% de todas as crianças:

		crianças e adolescentes, Queen Mary Hospital (QMH) (China)					Agentes alquilantes (Ifosfamida, Ciclofosfamida e cisplatina), Alcalóides de planta (vincristina), Inibidores de topoisomerase, (etoposide, Doxorubicina), Inibidor RTK	-mucosite (17%) -petequias (6%) -úlceras aftosas (4%) Com quimioterapia ativa: 37% tem patologias orais
<i>Krasuska-Sawiska et al (2016)</i>	Estudo retrospectivo, longitudinal, observacional com controlo.	Children's Memorial Hospital (Polónia)	51.919/ Europa	60 (não referido)	9.12	Vários tipos de neoplasia maligna	Não especificado	Mucosite (45%) Índice de placa (1.83) Índice gengival (0.699) Defeitos esmalte: -opacidades (3.75) -hipoplasia (0.4) Combinação das duas (0.166) Cárie: -índice CPOD (8.78) -WSL (2.21)
<i>Allen et al (2018)</i>	Estudo coorte prospetivo longitudinal	Women's and Children's Hospital em Adelaide (Austrália)	-34.921/ Oceânia	73 (não especificado)	Não referido	Vários tipos de neoplasia maligna	Não especificado	Mucosite (42.5%)
<i>Alnuaimi et al (2018)</i>	Estudo retrospectivo	3 hospitais principais do país: -Sheikh Khalifah Medical City (SKMC) em Abu Dhabi -Tawam Hospital in Al Ain -Dubai Hospital in	25.277/ Ásia	120 (68/52)	4.67	Vários tipos de leucemia (leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda e leucemia	Não especificado	Prevalência geral de problemas orais: 60% Mucosite e ulceração (52.4%) Candidíase (14.2%) Herpes e Gengivo-estomatite herpética (9.1%) Hemorragia gengival (4.2%) Gengivite (4.1%) Petechia (1.7%) Cárie

		Dubai (Emirados Árabes Unidos)				mieloide crónica)		(18.3%) Pobre higiene oral (4.1%) Dor facial e paralisia (1.7%) Outra (1.7%)
<i>Dubey et al (2018)</i>	Estudo transversal e observacional.	Institute of Dental Sciences, Lucknow (Índia)	26.850/ Ásia	30 (Não referido)	Não referido	Leucemia Linfoblástica Aguda	Não especificado	CPOD: 1.17 cpod: 5.17
<i>Juárez-López et al (2018)</i>	Estudo transversal e observacional.	Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Cidade do México (México)	19.433/ América do Norte	103 (67/36)	Não referido	Leucemia Linfoblástica Aguda	Não especificado	Mucosite (98%) Gengivite (86%) Úlceras orofaríngeas (90%) Candidíase (78%) Cárie: CPOD 4.43, cpod 3.37
<i>Olczak-Kowalczyk et al (2018)</i>	Estudo transversal, observacional com controlo	Clínica dentária do Children’s Memorial Health Institute, provincia de Mazovia (Polónia)	51.919/ Europa	60 (não especificado)	11.24	Vários tipos de neoplasia maligna	Não especificado	Incidência de cárie (90%), -CPOD: 8.78
<i>Kowlessar et al (2019)</i>	Estudo longitudinal, observacional	Hospital pediátrico em Trinidad (Trinidad e Tobaco)	10.444/ América Central	71 (38/33)	6.64	Vários tipos de neoplasia maligna	Não especificado	Cárie (54.3%) Gengivite (41.3%) Mucosite (3%) cpod: 3.5 CPOD: 0.22
<i>Ribeiro et al (2019)</i>	Estudo longitudinal, prospetivo e observacional	Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa-PB. (Brasil)	-7.119/ América do Sul	105 (57/48)	7.30	Vários tipos de neoplasia maligna	Actinomicina D, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Ifosfamida, Metotrexato, Vincristina e Cisplatina.	Mucosite (29.5%)

Diferentes estudos com várias manifestações orais foram incluídos nesta revisão, também se avaliou a localização dos hospitais ou clínicas, a idade de início da quimioterapia, números de crianças e respetivo género. Foi tomado em consideração o tipo de cancro e tipo de quimioterapia realizada (a que podia ser relacionada com as manifestações orais). A tabela encontra-se organizada cronologicamente, o artigo mais antigo é o que está colocado em primeiro lugar.

2. Meta-análise

2.1.Cárie

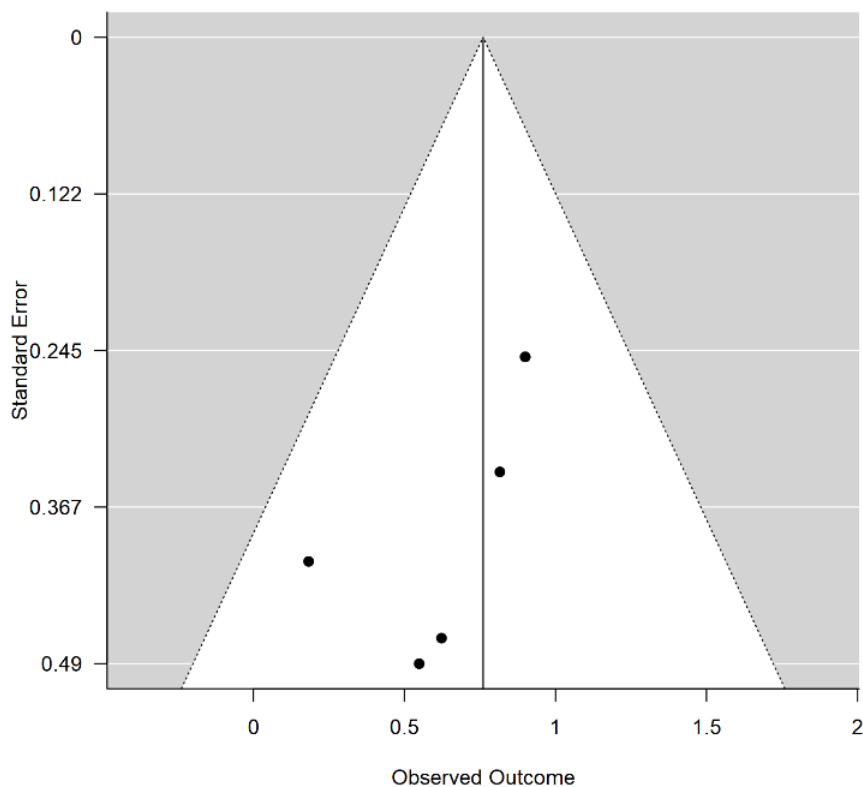


Figura 2 – *Funnel plot* dos artigos utilizados na meta-análise da prevalência de cárie na população oncológica pediátrica.

O *Funnel plot* permite-nos avaliar através do eixo das ordenadas a qualidade dos estudos como é refletido pelo erro padrão das amostras. Assim, o erro padrão diminui ao longo do eixo das ordenadas deste gráfico, o que remete para o topo do triângulo os estudos de melhor qualidade, que estudaram um maior número de pessoas e que têm, por consequente, um menor erro padrão. Assim, estudos que se encontrem assinalados neste gráfico mais perto do ápice correspondem a estudos de melhor qualidade (estudos mais precisos). Os estudos com melhor qualidade tendem também a encontrar-se mais próximo do centro do triângulo (valor que resulta da meta-análise), porque são estudos com maior autoridade e peso na meta-análise. Na base do triângulo encontramos estudos de qualidade inferior, nos quais intervêm menos pessoas ou com *follow ups* mais curtos.

Podemos, também, verificar se há simetrias entre os estudos e por fim verificar se há enviesamento na publicação, que pode ser mais evidenciado pelos estudos de menor qualidade.

Ao observarmos o gráfico da Figura 2 verificamos que não há discriminação (enviesamento) na probabilidade de publicação dos estudos de acordo com os resultados que são reportados e de acordo com a qualidade do estudo (estudos com menor qualidade encontram-se com resultados menos sensacionalistas que os estudos de melhor qualidade), estas diferenças não estão a ser provocadas pelo enviesamento, mas sim por outras causas, causas essas que vamos analisar através de outros fatores e outras variáveis – através de meta-análises de subgrupo e meta-regressões.

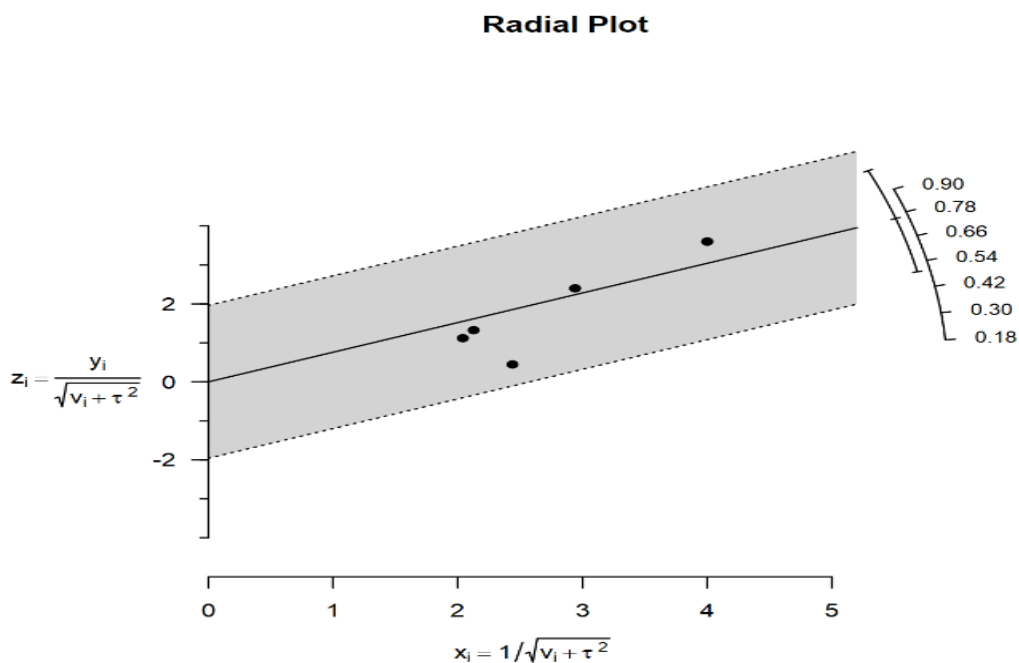


Figura 3 – Galbraith plot dos estudos utilizados na meta-análise de prevalência de cárie da população oncológica pediátrica.

Com este gráfico (Figura 3) conseguimos observar novamente a diferença entre a quantidade de estudos de superior e inferior qualidade. Conseguimos, também, ver que não existem resultados muito discordantes ou *outliers* (fora dos limites), sem prejuízo de termos uma heterogeneidade elevada (97.06%), pois todos os artigos se encontram dentro dos limites.

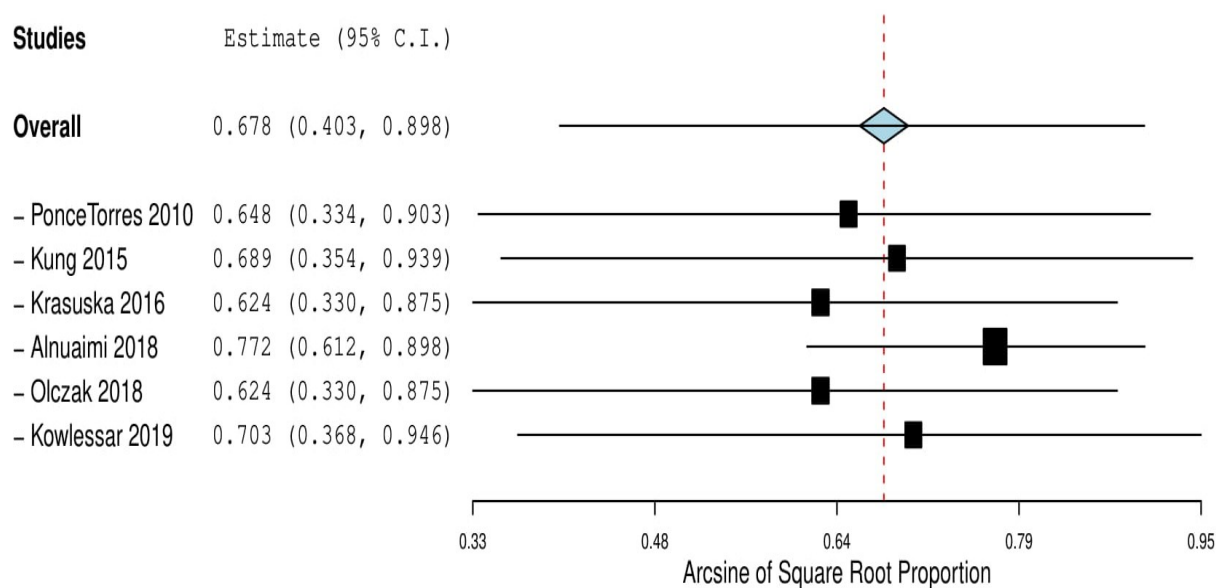


Figura 4 – Gráfico *Leave-One-Out* da prevalência de cárie na população oncológica pediátrica. A dimensão dos quadrados a preto representa o peso que o estudo que foi excluído tem no resultado global da meta-análise. As linhas horizontais correspondem à incerteza, e o losango azul corresponde ao resultado da meta-análise em que todos os estudos estão incluídos.

O objetivo deste gráfico é fazer uma análise de sensibilidade para observarmos o efeito isolado que cada artigo tem na meta-análise. Ou seja, permite-nos ver a existência de um ou mais estudos que contribuem de forma desequilibrada para o resultado da meta-análise. Conseguimos perceber se um artigo, por ter muito peso no resultado da meta-análise, poderá ter associado risco elevado de provocar enviesamento significativo na meta-análise, pela eventual extração inadequada ou errada dos seus dados.

Através do gráfico presente na Figura 4 conseguimos perceber que há um equilíbrio, cada um dos artigos contribui para a meta-análise de uma forma equilibrada. Também, parece existir um balanceamento dentro do que seria expectável em volta do valor global. O artigo *PonceTorres* contribuiu com 16.486%, *Kung* com 16.687%, *Krasuska* com 16.613%, *Alnuaimi* com 16.901%, *Olczak* com 16.613% e o *Kowlessar* com 16.701% para o resultado global da prevalência.

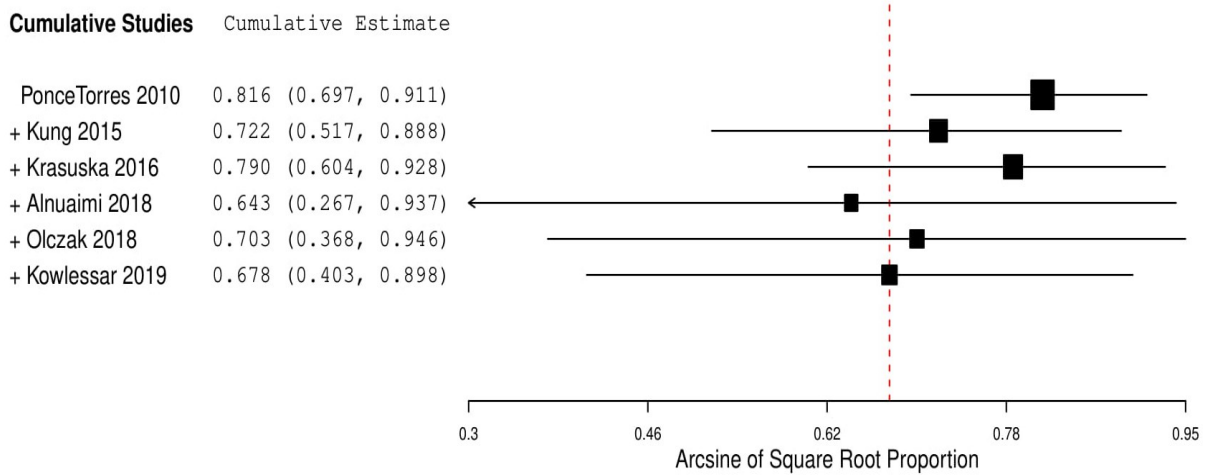


Figura 5 – Meta-análise cumulativa da prevalência de cárie na população oncológica pediátrica.

A ordenação crescente dos estudos por data de realização demonstra a evolução da percepção da prevalência de cárie.

Conseguimos observar no gráfico presente na Figura 5, que ao longo do tempo parece ter havido uma tendência para a diminuição do valor percecionado da prevalência de cárie.

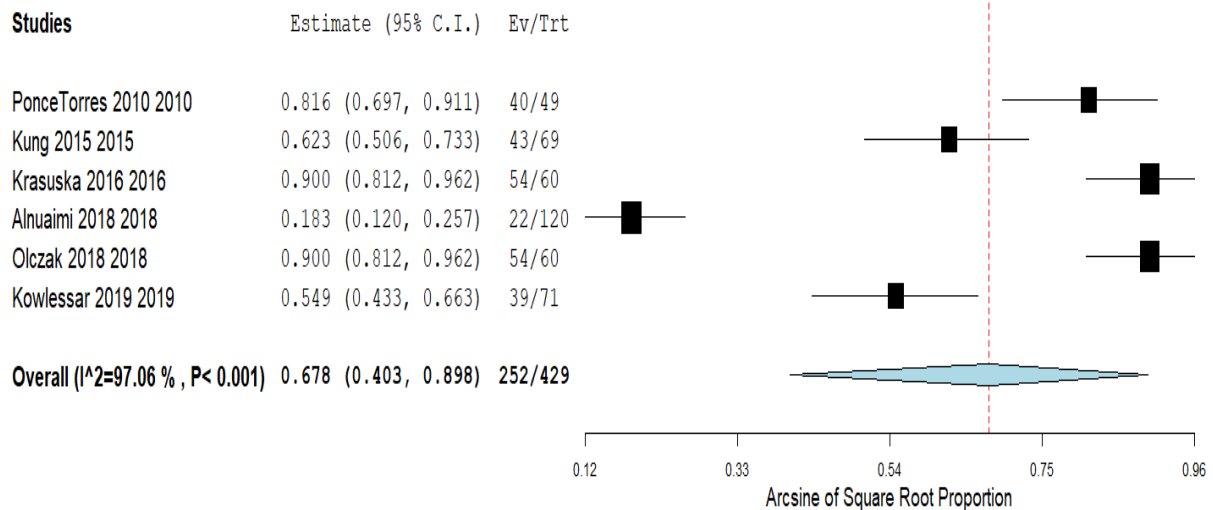


Figura 6 - *Forest plot* representativo da prevalência de cárie na população oncológica pediátrica. Ev: presença de cárie. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver cárie. I^2 : índice de heterogeneidade. A linha vertical pontilhada a vermelho representa o resultado global da meta-análise, enquanto que a amplitude do losango azul é uma medida da representação da precisão desse resultado.

Consideramos a heterogeneidade como sendo elevada, sempre que esta é superior a 50% ($I^2 \geq 50\%$), neste caso (Figura 6) temos um valor de 97.06% o que significa que a meta-análise é heterogênea, reflexo da discordância dos estudos autoritários nela presentes. Em resultado da heterogeneidade elevada acabamos por ter uma prevalência com uma incerteza associada muito grande também.

A amplitude horizontal do losango azul representa a incerteza associada do valor global meta-analítico.

Como resultado de uma elevada discordância obtemos um valor global, meta-analítico, associado a uma certa incerteza, relativamente ao valor que existe na população amostrada por estes estudos. O valor global foi de 67.8% de prevalência da cárie, e nas populações amostradas muito provavelmente o valor real, com um nível de certeza de 95%, fica entre os 40.3% e os 89.8%, sendo este o intervalo de confiança associado à população estudada.

As causas desta heterogeneidade elevado podem ser, em certa medida, investigadas através de meta-análises de subgrupo e de meta-regressões, que vão permitir avaliar o papel de determinadas co-variáveis na prevalência da cárie.

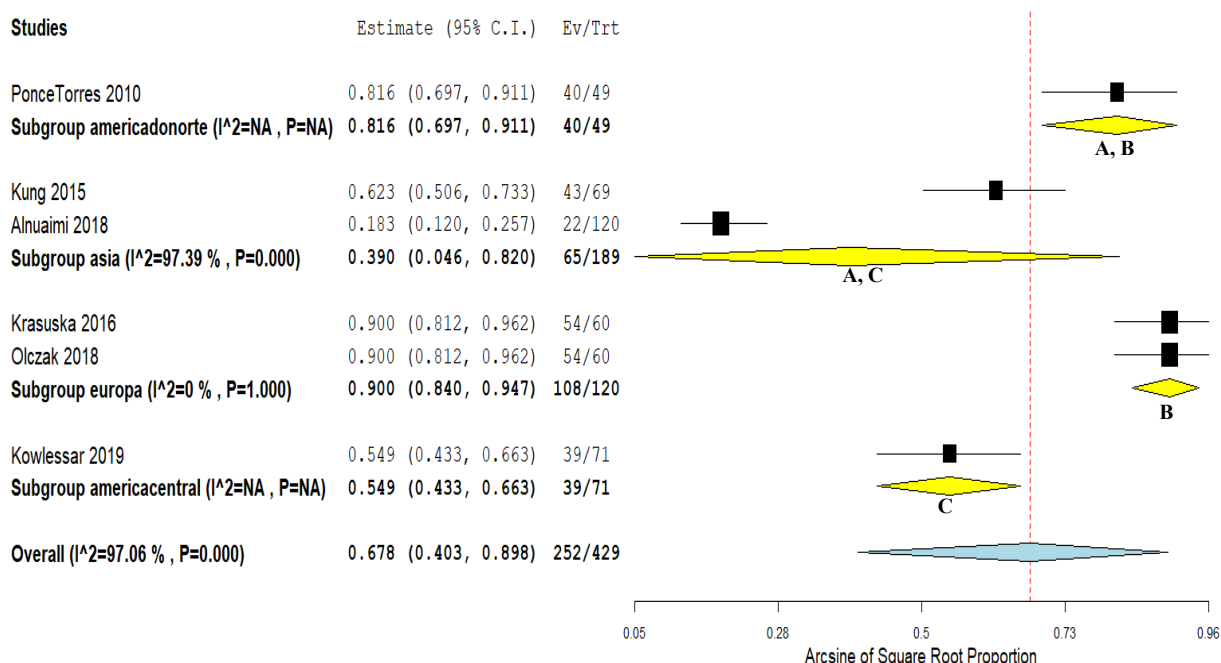


Figura 7 – Meta-análise do subgrupo geografia. Ev: presença de cárie. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver cárie. I^2 : índice de heterogeneidade. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (Teste Z, $p>0.05$)

Entre os diferentes subgrupos a prevalência de cárie variou entre os 39% para a ásia e os 90% para a europa e o número total de crianças incluídas foi de 429. Em termos gerais a prevalência foi de 67.8% com uma heterogeneidade associada de 97.06%. A geografia poderá ser um fator que explica parcialmente a heterogeneidade da análise, sendo que o local onde se encontram as populações estudadas, poderá ter impacto na prevalência da cárie dessas populações.

Com os gráficos das meta-análise de subgrupo conseguimos observar a existência ou não de heterogeneidade entre os subgrupos, com a limitação da existência de poucos artigos para cada subgrupo, e observamos uma limitação geográfica. Entre a América do Norte e a Europa e entre a Ásia e América Central não parece haver diferenças significativas, contudo, parece haver diferenças relevantes entre a América Central e a Europa, e entre a América Central e a América do Norte, entre a Ásia e a América do Norte, e entre Ásia e a Europa. Para suportar estatisticamente as diferenças encontradas foram realizados Testes Z, cujos resultados se encontram na Tabela 5.

Tabela 5 – Teste Z (cárie). Existe suporte estatístico quando $P < 0.05$.

Subgrupos	Hipótese nula (hn)	Valor de P	Resultado
América Central e a Europa	$P < 0.05$, hn rejeitada.	2.29259 e-8	Diferenças estatisticamente significativas
Ásia e a Europa	$P < 0.05$, hn rejeitada.	0.02057	Diferenças estatisticamente significativas
América Central e a América do Norte	$P < 0.05$, hn rejeitada.	0.000425262	Diferenças estatisticamente significativas
América do Norte e a Europa	$P > 0.05$, hn aceite.	0.120227	Diferenças estatisticamente não significativas
Ásia e a América do Norte	$P > 0.05$, hn aceite.	0.0574973	Diferenças estatisticamente não significativas
Ásia e a América Central	$P > 0.05$, hn é aceite.	0.482758	Diferenças estatisticamente não significativas

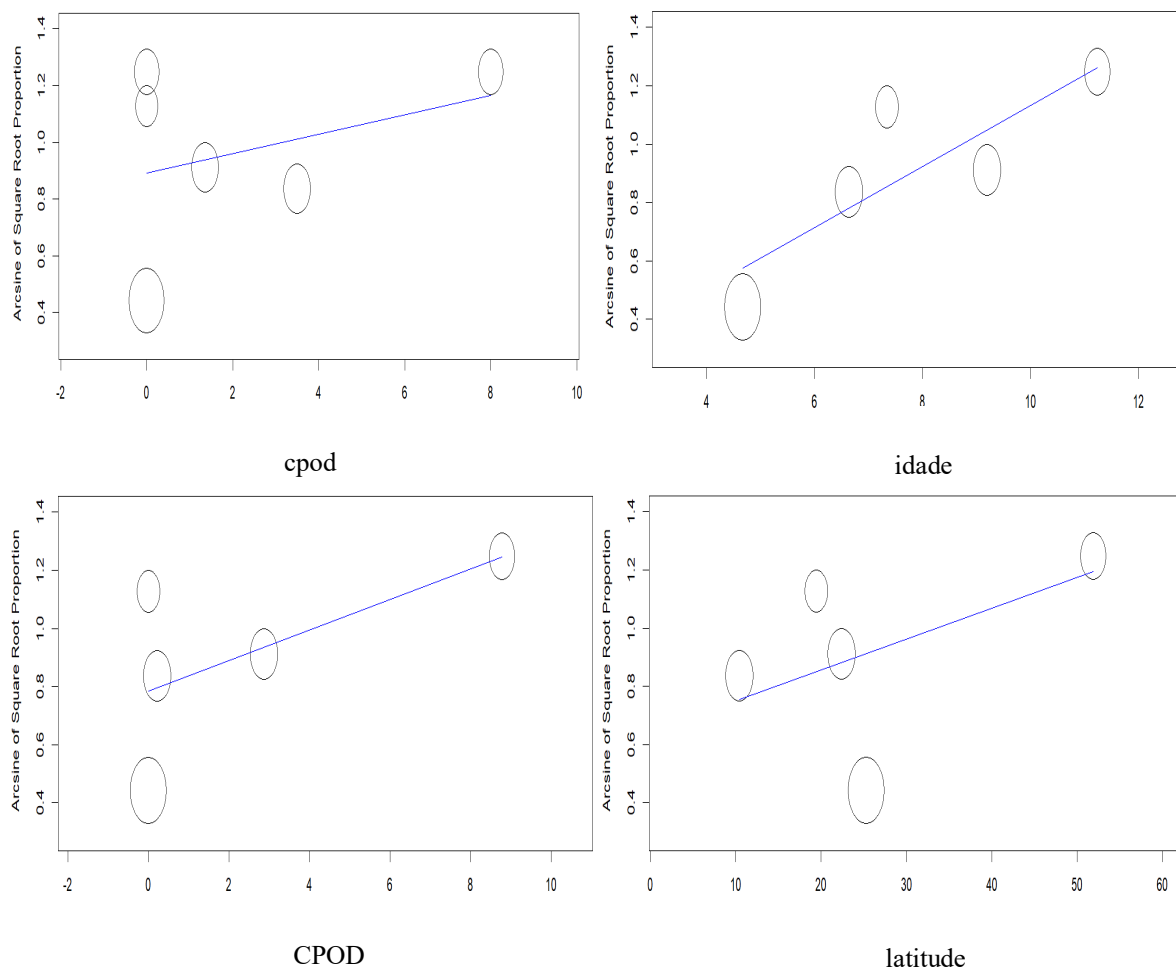


Figura 8 – Meta regressões da prevalência de cárie em função do valor de cpod, idade, CPOD e latitude.
cpod: índice de cárie dentes deciduos CPOD: índice de cárie dentes definitivos

Fomos avaliar o efeito individual das co-variáveis latitude, idade, cpod e CPOD através de meta-regressões. A meta-regressão da prevalência de cárie em função da idade apresentou um coeficiente de regressão de 0.001, que embora sendo muito baixo é estatisticamente significativo ($p < 0.05$). Por outro lado, os resultados obtidos na meta-regressão da prevalência de cárie em função da latitude reportaram um coeficiente de regressão não estatisticamente significativo de 0.073 ($p > 0.05$). A meta-regressão da prevalência de cárie do índice cpod não é significativa $p > 0.05$ (0.366), já a do índice CPOD é significativa pois o $p < 0.05$ (0.012).

Como três das co-variáveis estudadas mostraram ter algum efeito nas prevalências de cárie fomos de seguida explorar a hipótese de haver um efeito conjunto destas três co-variáveis (CPOD, idade e geografia), contudo não foi possível ajustar um modelo de meta-regressão em que estivessem todas ou mesmo apenas duas (CPOD e idade) destas co-variáveis para avaliar o efeito conjunto dessas variáveis na prevalência de cárie.

2.2.Mucosite

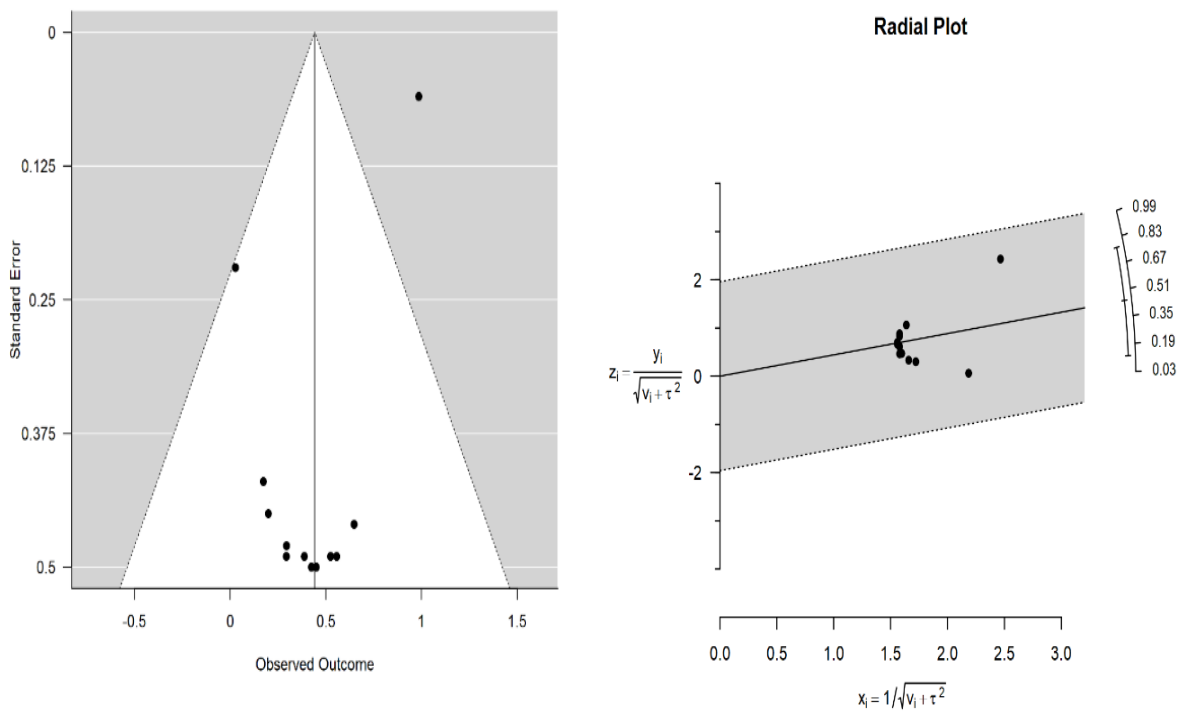


Figura 9 - *Funnel plot* e *galbraith plot* para os estudos presentes na meta-análise de prevalência de Mucosite na população oncológica pediátrica.

Ao observarmos os dois gráficos, Figura 9, seria expectável encontrar muitos estudos de qualidade inferior e menor número dos de superior qualidade, o que não se verificou.

Os dois estudos mais autoritários são muito discordantes um do outro e por esse motivo é que surgem muito separados, e não congregados no pico do *Funnel plot*. Não existe discriminação na publicação dos estudos de acordo com os resultados que são reportados e de acordo com a qualidade do estudo.

Conseguimos, também, ver que não existem estudos muito discordantes ou *outliers* (fora dos limites), pois todos os artigos se encontram dentro dos limites.

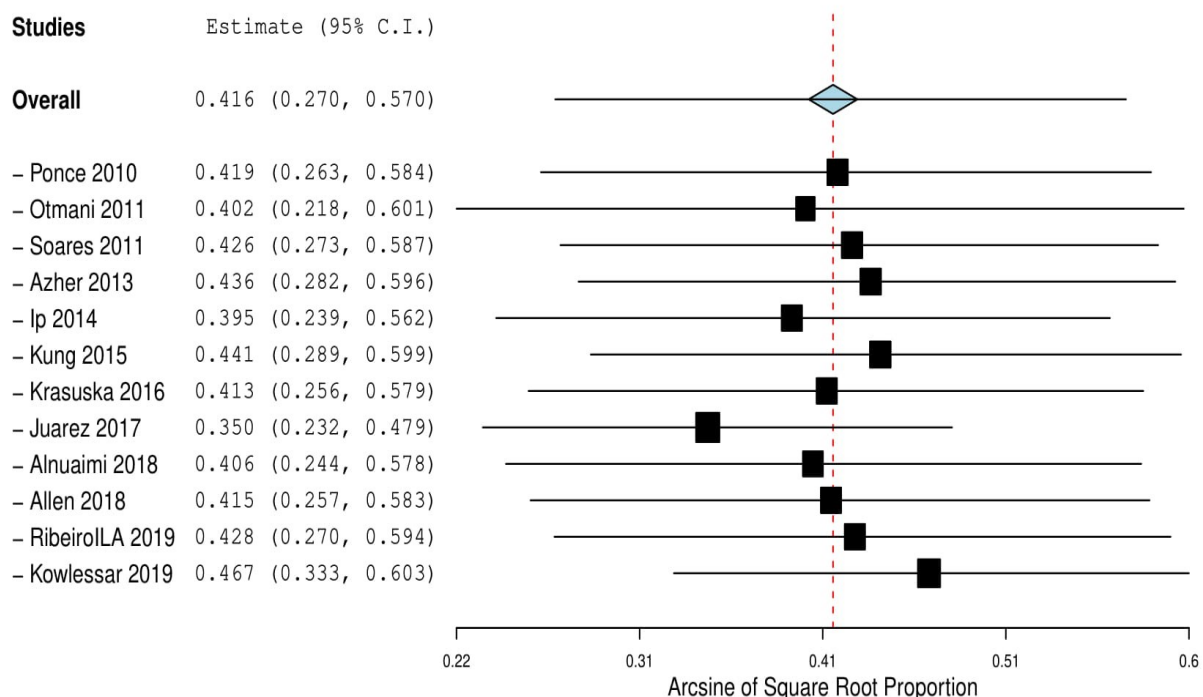


Figura 10 - Gráfico *Leave-One-Out* da prevalência de Mucosite na população oncológica pediátrica. A dimensão dos quadrados a preto representa o peso que o estudo que foi excluído tem no resultado global da meta-análise. As linhas horizontais correspondem à incerteza, e o losango azul corresponde ao resultado da meta-análise em que todos os estudos estão incluídos., no qual conseguimos observar os pesos com os quais cada artigo contribui para a meta-análise.

Através do gráfico presente na Figura 10 conseguimos perceber que há um equilíbrio, que cada um dos artigos contribui para a meta-análise de uma forma equilibrada, existindo também uma igualdade dentro do que seria de esperar em torno do valor geral. O artigo *PonceTorres* contribui com 8.262%, *Otmani* com 8.829%, *Soares* com 7.328%, *Azher* com 7.757%, *Ip* com 8.517%, *Kung* com 8.427%, *Krasuska* com 8.365%, *Juarez* com 8.450%, *Alnuaimi* com 8.606%, *Allen* com 8.450%, *Ribeiro* com 8.571% e *Kowlessar* com 8.439% para o resultado global da incidência.

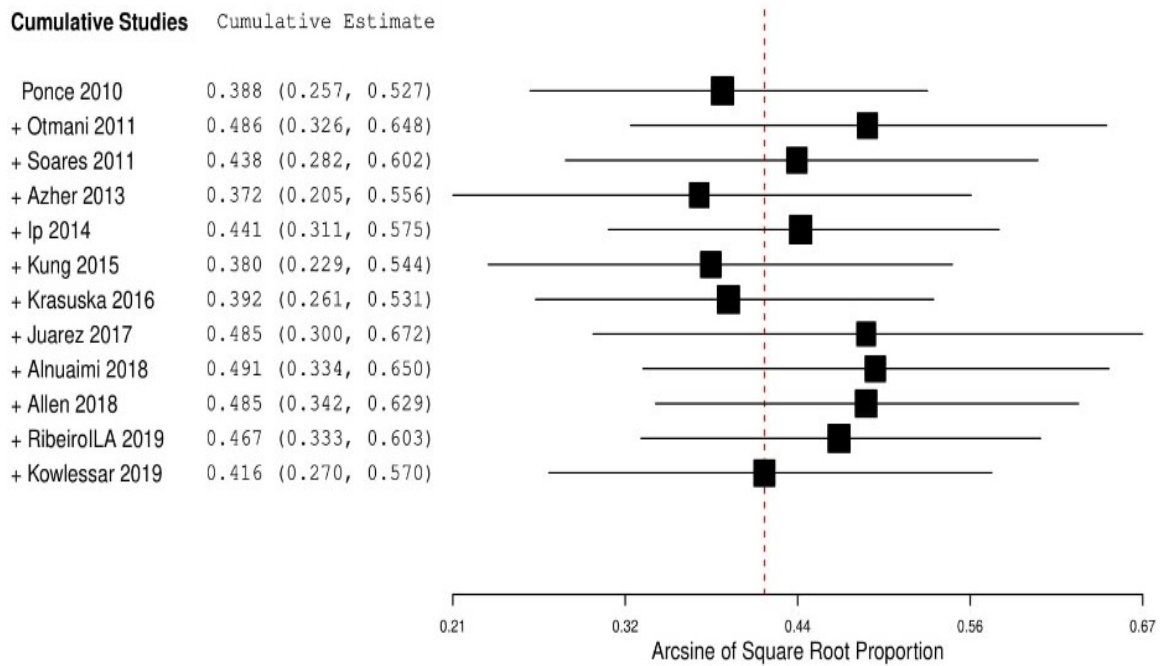


Figura 11 - Meta-análise cumulativa da prevalência de mucosite na população oncológica pediátrica

Com este gráfico (Figura 11) vemos que ao longo do tempo não parece ter havido uma evolução da percepção da prevalência de mucosite.

Pelo que foi reportado entre 2010 e 2017, exclusive, é demonstrado que a percepção variou, sem uma tendência nítida, enquanto que a partir de 2017 até 2019, tem havido já uma tendência mais clara para uma diminuição do valor de prevalência da mucosite.

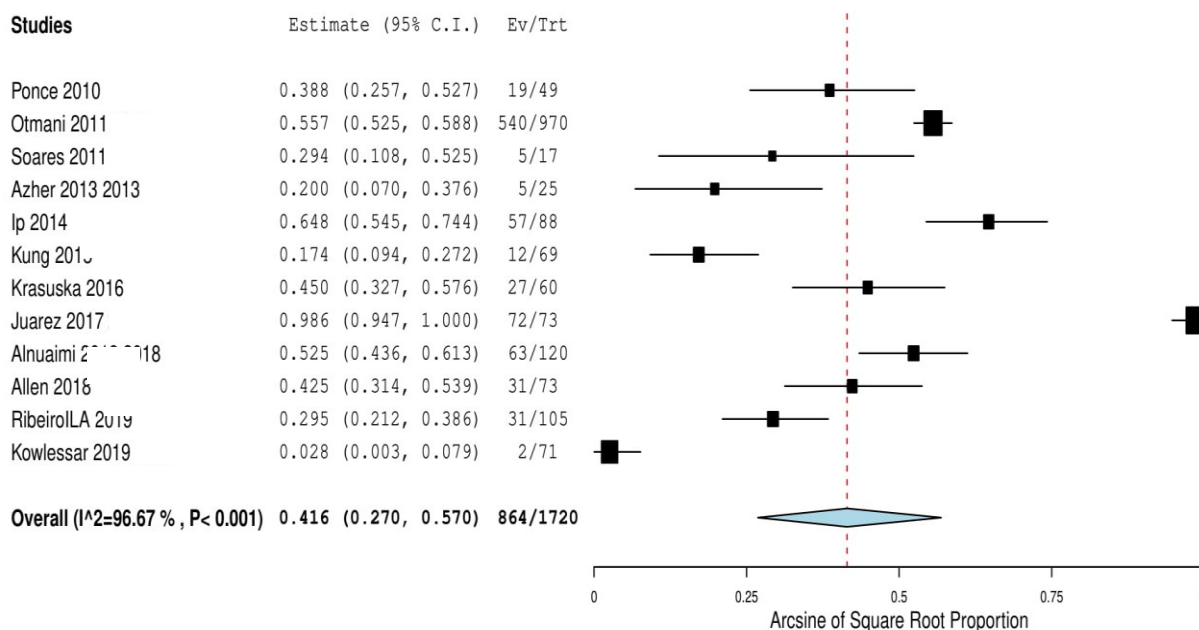


Figura 12 - Forest plot representativo da prevalência de mucosite na população oncológica pediátrica. Ev: presença de cárie. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver cárie. I^2 : índice de heterogeneidade. A linha vertical pontilhada a vermelho representa o resultado global da meta-análise, enquanto que a amplitude do losango azul é uma medida da representação da precisão desse resultado.

Através da observação dos dados neste gráfico, avaliamos a heterogeneidade, com a heterogeneidade a ser considerada a partir de $i^2 \geq 50\%$, neste caso temos um valor global de 96,67% o que significa que a meta-análise é heterogénea, reflexo da discordância dos estudos nela presentes. Em resultado da heterogeneidade acabamos por ter uma prevalência com uma incerteza associada muito grande também. As causas desta heterogeneidade elevada podem ser, de certa maneira, investigadas através de meta-análises de subgrupo e de meta-regressões, que vão permitir avaliar o papel de determinadas co-variáveis na prevalência da mucosite.

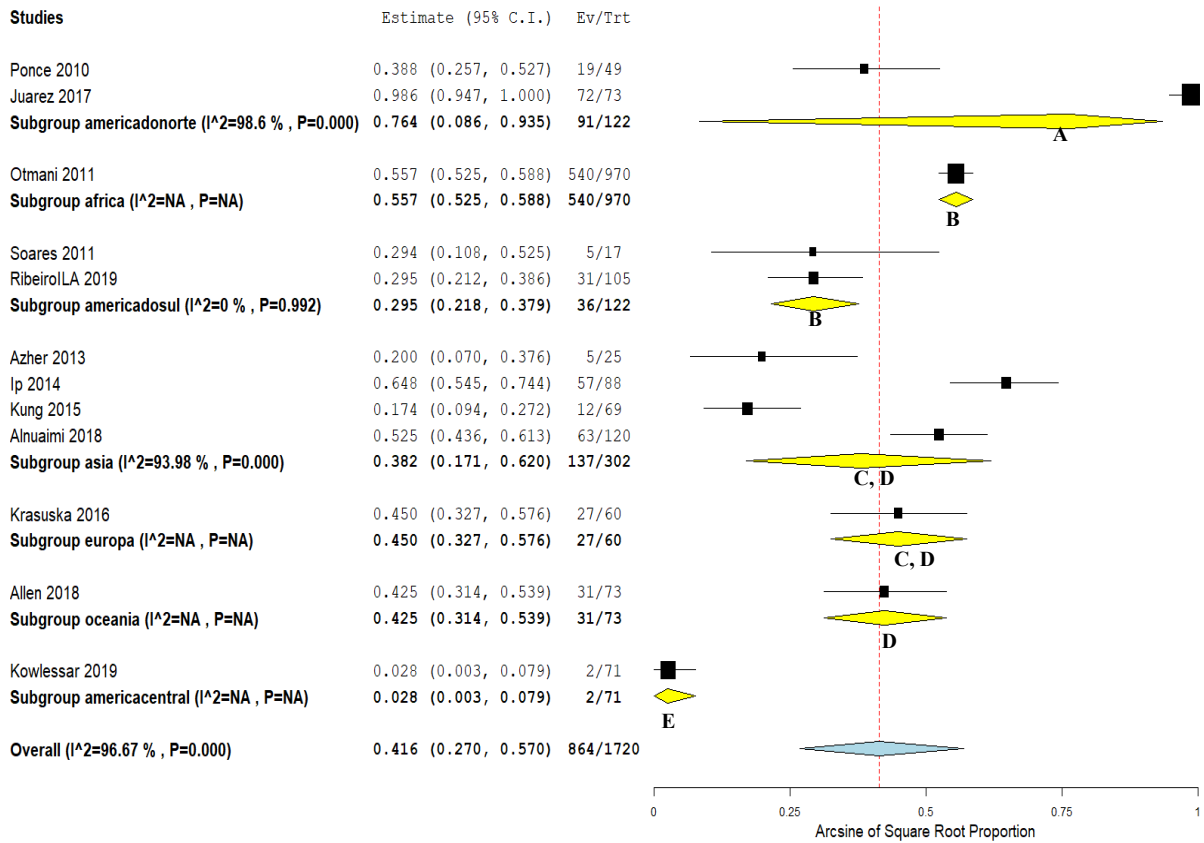


Figura 13 - Meta-análise do subgrupo geografia. Ev: presença de mucosite. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver mucosite. I²: índice de heterogeneidade. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (Teste Z, p>0.05)

Entre os diferentes subgrupos a prevalência variou entre os 2% para a América Central e os 76% para a América do Norte e o número total de crianças incluídas foi de 1720. Em termos gerais a prevalência foi de 41.6% com uma heterogeneidade associada de 96.67%.

Com os gráficos das meta-análise de subgrupo conseguimos observar a existência ou não de heterogeneidade entre os subgrupos, com a limitação da existência de poucos artigos para cada subgrupo, e observamos uma limitação geográfica, parece haver diferenças relevantes entre a América do Sul e a Europa, entre a América Central e a África, entre a América do Norte e Ásia, entre a América do Norte e a Europa e entre a Ásia e América Central. Já entre a Europa e Ásia, América do Sul e África, Ásia e Oceânia, Europa e Oceânia e Ásia e Europa, há uma relativa semelhança.

Para confirmarmos as diferenças/semelhanças foram realizados Testes Z, com os resultados demonstrados na Tabela 6, que caso tenha um valor de $P < 0.05$, estas são suportadas estatisticamente.

Tabela 6 - Teste Z (mucosite). Existe suporte estatístico quando $P < 0.05$.

Subgrupos	Hipótese nula (hn)	Valor de P	Resultado
América do Sul e a Europa	$P < 0.05$, hn rejeitada.	0.0449808	Diferenças estatisticamente significativas
América Central e a África	$P < 0.05$, hn rejeitada.	0.00000	Diferenças estatisticamente significativas
América do Norte e a Ásia	$P < 0.05$, hn rejeitada.	0.0105191	Diferenças estatisticamente significativas
América do Norte e a Europa	$P < 0.05$, hn rejeitada.	0.00372736	Diferenças estatisticamente significativas
Ásia e a América Central	$P < 0.05$, hn rejeitada.	0.00436620	Diferenças estatisticamente significativas
América do Norte e a África	$P < 0.05$, hn rejeitada.	0.0191002	Diferenças estatisticamente significativas
Europa e a Ásia	$P > 0.05$, hn aceite.	0.620944	Diferenças estatisticamente não significativas
América do Sul e a Ásia	$P > 0.05$, hn aceite.	0.499205	Diferenças estatisticamente não significativas
Ásia e a Oceânia	$P > 0.05$, hn aceite.	0.749431	Diferenças estatisticamente não significativas
Europa e a Oceânia	$P > 0.05$, hn aceite.	0.773568	Diferenças estatisticamente não significativas

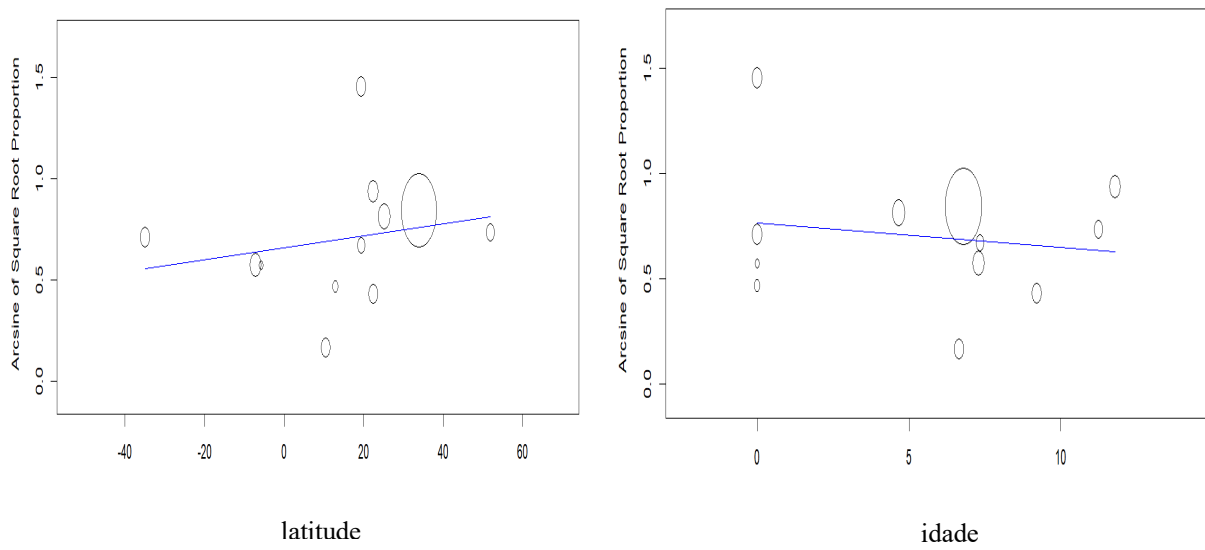


Figura 14 - Meta regressões da prevalência de mucosite em função do valor de idade e latitude.

Fomos avaliar o efeito individual das co-variáveis latitude e idade, através de meta-regressões. A meta-regressão da prevalência de mucosite em função da idade apresentou um coeficiente de regressão de 0.573, que não é estatisticamente significativo ($p > 0.05$). A meta-regressão de latitude, também, não se mostrou significativa porque $p > 0,05$ (0.469), conforme demonstrado na Figura 14.

2.3.Gengivite

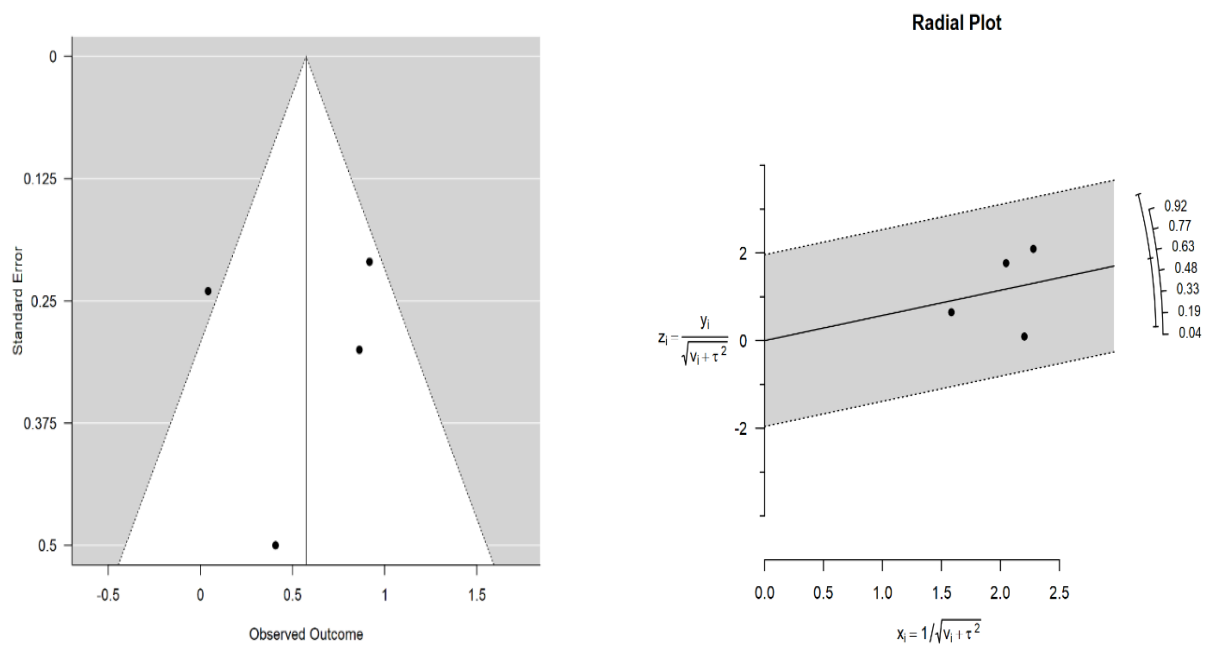


Figura 15 - *Funnel plot* e *gallbraith plot* para os estudos presentes na meta-análise de prevalência de gengivite numa população oncológica pediátrica.

Ao observarmos os dois gráficos seria expectável encontrar muitos estudos de baixa qualidade e um menor número dos de superior qualidade, o que não se verificou. Os estudos com maior qualidade estão situados no topo do triângulo, mas não no centro (o que seria mais comum) e os estudos com pior qualidade estão colocados no centro, o que é pouco comum.

Dois dos estudos mais autoritários, Figura 15, são muito discordantes um do outro e por esse motivo é que surgem muito separados, e não congregados no pico do *Funnel plot*. Conseguimos, também, ver que não existem estudos muito discordantes ou *outliers* (fora dos limites), pois todos os artigos se encontram dentro dos limites.

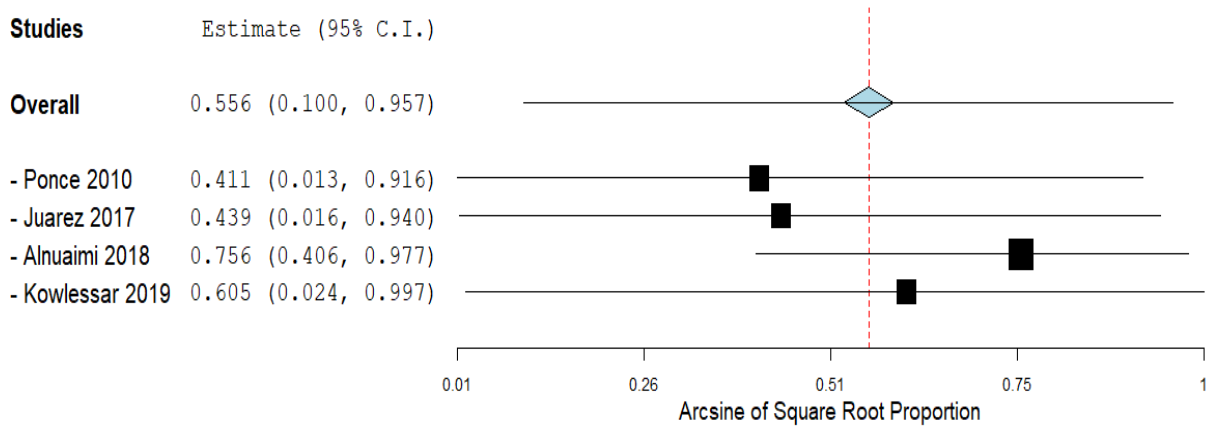


Figura 16 - Gráfico *Leave-One-Out* da prevalência de gengivite na população oncológica pediátrica. A dimensão dos quadrados a preto representa o peso que o estudo que foi excluído tem no resultado global da meta-análise. As linhas horizontais correspondem à incerteza, e o losango azul corresponde ao resultado da meta-análise em que todos os estudos estão incluídos., no qual conseguimos observar os pesos com os quais cada artigo contribui para a meta-análise.

Através do gráfico conseguimos perceber que há estabilidade nos resultados, que cada um dos artigos contribui para a meta-análise de uma forma estável, parece existir um balanceamento dentro do que seria expectável em volta do valor global, o artigo *PonceTorres* contribuiu com 24.861%, *Juarez* com 25.009%, *Alnuaimi* com 25.129% e o *Kowlessar* com 25.001% para o resultado global da incidência.

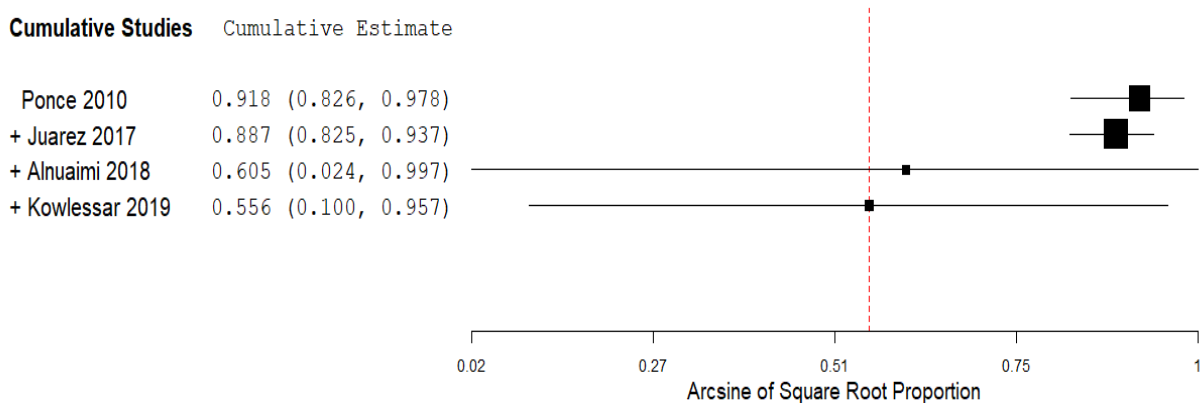


Figura 17 - Meta-análise cumulativa da prevalência de gengivite na população oncológica pediátrica.

No gráfico presente na Figura 17 vemos que ao longo do tempo parece ter havido uma tendência para a diminuição do valor percecionado da prevalência de gengivite.

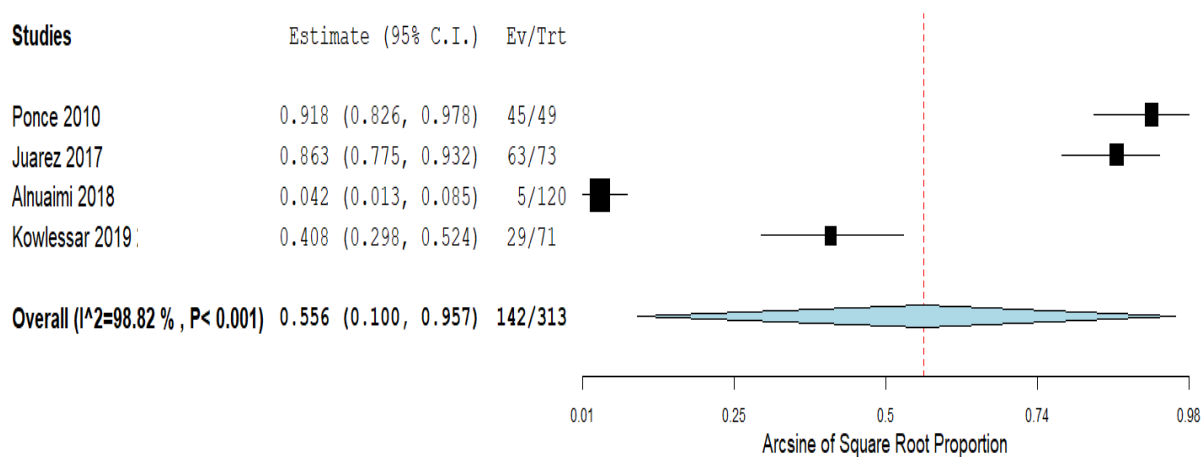


Figura 18 - *Forest plot* representativo da prevalência de gengivite na população oncológica pediátrica. Ev: presença de gengivite. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver gengivite. I^2 : índice de heterogeneidade. A linha vertical pontilhada a vermelho representa o resultado global da meta-análise, enquanto que a amplitude do losango azul é uma medida da representação da precisão desse resultado.

Avaliamos a heterogeneidade, com esta a ser considerada a partir de $i^2 \geq 50\%$, neste caso apresentado na Figura 18 temos um valor de 98.82% o que significa que a meta-análise é heterogénea, reflexo da discordância dos estudos nela presentes. Em resultado da heterogeneidade elevada acabamos por ter uma prevalência com uma incerteza associada muito grande também. Dando, contudo, oportunidade para explorar os motivos desta heterogeneidade através da análise das meta-análises de subgrupo e das meta-regressões.

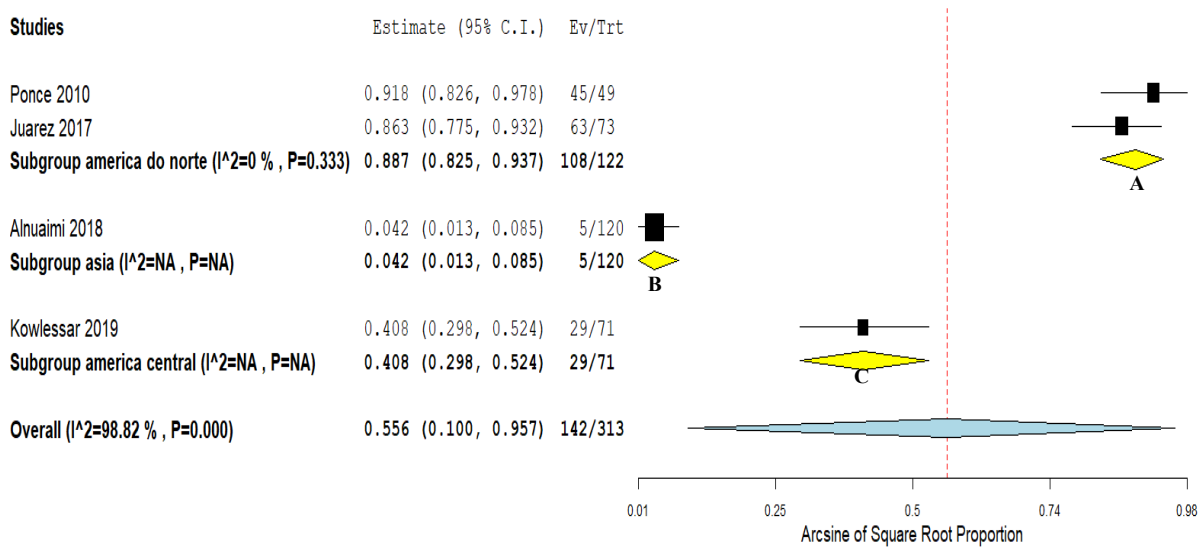


Figura 19 - Meta-análise do subgrupo geografia. Ev: presença de gengivite. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver gengivite. I^2 : índice de heterogeneidade. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (Teste Z, $p>0.05$)

Entre os diferentes subgrupos a prevalência variou entre os 4% para a Ásia e os 88% para a América do Norte e o número total de crianças incluídas foi de 313. Em termos gerais a prevalência de gengivite foi de 55.6% com uma heterogeneidade associada de 98.82%.

Com os gráficos das meta-análise de subgrupo conseguimos observar a existência ou não de heterogeneidade entre os subgrupos, com a limitação da existência de poucos artigos para cada subgrupo, e observamos uma limitação geográfica, América do Norte e a América Central parece haver diferenças significativas, entre a Ásia e América Central também parece haver diferenças significativas, e, por último, parece haver diferenças relevantes entre a América do Norte e Ásia.

Em relação às diferenças foram realizados Testes Z, com os resultados demonstrados na Tabela 7, que caso tenha um valor de $P<0.05$, estas são suportadas estatisticamente.

Tabela 7 - Teste Z (gingivite). Existe suporte estatístico quando $P < 0.05$.

Subgrupos	Hipótese nula (hn)	Valor de P	Resultado
América do Norte e a Ásia	$P < 0.05$, hn rejeitada.	0.00000	Diferenças estatisticamente significativas
América Central e a Ásia	$P < 0.05$, hn rejeitada.	6.37587e-9	Diferenças estatisticamente significativas
América Central e a América do Norte	$P < 0.05$, hn rejeitada.	9.53682e-14	Diferenças estatisticamente significativas

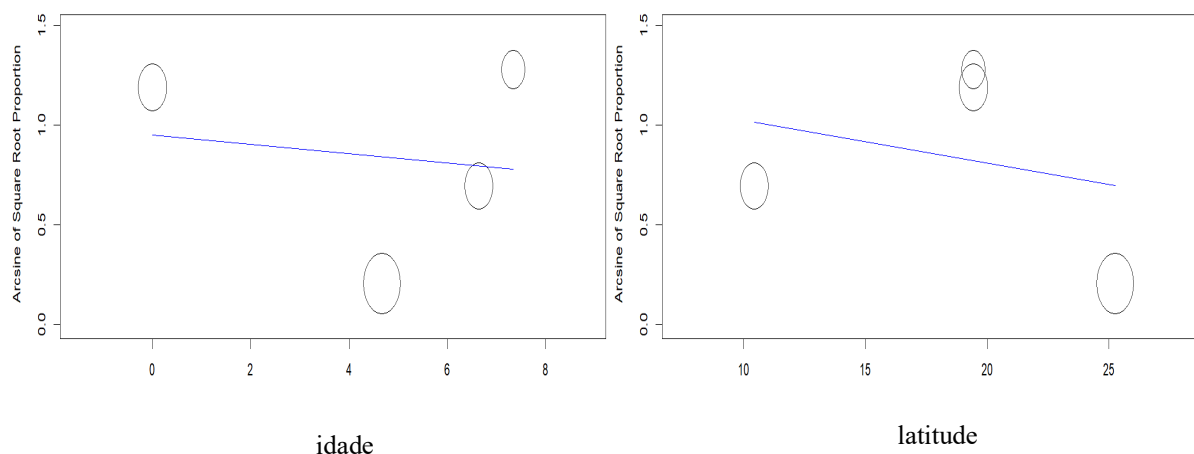


Figura 20 - Meta regressões da prevalência de gengivite em função do valor da idade e latitude

Fomos avaliar o efeito individual das co-variáveis latitude e idade, através de meta-regressões. A meta-regressão da prevalência de gengivite em função da idade apresentou um coeficiente de regressão de 0.754, que não é estatisticamente significativo ($p > 0.05$). Através da observação do gráfico presente na Figura 20 a meta-regressão de latitude também se mostrou não significativa porque $p > 0.05$ (0.584).

2.4.Úlceras

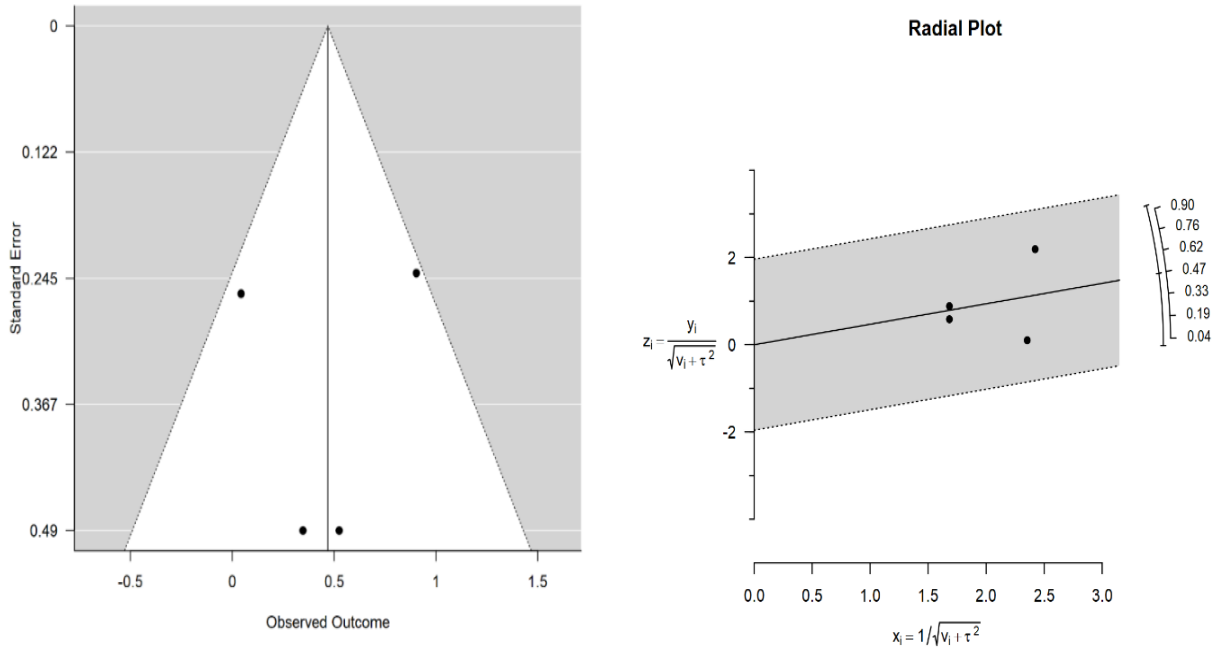


Figura 21 - *Funnel plot* e *gallbraith plot* para os estudos presentes na meta-análise de prevalência de úlceras numa população oncológica pediátrica.

Ao observarmos os dois gráficos (Figura 21) seria expectável encontrar muitos estudos de baixa qualidade e menor número dos de superior qualidade, o que não se verificou. Os estudos com maior qualidade estão situados no topo do triângulo, mas não no centro e os estudos com pior qualidade estão colocados no centro, o que é pouco comum.

Os dois estudos mais autoritários são muito discordantes um do outro e por esse motivo é que surgem muito separados, e não congregados no pico do *Funnel plot*. Conseguimos, também, ver que não existem estudos muito discordantes ou *outliers* (fora dos limites), pois todos os artigos se encontram dentro dos limites.

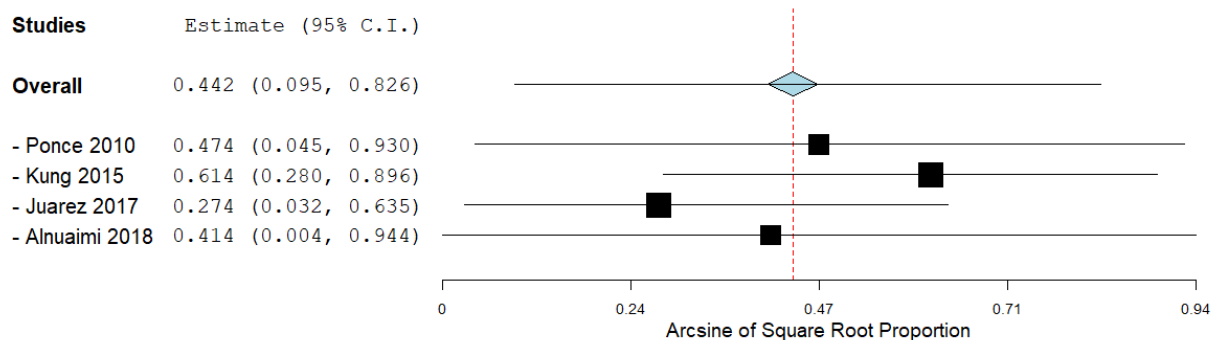


Figura 22 - Gráfico *Leave-One-Out* da prevalência de úlceras na população oncológica pediátrica. A dimensão dos quadrados a preto representa o peso que o estudo que foi excluído tem no resultado global da meta-análise. As linhas horizontais correspondem à incerteza, e o losango azul corresponde ao resultado da meta-análise em que todos os estudos estão incluídos., no qual conseguimos observar os pesos com os quais cada artigo contribui para a meta-análise.

Através do gráfico (Figura 22) conseguimos perceber que há um equilíbrio, que cada um dos artigos contribui para a meta-análise de uma forma equilibrada, parece existir um balanceamento dentro do que seria expectável em volta do valor global, o artigo *PonceTorres* contribuiu com 24.784%, *Kung* com 24.990%, *Juarez* com 25.018% e o *Alnuaimi* com 25.208% para o resultado global da incidência.

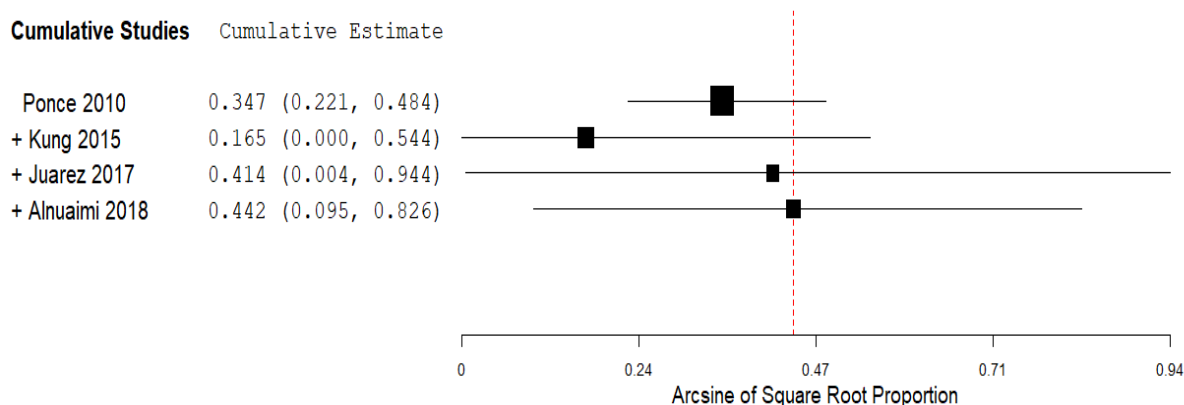


Figura 23 - Meta-análise cumulativa da prevalência de úlceras na população oncológica pediátrica

Com o gráfico da meta-análise cumulativa da Figura 23 vemos que ao longo do tempo parece ter havido uma evolução da percepção da prevalência de úlceras no sentido do seu aumento. Pelo que foi reportado em 2015 a percepção variou, no entanto, a partir de 2017 até 2018, tem havido já uma tendência mais clara para um aumento do valor de prevalência das úlceras.

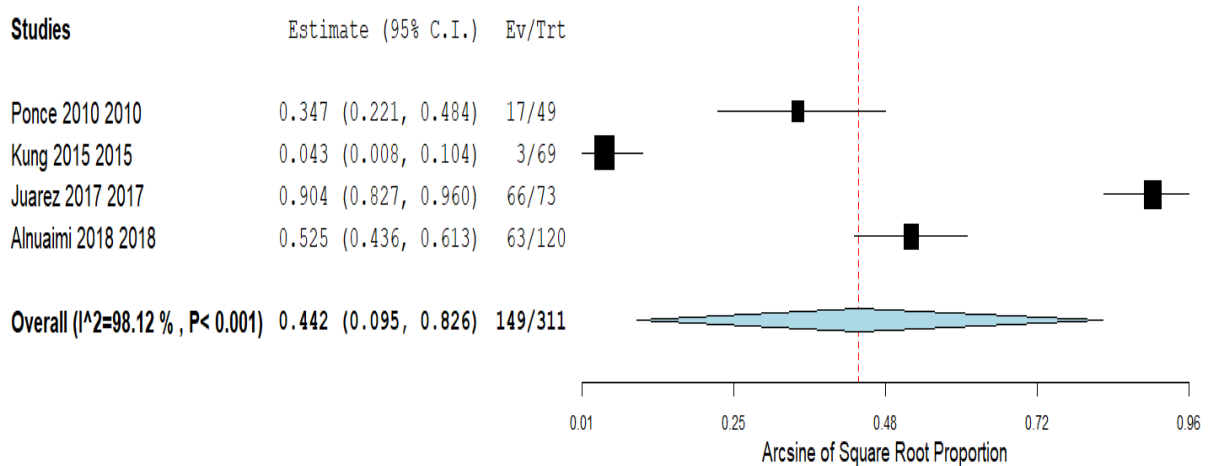


Figura 24 - *Forest plot* representativo da prevalência de úlceras na população oncológica pediátrica. Ev: presença de úlceras. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver úlceras. I^2 : índice de heterogeneidade. A linha vertical pontilhada a vermelho representa o resultado global da meta-análise, enquanto que a amplitude do losango azul é uma medida da representação da precisão desse resultado.

Avaliamos a heterogeneidade, com esta a ser considerada a partir de $i^2 \geq 50\%$, no gráfico apresentado na Figura 24, temos um valor de 98.12% o que significa que a meta-análise é heterogénea, reflexo da discordância dos estudos nela presentes. Em resultado da heterogeneidade elevada acabamos por ter uma prevalência com uma incerteza associada muito grande também. Dando, contudo, oportunidade para explorar os motivos desta heterogeneidade através da análise das meta-análises de subgrupo e das meta-regressões.

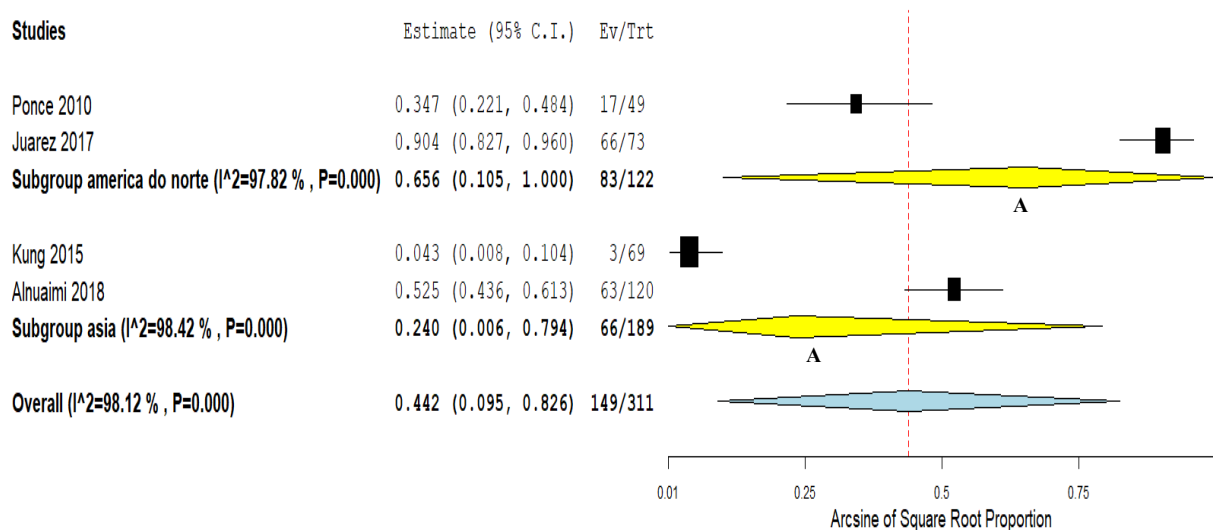


Figura 25 - Meta-análise do subgrupo geografia. Ev: presença de úlceras. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver úlceras. I^2 : índice de heterogeneidade. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (Teste Z, $p>0.05$)

Entre os diferentes subgrupos a prevalência variou entre os 24% para a Ásia e os 65% para a América do Norte e o número total de crianças incluídas foi de 311. Em termos gerais a prevalência de gengivite foi de 44.2% com uma heterogeneidade associada de 98.12%.

Com o gráfico da meta-análise de subgrupo, Figura 25, conseguimos observar a existência ou não de heterogeneidade entre os subgrupos, com a limitação da existência de poucos artigos para cada subgrupo, e observamos uma limitação geográfica, não parece haver diferenças relevantes entre a América do Norte e Ásia.

Em relação às diferenças foram realizados Testes Z, com os resultados demonstrados na Tabela 8, que caso tenha um valor de $P < 0.05$, estas são suportadas estatisticamente.

Tabela 8 - Teste Z (úlceras). Existe suporte estatístico quando $P < 0.05$.

Subgrupos	Hipótese nula (hn)	Valor de P	Resultado
América do Norte e a Ásia	$P > 0.05$, hn aceite.	0.211624	Diferenças estatisticamente não significativas

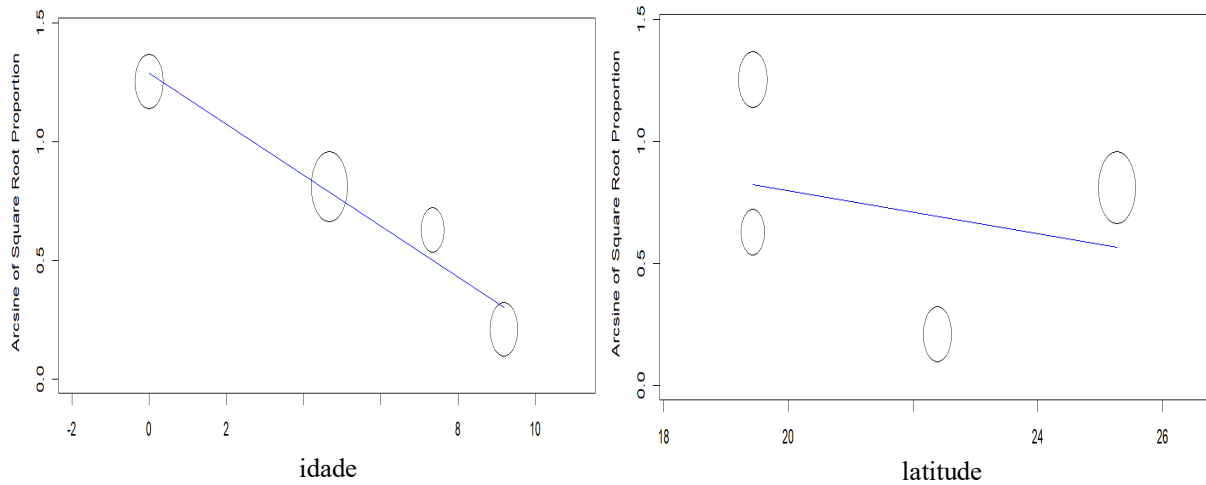


Figura 26 – Meta-regressões da prevalência de úlceras em função do valor de idade e latitude

A meta-regressão de latitude mostrou-se não significativa porque $p > 0.05$ (0.552). Já a meta-regressão da idade é muito significativa, apresentando um $p < 0.05$ (0.000).

2.5.Candidíase

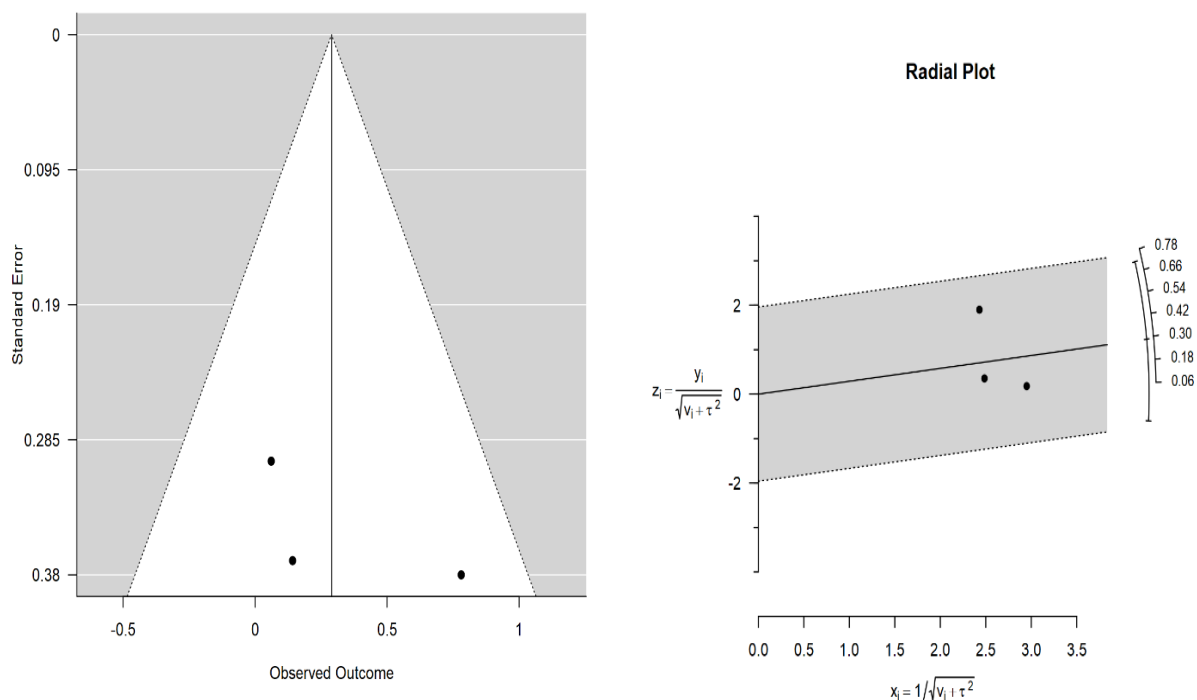


Figura 27 - Funnel plot e gallbraith plot para os estudos presentes na meta-análise de prevalência de candidíase na população oncológica pediátrica.

Ao observarmos os dois gráficos (Figura 27) seria encontramos muitos estudos de baixa qualidade. Os estudos com maior qualidade estão situados no topo do triângulo, o que não acontece. Os estudos com pior qualidade estão colocados na base do triângulo.

Conseguimos, também, ver que não existem estudos muito discordantes ou outliers (fora dos limites), pois todos os artigos se encontram dentro dos limites.

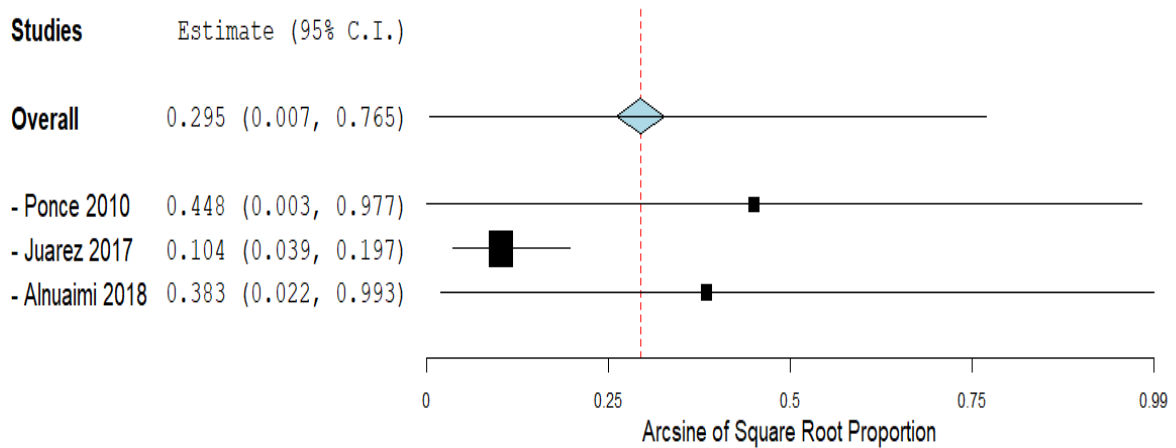


Figura 28 - Gráfico *Leave-One-Out* da prevalência de candidíase na população oncológica pediátrica. A dimensão dos quadrados a preto representa o peso que o estudo que foi excluído tem no resultado global da meta-análise. As linhas horizontais correspondem à incerteza, e o losango azul corresponde ao resultado da meta-análise em que todos os estudos estão incluídos., no qual conseguimos observar os pesos com os quais cada artigo contribui para a meta-análise.

Através do gráfico (Figura 28) conseguimos perceber que há um equilíbrio, que cada um dos artigos contribui para a meta-análise de uma forma equilibrada, parece existir um balanceamento dentro do que seria expectável em volta do valor global, o artigo *PonceTorres* contribuiu com 33.057%, *Juarez* com 33.352% e o *Alnuaimi* com 33.591% para o resultado global da incidência.

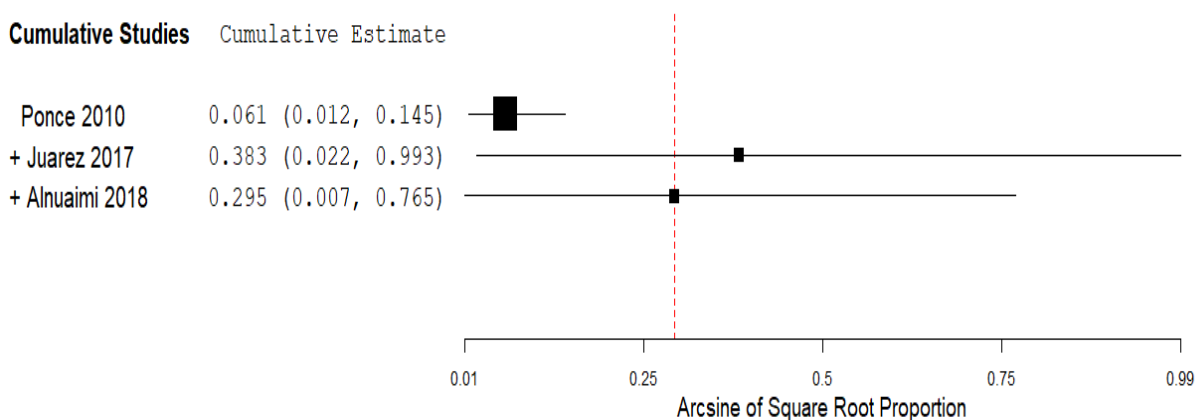


Figura 29 - Meta-análise cumulativa da prevalência de candidíase na população oncológica pediátrica.

No gráfico da Figura 29 vemos que ao longo do tempo parece ter havido uma tendência para a diminuição do valor percebido da prevalência de candidíase. A partir de 2017 até 2018, a tendência é totalmente nítida para a diminuição da prevalência de candidíase.

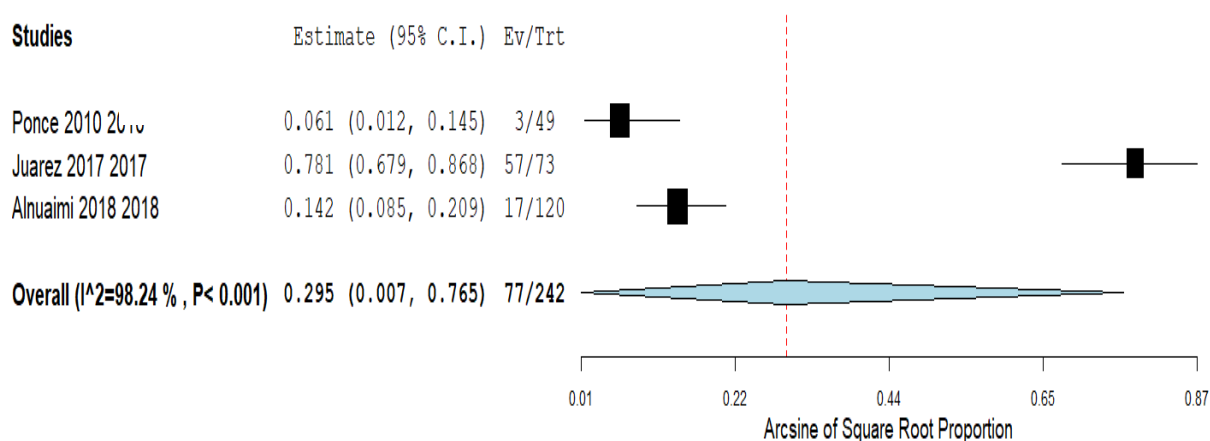


Figura 30 - *Forest plot* representativo da prevalência de candidíase na população oncológica pediátrica. Ev: presença de candidíase. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver candidíase. I^2 : índice de heterogeneidade. A linha vertical pontilhada a vermelho representa o resultado global da meta-análise, enquanto que a amplitude do losango azul é uma medida da representação da precisão desse resultado.

Avaliamos a heterogeneidade, com esta a ser considerada a partir de $i^2 \geq 50\%$, neste caso temos um valor de 98.24% o que significa que a meta-análise é heterogénea, reflexo da discordância dos estudos autoritários nela presentes. Em resultado da heterogeneidade elevada, acabamos por ter representado na Figura 30 uma prevalência com uma incerteza associada muito grande também. Dando, contudo, oportunidade para explorar os motivos desta heterogeneidade através da análise das meta-análises de subgrupo e das meta-regressões.

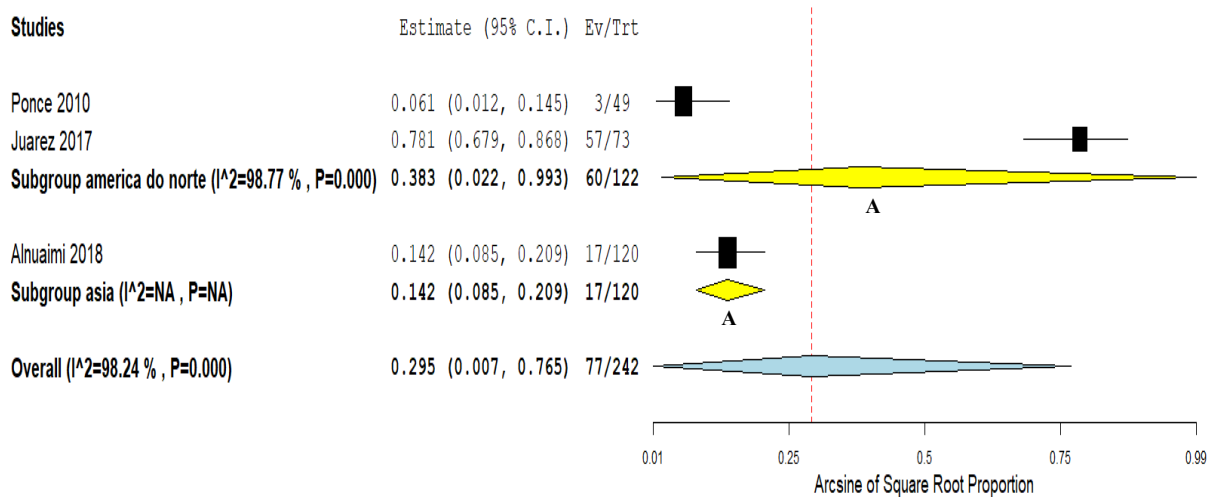


Figura 31 - Meta-análise do subgrupo geografia. Ev: presença de candidíase. Trt: número de crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia e em risco de desenvolver candidíase. I²: índice de heterogeneidade. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (Teste Z, p>0.05)

Entre os diferentes subgrupos (presentes na Figura 31) a prevalência variou entre os 14% para a Ásia e os 38% para a América do Norte e o número total de crianças incluídas foi de 242. Em termos gerais a prevalência de candidíase foi de 29.5% com uma heterogeneidade associada de 98.24%.

Com os gráficos das meta-análise de subgrupo conseguimos observar a existência ou não de heterogeneidade entre os subgrupos, com a limitação da existência de poucos artigos para cada subgrupo, e observamos uma limitação geográfica, pois não parece haver diferenças relevantes entre a América do Norte e Ásia.

Em relação às diferenças foram realizados Testes Z, com os resultados demonstrados na Tabela 9, que caso tenha um valor de P<0.05, estas são suportadas estatisticamente.

Tabela 9 - Teste Z (candidíase). Existe suporte estatístico quando $P < 0.05$.

Subgrupos	Hipótese nula (hn)	Valor de P	Resultado
América do Norte e a Ásia	$P > 0.05$, hn aceite.	0.441711	Diferenças estatisticamente não significativas

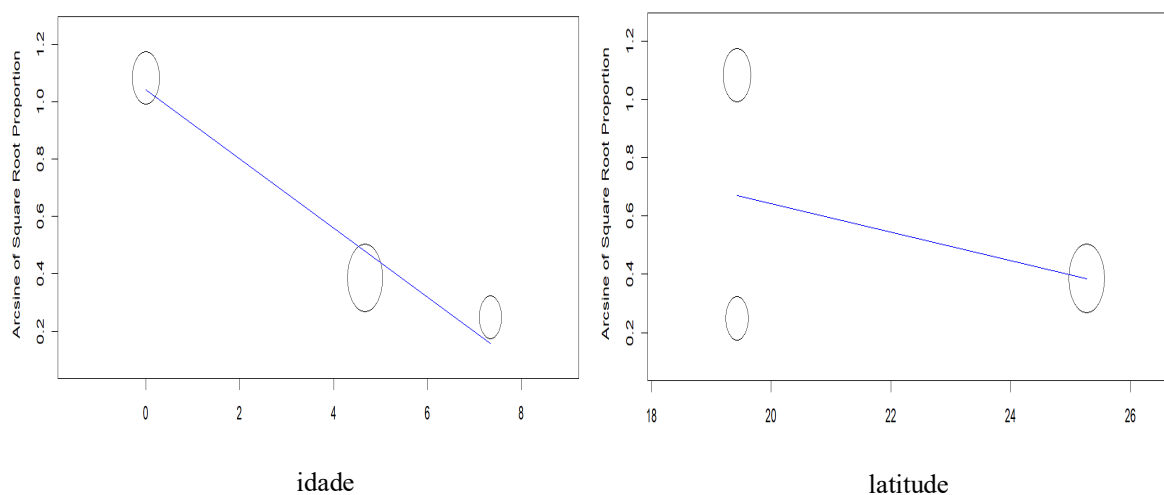


Figura 32 - Meta regressões da prevalência de candidíase em função do valor de idade e latitude

A meta-regressão de latitude mostrou-se não significativa porque $p > 0.05$ (0.492). Já a meta-regressão da idade é muito significativa, apresentando um $p < 0.05$ (0.000).

IV. Discussão

A revisão sistemática efetuada tem como objetivo retratar a prevalência de complicações orais em pacientes pediátricos com cancro submetidos a tratamento de quimioterapia. A pertinência deste tema relaciona-se com a pouca informação e investigação feita ao nível da Medicina Dentária em pacientes pediátricos que estejam a efetuar ou mesmo que tenham efetuado tratamentos de quimioterapia há menos de 2 anos. Existe a preocupação na investigação no desenvolvimento e melhoria dos tratamentos, já em relação aos efeitos adversos destes há uma escassez de informação generalizada. Os pais ou tutores das crianças também, por falta de conhecimento, têm por vezes pouca atenção em relação à saúde oral, devendo ser informados sobre os cuidados a ter (30). Dado isto acreditamos que havendo mais investigação na área esta será divulgada entre os pares e consequentemente transmitida aos pacientes e familiares.

Tanto quanto sabemos, este é o primeiro estudo que investiga sistematicamente as complicações orais resultantes de tratamentos de quimioterapia em crianças dentro do período máximo de 2 anos após o tratamento. A investigação sistemática incluiu um total de 13 estudos, incluindo um número total de 1961 crianças. A investigação secundária com as 5 meta-análises contém 429 crianças (meta-análise da prevalência de cárie), 1720 crianças (meta-análise da prevalência de mucosite), 313 crianças (meta-análise da prevalência de gengivite), 311 crianças (meta-análise da prevalência de úlceras) e 242 crianças (meta-análise da prevalência de candidíase).

Em relação aos resultados reportados em *Funnel plot*, concluímos que nas revisões efetuadas os estudos disponíveis de qualidade moderada, melhor qualidade disponível, estavam presentes em número semelhante aos de qualidade inferior. Conseguimos observar que não há a presença de resultados fora dos limites. As revistas quando tencionam publicar estudos de menor qualidade podem optar apenas pelos mais sensacionalistas, neste caso os que têm a prevalência mais elevada. No *Funnel plot* da prevalência de cárie dentária observamos que os estudos mais sensacionalistas (maior prevalência) são também os de melhor qualidade (qualidade média). Não foram encontrados estudos de qualidade elevada, estando apenas presentes estudos de qualidade moderada e baixa. Não estamos perante discriminação na publicação, mas poderá haver uma subavaliação da prevalência de cárie dentária nos estudos de menor qualidade em relação aos restantes. Os resultados desta análise têm de ser considerados com alguma cautela derivado do reduzido número de estudos que se encontram presentes. Seria relevante aumentar, no futuro, o número de estudos disponíveis para se conseguir confirmar esta tendência.

Em relação à presença de perturbações no desenvolvimento dos dentes, como agenesia, microdontia, descoloração do esmalte, apexificação prematura, hipoplasia do esmalte, não foi possível haver uma comparação, dado só ter sido encontrado um artigo sobre este tema com o acompanhamento até 2 anos após o tratamento de quimioterapia. Para estudar estes problemas sugerimos um maior período de *follow-up* após o tratamento.

A prevalência geral de cárie dentária reportada na presente meta-análise foi de 67.8%. O valor mais baixo reportado foi na Ásia com 39% de prevalência e o mais elevado de 90% na Europa, próximo do valor da América do Norte com o valor de 81.6%. O valor meta-analítico encontrado no nosso estudo vai de encontro com o valor encontrado em crianças integradas no grupo controlo (crianças saudáveis) do estudo de Olczak-Kowalczyk *et al.*

A cárie dentária é uma doença dependente do açúcar e do biofilme. Resulta de um processo de desmineralização que está ligado ao metabolismo dos hidratos de carbono. Com a escovagem e a utilização do fio dentário podemos fazer um controlo mais eficaz desta doença, especialmente em casos de consumo elevado de açúcares e de hidratos de carbono (45).

O maior risco de cárie dentária nas crianças em tratamento de quimioterapia com leucemia pode estar relacionado com a prescrição de suplementos ricos em hidratos de carbono para manter ou ganhar peso e, também a toma de medicação que contém elevados níveis de sacarose, como a nistatina. Derivado ao elevado risco de desenvolvimento de cárie dentária devem ser prescritos suplementos de flúor (46). Também é referido na literatura que há uma redução salivar associada à quimioterapia o que provoca alterações na flora oral favorecendo as bactérias que estão relacionadas com a doença cárie (47).

O resultado presente na meta-regressão da prevalência de cárie dentária relacionada com a idade sugere que esta aumenta com o aumento da idade. Este facto é também encontrado e explicado por Bourgeois *et al*, sendo que reportaram uma diminuição na percentagem da prevalência de crianças livres de cárie dentária com o aumento da idade; aos 2 anos de idade a percentagem era 89.1%, diminuindo a partir dos 8 anos para os 27.3%. O valor de cpod e CPOD também aumenta com o avançar da idade nas crianças (48).

Através da meta-análise cumulativa verificamos que com o decorrer dos anos a prevalência de cárie dentária tem vindo a diminuir, ou seja, em 2010 era maior que a prevalência em 2018.

Podemos associar este acontecimento a maior preocupação por parte dos governos na doença cárie e também uma maior vigilância por parte dos pais. O número de estudos é bastante reduzido o que evidencia uma lacuna neste tipo de estudos de investigação.

Existem também diferenças suportadas estatisticamente (Teste Z, $p < 0.05$) na meta-análise de subgrupo, relativas à prevalência da cárie entre Continentes como a Europa e a Ásia, a América Central e a América do Norte e a Europa e a América Central e acreditamos que estas discrepâncias podem estar eventualmente associadas a medidas governamentais de prevenção da doença cárie.

A prevalência geral de mucosite reportada na presente meta-análise foi de 41.6%, sendo que o valor mais alto reportado foi na zona da América do Norte com prevalência de 76.4%, seguido da África com 55.7%. O valor mais baixo foi na América Central (2%). No grupo controlo do estudo de Juárez-López *et al*, o valor médio de mucosite foi de 40%, muito aproximado ao encontrado na presente meta-análise, logo é dedutível que não há um aumento de mucosite com os tratamentos de quimioterapia, mas são precisos mais estudos incluindo alguns com grupo controlo para podermos chegar a uma conclusão.

Existem diferenças suportadas estatisticamente (Teste Z, $p < 0.05$) na meta-análise de subgrupo, relativas à prevalência da mucosite entre os vários Continentes presentes no estudo, acreditamos que estas discrepâncias podem estar eventualmente associadas a medidas governamentais de prevenção e diferentes tipos de abordagem à prevenção/tratamento da mucosite.

A mucosite oral tem como fatores de risco a existência prévia de problemas dentários, higiene oral reduzida, infeções localizadas, diminuição da produção salivar e comprometimentos do sistema imunitário (49). Em 2010, Emidio *et al.*, estimou que a incidência de mucosite oral era cerca de 40% em pacientes que estivessem ou que tivessem efetuado tratamento de quimioterapia convencional, valor este que se aproxima bastante do valor encontrado na nossa meta-análise (41.6%).

Existem estratégias preventivas que devem ser tomadas em consideração durante os tratamentos de quimioterapia como a escovagem dos dentes e língua 2 a 3 vezes ao dia, com uma escova suave de nylon ou uma escova elétrica, independente de qual seja o seu estado hematológico. Também, e somente caso o paciente tenha destreza manual, deve ser efetuado o uso gentil e cuidado de fio dentário diariamente. Em caso de dor ou hemorragia excessiva, o paciente deve

de evitar passar o fio dentário na zona sensibilizada. Caso haja mucosite (moderada a severa) devem ser usadas escovas com esponja ou escovas super suaves embebidas em clorexidina. O uso contínuo destas escovas deve ser desaconselhado pois não oferecem eficácia suficiente (50). A presença de mucosite e úlceras poderá exigir a utilização destas escovas mais suaves, mas a sua continuidade deve ser evitada pois não promove uma escovagem correta, o que poderá aumentar a presença de cárie. Daí será bastante importante termos em consideração a prevenção de mucosite e úlceras para estas não ocorrerem, ou ocorrerem em menor quantidade, e não haver uma redução da efetividade da escovagem.

A prevalência geral de gengivite reportada na presente meta-análise foi de 55.6%. Sendo que o valor mais alto reportado foi na zona da América do Norte com prevalência de 88%. O valor mais baixo foi na Ásia (4%). No grupo controlo do estudo de Juárez-López *et al*, 46% das crianças tinham gengivite, valor próximo, mas mais reduzido que o calculado por nós.

A gengivite está associada à falta de escovagem e à acumulação de biofilme. A abordagem mais básica e crucial é a eliminação mecânica do biofilme dentário, apesar disso também é sugerida a utilização do controlo químico de placa como alternativa ou adjuvante quando há uma dificuldade da utilização de escovas convencionais (ou até mesmo a utilização de escovas mais suaves como prevenção de outras patologias). A utilização do controlo químico de placa é mais favorável para prevenir a acumulação de biofilme do que na sua eliminação (51).

Pela meta-análise cumulativa efetuada relativamente à prevalência de gengivite percebemos que esta tem vindo a diminuir com o decorrer dos anos, sendo este resultado semelhante ao encontrado para a prevalência de cárie dentária. Posto isto acreditamos que pelos mesmos motivos que há uma prevalência menor de cárie dentária em 2018 também o há de gengivite. Podemos associar estes resultados, como já mencionado, a uma maior perceção e acompanhamento por parte dos pais e profissionais de saúde e por medidas governamentais que poderão ter sido aplicadas.

Existem também diferenças suportadas estatisticamente (Teste Z, $p < 0.05$) na meta-análise de subgrupo, relativas à prevalência da gengivite entre Continentes, neste caso todos os Continentes presentes no estudo tiveram resultados diferentes estatisticamente (América do Norte, Ásia e América Central) acreditamos que estas discrepâncias podem ser associadas a medidas governamentais que estimulam uma melhor higiene oral.

A prevalência geral de úlceras reportada na presente meta-análise foi de 44.2%. Sendo que o valor mais alto reportado foi na zona da América do Norte com prevalência de 65%. O valor mais baixo foi na Ásia (24%). No grupo controlo do estudo de Juárez-López *et al*, apenas 13% das crianças foram observadas com úlceras o que é bastante mais reduzido que o número de prevalência encontrado na nossa meta-análise.

Conseguimos perceber que tem havido um aumento das úlceras com o passar dos anos, através da meta-análise cumulativa. Com o aumento da idade das crianças foi possível observar uma diminuição da prevalência de úlceras, este facto pode ser explicado com uma mais cuidada e melhor coordenação por parte dos pacientes mais velhos, sendo este resultado obtido com a observação da meta-regressão.

Na prevalência de úlceras não há diferenças entre os dois Continentes presentes no estudo (América do Norte e Ásia), estatisticamente comprovadas na meta-análise de subgrupo e pelo Teste Z.

A prevalência geral de candidíase reportada na meta-análise foi de 29.8%. O valor mais alto aconteceu na zona da América do Norte com prevalência de 38%. O valor mais baixo foi na Ásia (14%). No grupo controlo do estudo de Juárez-López *et al*, o valor para a presença de candidíase foi de 4%, bastante abaixo do valor meta-analítico encontrado no nosso estudo.

Segundo os resultados obtidos percebemos que a candidíase tem vindo a diminuir com o passar dos anos (meta-análise cumulativa) e com o aumento da idade das crianças a candidíase tem tendência a diminuir (meta-regressão).

Na prevalência de candidíase os resultados obtidos nos dois Continentes presentes no estudo (América do Norte e Ásia) são considerados estatisticamente iguais, pela meta-análise de subgrupo e pelo Teste Z.

É incontestável a diminuta quantidade e qualidade de estudos clínicos sobre as manifestações orais em pacientes pediátricos que se encontram a fazer quimioterapia, em especial com uma perspectiva de curto prazo (2 anos, máximo período após realização do tratamento de quimioterapia). Por outro lado, apenas uma minoria dos poucos estudos que existem têm casos controlo o que torna muito difícil a comparação com indivíduos saudáveis.

Os resultados desta análise têm de ser considerados com alguma cautela devido ao reduzido número de estudos que se encontram disponíveis mundialmente, seria relevante o desenvolvimento de novas investigações nesta área, quer em Portugal Continental e Ilhas adjacentes assim como, a nível mundial. Associado a vários fatores, o cancro de uma forma geral tem vindo a aumentar na população mundial em diferentes idades.

V. Conclusão

Este estudo fornece uma revisão sistemática da literatura com meta-análise para a prevalência de manifestações orais em pacientes que se encontrem ou que tenham efetuado quimioterapia há menos de 2 anos. Os resultados demonstram que há uma grande heterogeneidade nas meta-análises o que é de todo expectável. Consideramos que devem ser feitos mais estudos dentro do tema, para reduzir a heterogeneidade, aumentar o número de estudos autoritários, diminuir as incertezas e conhecer melhor o que se passa em períodos mais longos após as intervenções.

Acreditamos que os resultados obtidos podem vir a ser melhorados se forem realizados mais *check-ups* dentários de maneira a prevenir ou, caso necessário, tratar precocemente, qualquer manifestação oral decorrente dos tratamentos de quimioterapia. A higiene oral das crianças pode sempre vir a ser melhorada com visitas regulares ao Médico Dentista e com uma melhor educação/sensibilidade por parte dos profissionais de saúde e familiares.

Esta tese servirá de base de trabalho para a realização de um estudo observacional em crianças portadoras de cancro submetidas a tratamento de quimioterapia acompanhadas no IPO Lisboa.

VI. Bibliografia

1. Cancer [Internet]. [citado 2020 Mar 16]. Disponível a partir de: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. Koeffler H, McCormick F, Denny C. Molecular mechanisms of cancer. Vol. 155, *Western Journal of Medicine*. BMJ Publishing Group; 1991. p. 505–14.
3. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017 Jun 1;18(6):719–31.
4. sociedade portuguesa [Internet]. [citado 2020 Mar 16]. Disponível a partir de: <http://app.parlamento.pt/webutils/docs/doc.pdf?path=6148523063446f764c324679626d56304c334e706447567a4c31684a53556c4d5a5763765130394e4c7a6c445579394562324e31625756756447397a5357357059326c6864476c3259554e7662576c7a633246764c7a52694d6a5a6b4d44466b4c546b7a596>
5. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer [Internet]. Vol. 36, *Cancer Treatment Reviews*. 2010 [citado 2020 Mar 16]. p. 277–85. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231056>
6. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez M, Alejo-González F, Hernández-Sierra J, Pozos-Guillén A. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent*. 2010 Apr 1;34(3):275–9.
7. Figueiredo P, Nogueira A. Prevalência de neoplasias, cárie e gengivite em pacientes oncológicos pediátricos no município de Belém, Pará. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2013;13(2):141–6.
8. Kılınc G, Bulut G, Ertuğrul F, Ören H, Demirağ B, Demiral A, et al. Long-term dental anomalies after pediatric cancer treatment in children. *Turkish J Hematol*. 2019;36(3):155–61.

9. Ribeiro I, Neto E, Valenca A. Chemotherapy in Pediatric Oncology Patients and the Occurrence of Oral Mucositis. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2019 Dec 24. 2019;12(4):261–7.
10. Peres P, Queiroz A, Moreira M, Faquim J, Ferrari M. Odontopediatria aplicada ao câncer infantil-manifestações clínicas e protocolos de atendimento [Internet]. Vol. 4, *J Manag Prim Health Care*. 2013. Disponível a partir de: www.jmphc.com
11. Parahym A, Melo L, Morais V, Neves R. Candidiasis in pediatric patients with cancer interned in a university hospital. *Brazilian J Microbiol*. 2009;40(2):321.
12. Lopes I, Nogueira D, Lopes I. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças de um centro de tratamento oncológico. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2012;12(1):113–9.
13. Simon A, Roberts M. Management of oral complications associated with cancer therapy in pediatric patients. Vol. 58, *ASDC journal of dentistry for children*. 1991. p. 384–9.
14. Hong C, daFonseca M. Considerations in the Pediatric Population with Cancer [Internet]. Vol. 52, *Dental Clinics of North America*. 2008 [citado 2020 Mar 16]. p. 155–81. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154869>
15. Sonis S. Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol*. 1998 Jan;34(1):39–43.
16. Thomaz E, Mouchrek J, Silva A, Guerra R, Libério S, Cruz M, et al. Longitudinal assessment of immunological and oral clinical conditions in patients undergoing anticancer treatment for leukemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Jul;77(7):1088–93.
17. Allen G, Logan R, Revesz T, Keefe D, Gue S. The Prevalence and Investigation of Risk Factors of Oral Mucositis in a Pediatric Oncology Inpatient Population; a Prospective Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Oct 19. 2018;40(1):15–21.

18. Epstein J, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy B, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2012 Nov [citado 2020 Mar 16];62(6):400–22. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972543>
19. Busenhardt D, Erb J, Rigakos G, Eliades T, Papageorgiou S. Adverse effects of chemotherapy on the teeth and surrounding tissues of children with cancer: A systematic review with meta-analysis. *Oral Oncol*. 2018 Aug 14. 2018;83:64–72.
20. Pitts N, Zero D, Marsh P, Ekstrand K, Weintraub J, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Prim*. 2017 May 25;3(1):1–16.
21. Sargento J. Comparação e avaliação das necessidades de tratamento dentário em crianças de dois grupos populacionais. 2008; Disponível a partir de: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1138/1/Monografia.pdf>
22. Cortelli S, Cortelli J, Prado J, Aquino D, Jorge A. DMFT in school children relate to caries risk factors. *Cienc Odontol*. 2004;7:75–82.
23. Epidemiology: The DMF Index | Caries Process and Prevention Strategies: Epidemiology | Continuing Education Course | dentalcare.com [Internet]. [citado 2020 Mar 16]. Disponível a partir de: <https://www.dentalcare.com/en-us/professional-education/ce-courses/ce368/epidemiology-the-dmf-index>
24. Lauritano D, Petruzzi M. Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukaemic children: A prospective controlled study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Nov;17(6).
25. Hobdell M, Petersen P, Clarkson J, Johnson N. Global goals for oral health 2020 [Internet]. Vol. 53, *International Dental Journal*. FDI World Dental Press Ltd; 2003 [citado 2020 Jul 3]. p. 285–8. Disponível a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1875-595X.2003.tb00761.x>
26. Direção-Geral da Saúde [Internet]. [citado 2020 Jul 3]. Disponível a partir de: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/estudos-nacionais-de-prevalencia-das-doencas-orais.aspx>

27. Kung A, Zhang S, Zheng L, Wong G, Chu C. Oral Health Status of Chinese Paediatric and Adolescent Oncology Patients with Chemotherapy in Hong Kong: a Pilot Study. *Open Dent J.* 2015;9(1):21–30.
28. Krasuska-Sawiska E, Broyna A, Dembowska-Bagiska B, Olczak-Kowalczyk D. Factors influencing caries incidence in permanent teeth in children/ adolescents under and after anti-neoplastic treatment. *Wspolczesna Onkol.* 2016;20(1):45–51.
29. Araújo R, Morais V, Sobral A. Protocolo de atendimento odontológico a pacientes oncológicos pediátricos-revisão da literatura. *Rev Odontol da UNESP.* 2007;36(3):275–80.
30. Gupta A, Marwaha M, Bansal K, Sachdeva A. Dental Awareness among Parents and Oral Health of Paediatric Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *J Clin Diagn Res.* 2016 Jul 21. 2016;10(5):Zc92-5.
31. Salazar M, Victorino F, Paranhos L, Ricci I, Gaeti W, Caçador N. Efeitos e Tratamento da Radioterapia de Cabeça e Pescoço de Interesse ao Cirurgião Dentista Revisão da Literatura. *Odonto.* 2008;16(31):62–8.
32. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul 21 [citado 2020 Jun 16];6(7):e1000097. Disponível a partir de: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
33. Latitude and Longitude Finder on Map Get Coordinates [Internet]. [citado 2020 Jun 15]. Disponível a partir de: <https://www.latlong.net/>
34. Hoy D, Brooks P, Woolf A, Blyth F, March L, Bain C, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol.* 2012;65:934–9.
35. Wallace B, Dahabreh I, Trikalinos T, Lau J, Trow P, Schmid C. End-Users : R as a Computational Back-End. 2012;49(5):1–15.

36. Alnuaimi E, Al Halabi M, Khamis A, Kowash M. Oral health problems in leukaemic paediatric patients in the United Arab Emirates: a retrospective study. *Eur J Paediatr Dent*. 2018 Aug 01. 2018;19(3):226–32.
37. Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *Int J Paediatr Dent*. 2011 Mar 03. 2011;21(3):210–6.
38. Ip W, Epstein J, Lee V, Yuen H, Li R, Thompson D, et al. Oral mucositis in paediatric patients after chemotherapy for cancer. *Hong Kong Med J*. 2015 Feb 04. 2014;20 Suppl 7:4–8.
39. Olczak-Kowalczyk D, Krasuska-Slawinska E, Brozyna A, Turska-Szybka A, Dembowska-Baginska B. Dental caries in children and adolescents during and after antineoplastic chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent*. 2018;42(3):225–30.
40. Kowlessar A, Naidu R, Ramroop V, Nurse J, Dookie K, Bodkyn C, et al. Oral health among children attending an oncology clinic in Trinidad. *Clin Exp Dent Res*. 2020 Jan 01. 2019;5(6):665–9.
41. Juárez-López M, Solano-Silva M, Fragoso-Ríos R, Murrieta-Pruneda F. Oral diseases in children with acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy treatment. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2018;56(2):132–5. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29901909>
42. Dubey S, Saha S, Tripathi A, Bhattacharya P, Dhinsa K, Arora D. A comparative evaluation of dental caries status and salivary properties of children aged 5–14 years undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia, type I diabetes mellitus, and asthma – In vivo. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* [Internet]. 2018 [citado 2020 Jan 28];36(3):283. Disponível a partir de: <http://www.jisppd.com/text.asp?2018/36/3/283/241972>
43. Soares A, Aquino A, Carvalho C, Nonaka C, Almeida D, Pinto L. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. *Braz Dent J*. 2011 Aug 24. 2011;22(4):312–6.

44. Azher U, Shiggaon N. Oral health status of children with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy. *Indian J Dent Res* [Internet]. 2013 Jul 1 [citado 2020 Jan 28];24(4):523. Disponível a partir de: <http://www.ijdr.in/text.asp?2013/24/4/523/118371>
45. Lotto M, Strieder A, Aguirre P, Machado M, Rios D, Cruvinel A, et al. Parental perspectives on early childhood caries: A qualitative study. *Int J Paediatr Dent*. 2020;30(4):451–8.
46. Germo P. Chlorhexidine and related compounds. *J Dent Res*. 1989;68:1602–1608.
47. Dens F, Boogaerts M, Boute P, Declerck D, Demuynck 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(1):38–43.
48. Bourgeois D, Llodra J. Global burden of dental condition among children in nine countries participating in an international oral health promotion programme, 2012-2013. *Int Aff*. 2014;64:27–34.
49. Emídio T, Maeda Y, Caldo-Teixeira A, Puppim-Rontani R. Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment – a literature review (part II). *Brazilian J Heal*. 2010;1(2):136–49.
50. American Academy of Pediatric Dentistry. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*. 2019. 422–430 p.
51. Takenaka S, Ohsumi T, Noiri Y. Evidence-based strategy for dental biofilms: Current evidence of mouthwashes on dental biofilm and gingivitis. *Jpn Dent Sci Rev* [Internet]. 2019;55(1):33–40. Disponível a partir de: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.07.001>

Anexos

Tópico	#	Item lista	Reportado na página...
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise ou ambos.	Não paginado
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referências teóricas; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registo da revisão sistemática.	1
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	15
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	18
MÉTODOS			
Protocolo e registo	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrónico), e, se disponível, forneça informações sobre o registo da revisão, incluindo o número de registo.	19
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificação.	19, 20, 21 e 22
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na pesquisa (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última pesquisa.	19
Pesquisa	8	Apresente a estratégia completa de pesquisa eletrónica para pelo menos uma base de dados,	19, 20 e 21

		incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, pesquisa, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	22 e 23
Processo de recolha de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos investigadores.	20 e 21
Lista dos dados	11	Defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.	19 e 20
Risco de viés para estudos individuais	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	22
Sumários das medidas	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).	N.A.
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I^2) para cada meta-análise.	24
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	22
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, meta-regressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	24
RESULTADOS			
Seleção dos estudos	17	Apresente números dos estudos analisados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	25 e 26
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	28, 29, 30 e 31
Risco de viés dentro dos estudos	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	27

Resultados dos estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de <i>forest plot</i> .	36, 43, 49, 54 e 59
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	36, 43, 49, 54 e 59
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	33, 34, 35, 40, 41, 47, 48, 52, 53, 57 e 58
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, meta-regressão [ver item 16]).	35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 54, 55, 56, 60 e 61
DISCUSSÃO			
Sumário de evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave.	63 a 68
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, relato de viés).	63 a 68
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	69
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex. suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	N.A.

