

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MANIFESTAÇÕES ORAIS RESULTANTES DA TERAPÊUTICA ANTINEOPLÁSICA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Trabalho submetido por
Beatriz Fonseca Loureiro Alexandre
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MANIFESTAÇÕES ORAIS RESULTANTES DA TERAPÊUTICA ANTINEOPLÁSICA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Trabalho submetido por
Beatriz Fonseca Loureiro Alexandre
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Gonçalo Martins Pereira

setembro de 2024

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Doutor Gonçalo Martins Pereira que foi incansável ao longo de todo este projeto. Gostaria de agradecer por toda a disponibilidade, apoio e paciência que me mostrou desde o primeiro dia. Ao Instituto Universitário Egas Moniz, que rapidamente se tornou a minha segunda casa, por me ter proporcionado estes 5 anos de experiências e aprendizagens.

Aos meus pais, um simples “obrigada” nunca será suficiente. Guardo comigo o amor incondicional que desde sempre me deram, o apoio incansável e todos os conselhos que sempre me ofereceram. Nada disto teria sido possível sem vocês e, por isso, o meu maior obrigada! À minha irmã, o meu maior exemplo e o meu porto-seguro, obrigada por toda a ajuda, por estares sempre lá!

À minha família deixo o meu maior carinho. Em especial aos meus avós que, sempre presentes no meu coração, sei que estão a olhar por mim e a celebrar esta conquista comigo.

Ao Duarte, que esteve sempre ao meu lado, no bom e no mau, e que acreditou mais em mim do que eu mesma acreditei! À Francisca, com quem tive a sorte de crescer lado a lado, por estares sempre comigo em todas as etapas e por me incentivares a aproveitar cada oportunidade com o maior amor! Às amigas Rita e Tita, as pessoas com o maior e mais genuíno coração! Obrigada por serem as minhas pessoas e por me mostrarem o significado de uma amizade para a vida! A todos vocês, um obrigada pela paciência enorme que tiveram desde o início deste projeto.

Aos amigos que a Egas Moniz me deu, Raquel, Leonor, Madalena, Matilde, Beatriz e Tomás, por terem sido o melhor destes 5 anos. Por me fazerem sempre sorrir no meio da falta de noção. Tornaram este caminho mais bonito e não teria sido o mesmo sem vocês. À box 50 e à minha parceira de box Madi, obrigada por tanto! Por seres o meu maior apoio, a amiga de todas as horas e a minha companhia diária todos os dias que vivemos nesta clínica!

Por fim, obrigada a todos os que, de uma forma ou outra, se cruzaram comigo ao longo deste percurso e o tornaram um pouco mais especial.

Resumo

As neoplasias pediátricas são um grupo de patologias médicas raras e complexas que, frequentemente, exige o uso de terapêuticas antineoplásicas agressivas. Estas intervenções, embora indispensáveis no tratamento da patologia maligna subjacente, podem ser responsáveis por diversos efeitos adversos, nos quais as complicações orais estão incluídas.

Os fármacos citotóxicos e a radiação ionizante associados a estes tratamentos podem afetar, direta ou indiretamente, tecidos e estruturas saudáveis da cavidade oral. As complicações decorrentes são significativamente desconfortáveis e dolorosas, comprometendo não só a qualidade de vida dos pacientes a curto, médio e longo prazo, como também o sucesso e continuidade do próprio tratamento oncológico. Entre as manifestações orais mais prevalentes destacam-se as lesões de mucosite oral, xerostomia e disfunção das glândulas salivares, maior suscetibilidade a lesões oportunistas, cárie dentária e desenvolvimento de anomalias dentárias e orofaciais.

Neste contexto, a presente revisão narrativa pretende salientar as melhores abordagens preventivas e opções terapêuticas clinicamente disponíveis, enfatizando a importância de uma colaboração multidisciplinar e contínua entre a equipa oncológica e o Médico Dentista. A realização deste trabalho tem como objetivo fornecer ao Médico Dentista conhecimentos teóricos e recomendações práticas sobre o acompanhamento de um paciente oncológico pediátrico, essenciais para a manutenção da saúde oral ao longo de todo o regime terapêutico.

Palavras-chave: manifestações orais, terapêutica antineoplásica, paciente pediátrico, saúde oral

Abstract

Pediatric neoplasms are a group of rare and complex medical conditions that often require the use of aggressive antineoplastic therapies. These interventions, although indispensable in the treatment of the underlying malignant pathology, can be responsible for various adverse effects, including oral complications.

The cytotoxic drugs and ionizing radiation associated with these treatments can directly or indirectly affect healthy tissues and structures in the oral cavity. The resulting complications are significantly uncomfortable and painful, compromising not only patients' quality of life in the short, medium and long term, but also the success and continuity of the cancer treatment itself. Among the most prevalent oral manifestations are lesions of oral mucositis, xerostomia and salivary gland dysfunction, increased susceptibility to opportunistic lesions, dental caries and the development of dental and orofacial anomalies.

In this context, this narrative review aims to highlight the best preventive approaches and therapeutic options clinically available, emphasizing the importance of multidisciplinary and continuous collaboration between the oncology team and the Dentist. The aim of this work is to provide Dentists with theoretical knowledge and practical recommendations on how to monitor pediatric oncology patients, which are essential for maintaining oral health throughout the therapeutic regimen.

Keywords: oral manifestations, antineoplastic therapy, pediatric patient, oral health

Índice

I.	Introdução.....	13
II.	Desenvolvimento.....	17
1.	Neoplasias mais comuns em idade pediátrica.....	17
1.1.	Leucemia.....	17
1.2.	Neoplasias do sistema nervoso central.....	19
1.3.	Linfomas não-Hodgkin.....	21
1.4.	Linfoma de Hodgkin.....	23
1.5.	Neoplasias renais.....	27
2.	Terapêuticas antineoplásicas.....	29
2.1.	Quimioterapia.....	29
2.2.	Radioterapia.....	30
2.3.	Imunoterapia.....	31
2.4.	Transplante de células estaminais hematopoiéticas.....	33
2.5.	Cirurgia.....	33
3.	Manifestações orais associadas a tratamentos antineoplásicos.....	35
3.1.	Mucosite oral.....	35
3.2.	Infeções oportunistas.....	37
3.3.	Distúrbios de secreção salivar e xerostomia.....	38
3.4.	Disgeusia.....	39
3.5.	Neurotoxicidade.....	40
3.6.	Cárie dentária.....	40
3.7.	Trismus.....	41
3.8.	Doença do enxerto contra o hospedeiro.....	42
3.9.	Osteoradionecrose.....	43
3.10.	Anomalias de desenvolvimento dentário e orofacial.....	44

4.	Abordagens preventivas e/ou terapêuticas das manifestações orais associadas a tratamentos antineoplásicos.....	46
4.1.	Mucosite oral.....	46
4.2.	Infeções oportunistas.....	50
4.3.	Distúrbios de secreção salivar e xerostomia.....	51
4.4.	Disgeusia.....	52
4.5.	Neurotoxicidade.....	53
4.6.	Cárie dentária.....	53
4.7.	Trismus.....	54
4.8.	Doença do enxerto contra o hospedeiro.....	55
4.9.	Osteoradionecrose.....	55
4.10.	Anomalias de desenvolvimento dentário e orofacial.....	55
5.	Acompanhamento de um paciente oncológico pediátrico.....	59
5.1.	Acompanhamento prévio ao início da terapêutica antineoplásica.....	59
5.1.1.	Procedimentos dentários.....	60
5.1.2.	Indicações gerais de higiene oral.....	63
5.2.	Acompanhamento durante a terapêutica antineoplásica.....	63
5.2.1.	Procedimentos dentários.....	64
5.3.	Acompanhamento posterior à conclusão da terapêutica antineoplásica.....	64
5.3.1.	Procedimentos dentários.....	65
5.3.2.	Indicações gerais de higiene oral.....	65
III.	Conclusão.....	67
IV.	Referências bibliográficas.....	69

Índice de figuras

- Figura 1 - Valores de incidência de neoplasias pediátricas, em crianças e adolescentes entre 0-19 anos, no ano de 2022, a nível global. Adaptado de (International Agency for Research on Cancer, 2022). 17
- Figura 2 - Paciente pediátrico diagnosticado com leucemia mieloide aguda. A nível da cavidade oral é possível observar (A) Lesões de cárie nos molares inferiores, hemorragia gengival e hiperplasia gengival. (B) Lábios gretados e hiperplasia gengival. (C) Lábios gretados, hemorragia gengival e hiperplasia gengival. Adaptado de (Cammarata-Scalisi et al., 2020). 18
- Figura 3 - cLH, esclerose nodular. (A) Coloração hematoxilina-eosina (HE) evidenciando a presença de densas bandas de colagénio, alterando a arquitetura do gânglio linfático para uma tipicamente nodular; (B) Células lacunares (assinaladas pela seta), num fundo inflamatório. Adaptado de (Tousseyn et al., 2022). 24
- Figura 4 - cLH, celularidade mista. Coloração HE evidenciando células RS (seta) num fundo inflamatório. Adaptado de (Tousseyn et al., 2022). 24
- Figura 5 - cLH, rico em linfócitos. Coloração HE evidenciando células RS (seta) num fundo de linfócitos B. Adaptado de (Tousseyn et al., 2022). 25
- Figura 6 - cLH, depleção linfocitária. Coloração HE evidenciando células RS num fundo com escassas células inflamatórias, caracterizadas por pequenos linfócitos. Adaptado de (Medeiros & Miranda, 2018). 25
- Figura 7- (A) Lesões de MO em paciente pediátrico submetido a tratamentos oncológicos. (B) Candidíase oral na língua de uma criança de 5 anos, em tratamento oncológico. Adaptado de (Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020). 37
- Figura 8 - (A) Hipoplasia dos dentes anteriores, superiores e inferiores, de uma criança de 9 anos, submetida a tratamentos oncológicos, quando tinha 3 anos e 6 meses. (B) Microdontia do segundo pré-molar superior direito, de uma rapariga de 12 anos, que esteve em tratamentos oncológicos aos 4 anos. (C) Radiografia panorâmica de um rapaz de 12 anos diagnosticado com linfoma de Burkitt aos 4 anos que revela: C1, alterações

no desenvolvimento radicular do primeiro molar inferior direito; C2, agenésia do segundo molar inferior esquerdo. Adaptado de (Halperson et al., 2022). 45

Figura 9 - Esquema resumo relativamente à abordagem a um paciente oncológico pediátrico antes, durante e após os tratamentos oncológicos. Adaptado de (Ferrández-Pujante et al., 2022). 66

Índice de tabelas

Tabela 1 - Oral Mucositis Scale, desenvolvida pela OMS, e Common Terminology Criteria for Adverse Events, desenvolvida pelo NCI. N/A: não aplicável. Adaptado de (Abdalla-Aslan et al., 2024).	36
Tabela 2 - Classificação da xerostomia segundo o sistema de classificação Common Terminology Criteria for Adverse Events, desenvolvida pelo NCI. Adaptado de (National Cancer Institute, 2017).	39
Tabela 3 - Tabela resumo das manifestações orais mais frequentes em idade pediátrica e respectivas abordagens de prevenção e tratamento.	57

Lista de siglas

AAPD - *American Academy of Pediatric Dentistry*

ADD - Anomalias de desenvolvimento dentário

ADN - Ácido desoxirribonucleico

Células CAR-T - Células T com recetores de antigénio quimérico

Células RS - Células de Reed-Sternberg

cLH - Linfoma de Hodgkin clássico

Coloração HE - Coloração hematoxilina-eosina

FDA - *Food and Drug Administration*

GVHD - Doença do enxerto contra o hospedeiro, do inglês *graft-versus-host-disease*

Gy - *Gray*

HIV - Vírus de imunodeficiência humana

LBPLN - Linfoma de células B de predomínio linfocítico nodular

LH - Linfoma de Hodgkin

LNH - Linfomas não-Hodgkin

MASCC/ISOO - *Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology*

MO - Mucosite oral

NCI-CTCAE - *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PD-1 - *Programmed cell death-1*

PD-L1 - *Programmed cell death-ligand 1*

ppm - Partes por milhão

QT - Quimioterapia

RT - Radioterapia

SNC - Sistema nervoso central

TCEH - Transplante de células estaminais hematopoiéticas

I. Introdução

O cancro pediátrico é uma patologia médica, rara e desafiante, que surge a partir de tecidos embrionários de órgãos em desenvolvimento. Estas células, devido a anomalias genéticas e epigenéticas, adquirem uma rápida e não controlada capacidade de proliferação e consequente disseminação de células anómalas (World Health Organization, 2021).

Apesar de representar uma pequena percentagem da totalidade de patologias em idade pediátrica, continua a ser uma das principais causas de morbilidade e mortalidade, afetando milhares de crianças, todos os anos. Estima-se que, na Europa, em 2022, cerca de 14 mil crianças e adolescentes, com idades entre os 0 e os 19 anos, tenham recebido um diagnóstico oncológico e, que destas, mais de 2 mil não tenham sobrevivido (Munoz Pineiro et al., 2023). A nível global, este valor sobe para cerca de 175 mil crianças afetadas, todos os anos. No entanto, dado as diferenças de realidade entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento, é possível que este valor seja uma sub-representação da verdadeira incidência de neoplasias pediátricas, a nível global (Ren et al., 2022).

O diagnóstico de uma neoplasia em idade pediátrica é desafiante dado que, globalmente, os sintomas apresentados são inespecíficos e facilmente confundíveis por infeções e alterações nutricionais presentes em situações clínicas de carácter mais frequente (Johnston et al., 2021). Para além disso, o seu comportamento biológico e clínico é diferente do encontrado em neoplasias em idades mais avançadas, resultando em abordagens terapêuticas também por si com características diferentes (World Health Organization, 2021).

Com os avanços científicos desenvolvidos na área, o tratamento de neoplasias em idade pediátrica tem passado pela intensificação de doses e pelo uso de fármacos combinados (Velten et al., 2017). Estas abordagens apresentam um carácter promissor na melhoria das taxas de sobrevivência neste grupo etário, resultando numa sobrevida média de 80% a 5 anos (Munoz Pineiro et al., 2023; Ritwik, 2018).

Embora sejam indispensáveis no tratamento das doenças malignas subjacentes, as terapêuticas antineoplásicas podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de complicações, nomeadamente a nível oral (Halperson et al., 2022; Ritwik, 2018). As

crianças são três vezes mais suscetíveis a possíveis efeitos secundários (Pombo Lopes et al., 2024; World Health Organization, 2021) sendo estimado que cerca de 40% dos pacientes tenham algum tipo de complicação durante ou após o tratamento (Pombo Lopes et al., 2024; Velten et al., 2017). Este valor sobe para os 90% em crianças com menos de 12 anos de idade (Velten et al., 2017).

Certas manifestações orais começam a evidenciar-se pouco depois da introdução dos fármacos citotóxicos e da exposição à radiação, no entanto, outros podem vir a desenvolver-se apenas anos ou décadas após conclusão dos tratamentos (Halperson et al., 2022).

Como manifestações orais agudas destacam-se: mucosite oral (MO), xerostomia, disfunção nas glândulas salivares, disgeusia, maior predisposição a infeções secundárias (Velten et al., 2017), doença periodontal, trismus, osteorradionecrose, neurotoxicidade (Halperson et al., 2022) e doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (GVHD, do inglês *graft-versus-host-disease*) (Fall-Dickson et al., 2019).

Por outro lado, a evidência científica mais recente veio adicionar à lista de efeitos secundários a longo prazo exemplos como disfunção temporomandibular, osteoradionecrose, cárie dentária, anomalias de desenvolvimento orofacial e dentário e GVHD crónica (Halperson et al., 2022).

Com os atuais valores de incidência de cancro pediátrico torna-se cada vez mais evidente a necessidade de investir no diagnóstico precoce, abordagens de tratamento e possível prevenção de complicações que possam advir das variadas terapêuticas antineoplásicas (Velten et al., 2017); para tal é fundamental existir uma colaboração entre o Médico Dentista e a restante equipa oncológica, de modo a garantir os melhores e menos disruptivos resultados da terapêutica, para o paciente pediátrico, a curto e a longo prazo (Ritwik, 2018).

Neste contexto, a presente revisão narrativa tem como objetivo explorar as neoplasias malignas mais frequentes na idade pediátrica, avaliando o seu tratamento e quais as possíveis complicações associadas. É fundamental compreender quais as melhores abordagens preventivas e opções terapêuticas clinicamente disponíveis, tanto para complicações desenvolvidas a curto prazo como a longo prazo. Este acompanhamento é um fator de relevo no *outcome* terapêutico bem como no bem-estar geral do paciente.

A realização deste trabalho pretende fornecer ao Médico Dentista conhecimentos teóricos e recomendações práticas sobre a prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento de possíveis complicações no paciente oncológico pediátrico.

A metodologia adotada consiste na pesquisa e revisão da literatura publicada, englobando livros e artigos científicos de origem nacional e internacional. As fontes de dados são obtidas a partir de repositórios universitários e plataformas como Pubmed, Google Scholar e outros recursos digitais.

II. Desenvolvimento

1. Neoplasias mais comuns em idade pediátrica

1.1. Leucemia

A leucemia é uma patologia maligna caracterizada por uma proliferação excessiva e não controlada de células hematopoiéticas imaturas, na medula óssea (Morais et al., 2014). Esta produção exacerbada de leucócitos imaturos resulta numa progressiva alteração do funcionamento da medula óssea, e consequente diminuição do processo normal de hematopoiese (Cammarata-Scalisi et al., 2020; Seth & Singh, 2015).

Representa a neoplasia mais prevalente em idade pediátrica. Em 2022, foi responsável por cerca de 28,2% das neoplasias em crianças e adolescentes, até aos 19 anos (Figura 1) (International Agency for Research on Cancer, 2022).

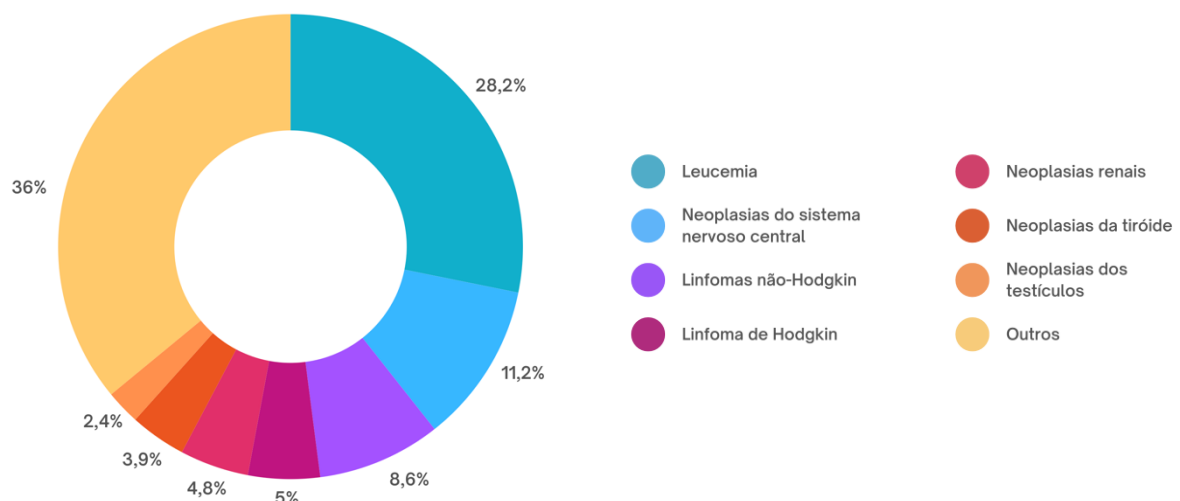


Figura 1 - Valores de incidência de neoplasias pediátricas, em crianças e adolescentes entre 0-19 anos, no ano de 2022, a nível global. Adaptado de (International Agency for Research on Cancer, 2022).

A sua etiologia não é totalmente conhecida; contudo, a exposição prévia a radiação ionizante, síndromes genéticas (como por exemplo a Síndrome de Down) e outras alterações genéticas como a neurofibromatose, a anemia de Fanconi e a Síndrome de Bloom, foram identificados como fatores de risco para o seu desenvolvimento (Cammarata-Scalisi et al., 2020; Tran & Hunger, 2022).

A leucemia pode ser aguda ou crônica, dependendo do grau de diferenciação que as células apresentam e da forma de apresentação da doença. A leucemia aguda apresenta um comportamento clínico agressivo e de rápido crescimento, com predomínio de células imaturas, enquanto a leucemia crônica é caracterizada pela presença de células neoplásicas mais diferenciadas, com características morfológicas semelhantes ao normal (Cammarata-Scalisi et al., 2020). De acordo com a linhagem celular envolvida, pode ser ainda classificada em linfoblástica ou mieloide (Seth & Singh, 2015).

Na população pediátrica destacam-se dois tipos principais de leucemia aguda: a leucemia linfoblástica aguda, mais comum, e a leucemia mieloide aguda, responsável por cerca de 25% dos casos (Cammarata-Scalisi et al., 2020). As diferenças na taxa de sobrevivência de ambas são notórias, com valores superiores a 90% (Tran & Hunger, 2022) e 40-50%, respetivamente (Seth & Singh, 2015).

A apresentação clínica varia com a extensão do infiltrado leucémico na medula óssea e outros órgãos (Seth & Singh, 2015). Alguns sinais e sintomas podem ocorrer primariamente a nível da cavidade oral nomeadamente, hemorragia gengival espontânea, hiperplasia gengival e ulceração da mucosa (Figura 2). Outras manifestações menos frequentes incluem uma maior predisposição a infeções secundárias, maior prevalência de lesões de cárie dentária e alterações ósseas (Cammarata-Scalisi et al., 2020; Morais et al., 2014). A nível sistémico a astenia, a febre, a hepatoesplenomegalia e a anemia são os sinais e sintomas mais comuns (Seth & Singh, 2015).



Figura 2 - Paciente pediátrico diagnosticado com leucemia mieloide aguda. A nível da cavidade oral é possível observar (A) Lesões de cárie nos molares inferiores, hemorragia gengival e hiperplasia gengival. (B) Lábios gretados e hiperplasia gengival. (C) Lábios gretados, hemorragia gengival e hiperplasia gengival. Adaptado de (Cammarata-Scalisi et al., 2020).

Para confirmação do seu diagnóstico é necessária a realização de análises de sangue periférico e biópsia osteomedular (Cammarata-Scalisi et al., 2020; Seth & Singh, 2015). Uma vez confirmado o diagnóstico, o tratamento passa por quimioterapia (QT), muitas vezes combinada com transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) (Seth & Singh, 2015). A QT intratecal profilática, administrada como forma preventiva do desenvolvimento de leucemia no sistema nervoso central (SNC), é também frequentemente utilizada (Chu, 2018).

1.2. Neoplasias do sistema nervoso central

As neoplasias do SNC são a segunda forma de neoplasia mais comum, em idade pediátrica (Gajjar et al., 2022; Subramanian & Ahmad, 2023; Udaka & Packer, 2018). Representam cerca de 11% dos diagnósticos oncológicos neste grupo etário (Figura 1), e estima-se que, em 2022, mais de 30 000 mil crianças e adolescentes até aos 19 anos tenham sido afetados por estas patologias (International Agency for Research on Cancer, 2022).

Apesar dos avanços científicos desenvolvidos na área, ainda não foi possível definir, com certeza, a etiologia destas neoplasias. Atualmente acredita-se na possibilidade de estarem relacionadas com um conjunto de fatores ambientais e genéticos nomeadamente, história prévia de exposição a radiação ionizante ou síndromes genéticas, como neurofibromatose (Abubakar & Traunecker, 2014; Subramanian & Ahmad, 2023).

As neoplasias do SNC podem ser classificadas de diferentes formas: tendo em conta a idade, sendo divididas em neoplasias congénitas/embrionárias ou neoplasias de infância; tendo em conta a localização, sendo divididas em supratentoriais (maioritariamente diagnosticadas em crianças com menos de 3 anos ou com mais de 10 anos) e infratentoriais (ocorrendo maioritariamente entre os 4 e os 10 anos de idade) (Subramanian & Ahmad, 2023; Udaka & Packer, 2018).

Atendendo à grande variedade de subtipos que as neoplasias do SNC englobam, tornou-se necessário a existência de um sistema de classificação, que tivesse em conta a heterogeneidade deste grupo (Gonçalves et al., 2020). A edição de 2021 da classificação de tumores da Organização Mundial da Saúde (OMS) veio trazer avanços significativos no diagnóstico e abordagem clínica dessas neoplasias (d'Amati et al., 2024) permitindo,

pela primeira vez, distinguir as neoplasias em idade pediátrica das desenvolvidas em idade adulta (Aggarwal et al., 2022; d'Amati et al., 2024; Fangusaro et al., 2024; Gajjar et al., 2022).

Entre os vários subtipos existentes destacam-se as neoplasias de origem glial, os gliomas, e algumas neoplasias embrionárias, como o meduloblastoma (d'Amati et al., 2024; Gajjar et al., 2022).

Os gliomas têm origem em células precursoras gliais, do cérebro e da medula espinhal (Subramanian & Ahmad, 2023) e correspondem à grande maioria das neoplasias do parênquima do SNC (Aggarwal et al., 2022). Podem ser divididos em gliomas de baixo grau e gliomas de alto grau (Messiaen et al., 2023; Subramanian & Ahmad, 2023).

Os gliomas de baixo grau pediátricos são patologias de crescimento tipicamente lento e correspondem a cerca de 30-40% das neoplasias do SNC (Fangusaro et al., 2024; Gonçalves et al., 2020; Malbari & Lindsay, 2020). Localizam-se predominantemente no cerebelo, sendo também comuns nos hemisférios cerebrais, via ótica, estruturas da linha média e tronco cerebral (Fangusaro et al., 2024). Apesar da sua elevada incidência têm um prognóstico favorável, que se reflete numa sobrevida de 94%, a 10 anos (Messiaen et al., 2023). Estes valores notoriamente positivos devem-se em grande parte ao esquema terapêutico adotado. A primeira linha de tratamento inclui cirurgia na qual, na maioria dos casos, é possível realizar uma remoção completa da neoplasia; contudo, quando a localização não o permite, é necessário completar o tratamento com QT (Udaka & Packer, 2018) e, por vezes, com radioterapia (RT) (Fangusaro et al., 2024).

Os gliomas de alto grau representam cerca de 15% das neoplasias do SNC, diagnosticadas em idade pediátrica (Gajjar et al., 2022; Gonçalves et al., 2020). São desenvolvidos principalmente em estruturas da linha média, ou próximas desta, nomeadamente no tálamo ou tronco cerebral. Apresentam um comportamento substancialmente mais agressivo (Gonçalves et al., 2020) que se traduz num mau prognóstico, estimando-se uma sobrevida a 5 anos igual ou inferior a 20% (Gajjar et al., 2022; Malbari & Lindsay, 2020). O tratamento inicia-se tipicamente com uma abordagem cirúrgica, acompanhada por terapêuticas sistémicas com QT e RT. Vários avanços têm sido desenvolvidos no sentido de introduzir a imunoterapia como uma modalidade terapêutica alternativa às mais convencionais, no entanto, o seu uso nestas neoplasias,

apresenta como principal desafio a dificuldade de passagem pela barreira hematoencefálica (Aggarwal et al., 2022).

O meduloblastoma é uma neoplasia embrionária e infratentorial (Taylor et al., 2018; Udaka & Packer, 2018) que representa cerca de 20% da totalidade de diagnósticos oncológicos intracranianos (d'Amati et al., 2024). Origina-se no cerebelo, devido a uma anomalia no seu desenvolvimento (Taylor et al., 2018), e invade tipicamente o quarto ventrículo com o seu crescimento (Malbari & Lindsay, 2020; Subramanian & Ahmad, 2023). É uma neoplasia com um comportamento consideravelmente agressivo, no entanto, estima-se que a sobrevida global, ao fim de 5 anos, esteja entre 60-70% (Taylor et al., 2018). O esquema terapêutico utilizado inclui, normalmente, uma combinação de cirurgia, QT e RT (Udaka & Packer, 2018).

A apresentação clínica das neoplasias do SNC depende da idade do paciente, tipo de neoplasia e localização da mesma. Em pacientes mais novos, com menos de 3 anos, os sinais e sintomas são inespecíficos, estando normalmente associados a dificuldades em atingir os objetivos de desenvolvimento físico e intelectual. O mesmo não é tão comum em crianças mais velhas, onde os sintomas experienciados já têm um carácter mais específico (Abubakar & Traunecker, 2014). A sintomatologia mais comum está, normalmente, associada a um aumento da pressão intracraniana traduzindo-se em cefaleias, náuseas e vômitos (Gajjar et al., 2022; Udaka & Packer, 2018). Outros sintomas podem incluir alteração da visão, ataxia, disfasia, afasia, fadiga (Gajjar et al., 2022) e, em cerca de 30% dos casos, convulsões (Aggarwal et al., 2022).

Apesar dos progressos desenvolvidos ao nível do diagnóstico e opções terapêuticas clinicamente disponíveis, as neoplasias cerebrais e do SNC permanecem uma das principais causas de mortalidade e morbidade, em idade pediátrica (Abubakar & Traunecker, 2014).

1.3. Linfomas não-Hodgkin

Os linfomas são globalmente divididos em dois grupos: linfoma de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin (LNH) (Bloxham & Burke, 2021).

Os LNH são uma das patologias hematológicas mais frequentes, a nível global, (Derebas et al., 2022) e a terceira neoplasia mais comum em crianças e adolescentes, com

idade até aos 19 anos (Xavier et al., 2023). Em 2022, a incidência em idade pediátrica foi cerca de 8,6% o que equivale a aproximadamente 23 664 diagnósticos (Figura 1) (International Agency for Research on Cancer, 2022).

Atualmente, a imunodeficiência é considerada um dos principais fatores de risco para o seu desenvolvimento. Esta imunodeficiência pode ser hereditária ou adquirida, nomeadamente quando associada ao vírus de imunodeficiência humana (HIV) ou ao uso de fármacos imunossupressores (Bloxham & Burke, 2021; Minard-Colin et al., 2015).

Histologicamente os LNH podem ser divididos em várias entidades, cada uma com características biológicas, clínicas e abordagens terapêuticas específicas (Bloxham & Burke, 2021). Na população pediátrica, as entidades linfoma de células B, o linfoma linfoblástico e o linfoma anaplástico de células grandes são os mais prevalentes, representando cerca de 90% da totalidade de diagnósticos de LNH (Xavier et al., 2023).

O linfoma de células B é o mais comum e inclui o linfoma de Burkitt e o linfoma difuso de grandes células B. Estes apresentam incidências diferentes, representando cerca de 80% e 20% dos casos de linfoma de células B, respetivamente (Minard-Colin et al., 2015).

O linfoma linfoblástico é o segundo tipo mais comum, sendo responsável por cerca de 25-35% dos casos de LNH, entre crianças e adolescentes (Burkhardt & Hermiston, 2019). Tem maioritariamente origem em linfoblastos T (70-80%), contudo, também pode ser desenvolvido a partir de linfoblastos B (25-35%); o seu pico de incidência ocorre aos 9 anos de idade (Burkhardt & Hermiston, 2019; Cairo & Beishuizen, 2019).

O linfoma anaplástico de células grandes é responsável por cerca de 10-15% dos casos de LNH e tem como principal precursor linfócitos T (Cairo & Beishuizen, 2019). De um ponto de vista clínico, é caracterizado pelo constante aparecimento e remissão de sintomas sistémicos e linfadenopatias, o que pode dificultar e atrasar o seu diagnóstico (Allen et al., 2015; Bloxham & Burke, 2021).

Os LNH manifestam-se primariamente em gânglios linfáticos da região da cabeça, pescoço ou abdómen, no entanto, a sua presença extranodal é extremamente notória. Os locais mais frequentemente afetados incluem o fígado, baço, timo, pulmões e, em estadios mais avançados, medula óssea e/ou SNC (Bloxham & Burke, 2021; Cairo & Beishuizen, 2019).

Clinicamente podem manifestar-se por sintomas B, nomeadamente suores noturnos, febre recorrente não infecciosa, perda ponderal (superior a 10% em 6 meses). A presença destes sintomas associa-se a um pior prognóstico (Bloxham & Burke, 2021; Cairo & Beishuizen, 2019; Minard-Colin et al., 2015).

Os LNH têm uma evolução rápida. Assim, na suspeita desta patologia, é fundamental proceder à realização de uma avaliação clínica, laboratorial, imagiológica e histológica completa, de modo a determinar a extensão da doença, o seu estadio e a melhor abordagem terapêutica (Bloxham & Burke, 2021).

O esquema terapêutico dos LNH inclui QT sistémica e com administração intratecal. A RT é apenas utilizada em casos de envolvimento do SNC, do mediastino superior ou desenvolvimento de paraplegia. A opção cirúrgica tem, normalmente, um carácter de diagnóstico e não curativo. O seu prognóstico depende diretamente da localização, tipo histológico e estadio; no entanto, nos últimos anos, a taxa de sobrevivência em idade pediátrica alcançou valores entre 80-90% (Derebas et al., 2022).

1.4. Linfoma de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia rara, representando apenas cerca de 5% da totalidade de diagnósticos oncológicos em crianças e adolescentes, entre 0 e 19 anos (Figura 1). Em 2022, este valor traduziu-se em cerca de 13 782 casos pediátricos (International Agency for Research on Cancer, 2022).

O LH apresenta tipicamente uma distribuição em curva bimodal, com um pico de incidência em adolescentes e jovens adultos (entre os 15-30 anos) e outro em pacientes com idade superior a 55 anos. A sua incidência em pacientes pediátricos com menos de 5 anos é relativamente incomum (Belsky et al., 2023).

Pode ser dividido em duas entidades clínica e histologicamente distintos: linfoma de Hodgkin clássico (cLH) e linfoma de células B de predomínio linfocítico nodular (LBPLN) (Tousseyn et al., 2022).

O cLH é caracterizado, de um ponto de vista histológico, por um conjunto de células malignas, gigantes e geralmente multinucleadas - células de Reed-Sternberg (células RS) - distribuídas por um fundo inflamatório constituído por linfócitos, neutrófilos,

eosinófilos, macrófagos, fibroblastos e plasmócitos (Allen et al., 2015; Maaroufi, 2023). Contrariamente à maioria das neoplasias que são em grande parte compostas por células tumorais, as células RS constituem apenas cerca de 1% da totalidade do seu conteúdo celular (Allen et al., 2015).

O cLH pode ser subdividido em quatro tipos histológicos: (1) esclerose nodular: presença de nódulos, separados por densas bandas de colagénio, constituídos por células lacunares - variante das células RS (Figura 3); (2) celularidade mista: numerosas células RS num infiltrado de abundantes células inflamatórias (Figura 4); (3) rico em linfócitos: as células RS encontram-se numa matriz na qual predominam os linfócitos (Figura 5) (Allen et al., 2015); e (4) depleção linfocitária: as células RS são predominantes num fundo com escassos e pequenos linfócitos (Figura 6) (Medeiros & Miranda, 2018).

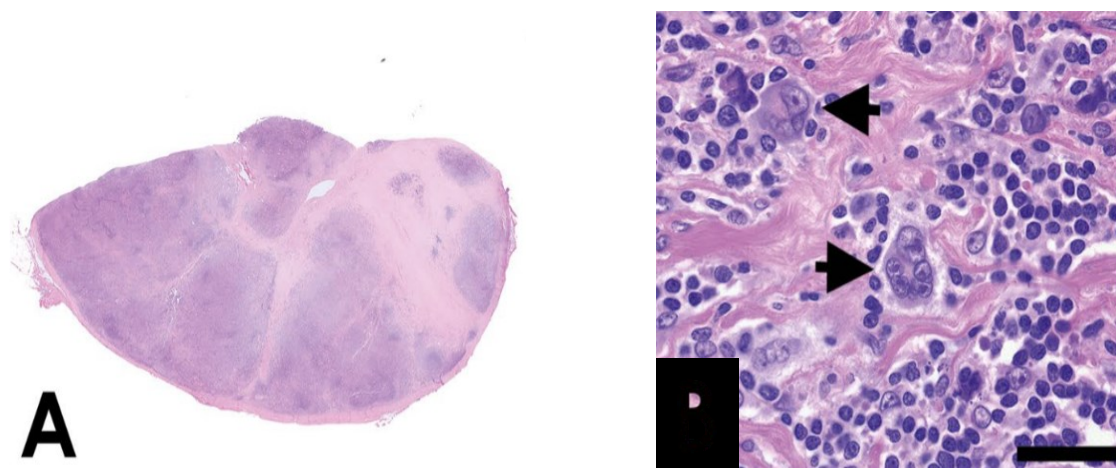


Figura 3 - cLH, esclerose nodular. (A) Coloração hematoxilina-eosina (HE) evidenciando a presença de densas bandas de colagénio, alterando a arquitetura do gânglio linfático para uma tipicamente nodular; (B) Células lacunares (assinaladas pela seta), num fundo inflamatório. Adaptado de (Tousseyn et al., 2022).

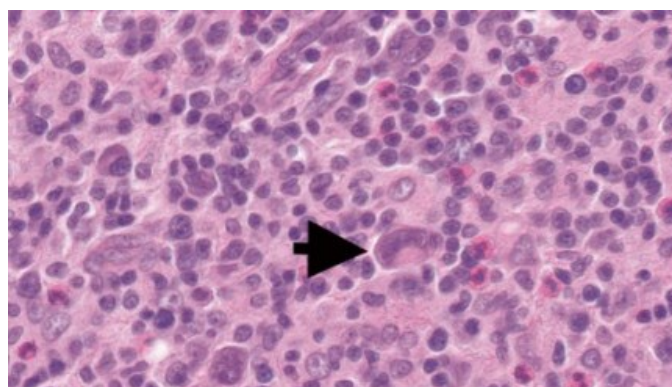


Figura 4 - cLH, celularidade mista. Coloração HE evidenciando células RS (seta) num fundo inflamatório. Adaptado de (Tousseyn et al., 2022).

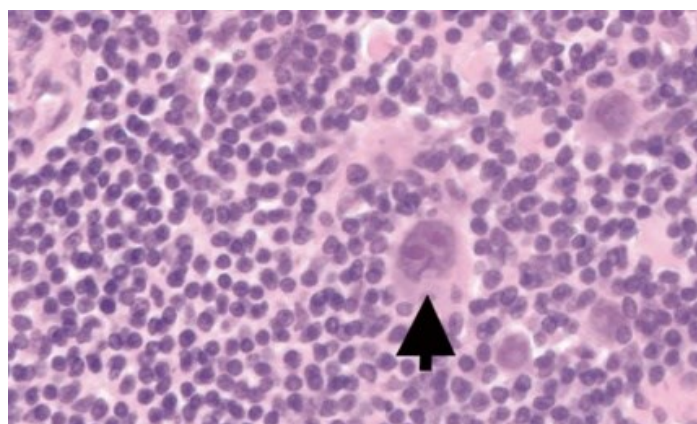


Figura 5 - cLH, rico em linfócitos. Coloração HE evidenciando células RS (seta) num fundo de linfócitos B. Adaptado de (Tousseyn et al., 2022).

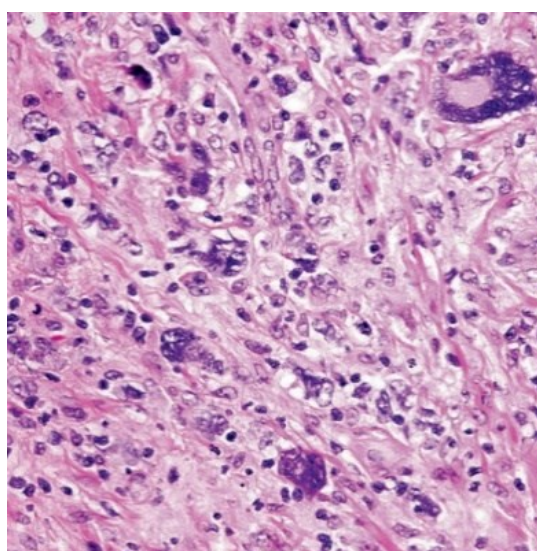


Figura 6 - cLH, depleção linfocitária. Coloração HE evidenciando células RS num fundo com escassas células inflamatórias, caracterizadas por pequenos linfócitos. Adaptado de (Medeiros & Miranda, 2018).

O subtipo de esclerose nodular é responsável por cerca de 80% dos casos de cLH entre adolescentes e jovens adultos; já na população pediátrica, os subtipos de esclerose nodular e de celularidade mista representam valores de 45% e 35%, respectivamente (Belsky et al., 2023; Bloxham & Burke, 2021).

Alguns fatores foram associados a um maior risco de desenvolvimento de LH, nomeadamente história prévia de infecção pelo vírus Epstein-Barr, imunodeficiência associada ao HIV, doenças autoimunes e uso de fármacos imunossupressores (Allen et al., 2015).

O quadro clínico da maioria dos pacientes inicia-se com linfadenopatias, não dolorosas, firmes e de evolução lenta, na região cervical ou supraclavicular (50-60%) ou

axilar (30%) (Belsky et al., 2023). O envolvimento extraganglionar é consideravelmente mais raro do que no LNH, no entanto, quando ocorre envolve tipicamente os pulmões, fígado, medula óssea (Bloxham & Burke, 2021) e mediastino (Tousseyn et al., 2022). Cerca de 25% dos pacientes apresentam sintomas como fadiga, anorexia, prurido e sintomas B, estando estes associados a um pior prognóstico (Belsky et al., 2023; Bloxham & Burke, 2021).

O LBPLN é uma neoplasia rara, previamente conhecida como linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular. De acordo com o *International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms* de 2022, as características biológicas e patológicas desta entidade são mais compatíveis com a classificação de linfoma de células B do que a de LH previamente adotada (Tousseyn et al., 2022).

O seu desenvolvimento é mais comum em crianças com idade inferior a 10 anos e homens de meia-idade (Allen et al., 2015). Clinicamente é notória a presença de linfadenopatias na região cervical ou inguinal, sem sintomatologia sistémica; contrariamente ao cLH, o seu desenvolvimento na localização mediastínica é relativamente incomum (Tousseyn et al., 2022). De um ponto de vista histológico, é caracterizado pela ausência de células de RS (Belsky et al., 2023).

Quando existe suspeita de um diagnóstico de LH é essencial a realização do exame físico (com identificação e palpação de gânglios linfáticos), exames imagiológicos e histológicos nomeadamente radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, ecografia e biópsia (Bloxham & Burke, 2021). A realização de uma biópsia excisional é considerada o método de referência no estabelecimento de um diagnóstico primário de LH (Tousseyn et al., 2022). A citologia por agulha fina, contrariamente ao que acontece no diagnóstico de outros linfomas, não deve ser aconselhada como alternativa à biópsia excisional do gânglio linfático envolvido (Allen et al., 2015; Belsky et al., 2023).

Os resultados terapêuticos desta neoplasia são notoriamente positivos, com taxas de sobrevivência superiores a 90% (Belsky et al., 2023). A QT, muitas vezes em conjunto com a RT, constitui a abordagem terapêutica de primeira linha (Belsky et al., 2023; Bloxham & Burke, 2021; Maaroufi, 2023). No entanto, em casos de reincidência de LH, o esquema terapêutico passa a incluir uma combinação de QT, TCEH (Allen et al., 2015) e, de acordo com estudos recentes, imunoterapia (Maaroufi, 2023).

1.5. Neoplasias renais

Os tumores sólidos em idade pediátrica são relativamente raros e apenas 6-7% destes são de origem renal (Fuller, 2020). Em 2022, foram registados valores de incidência global na ordem dos 4,8% (Figura 1), resultado de um total estimado de 13 184 novos diagnósticos pediátricos (International Agency for Research on Cancer, 2022).

As neoplasias renais englobam diversas entidades patológicas das quais se destacam o tumor de Wilms, tumor rabdoide maligno do rim, sarcoma de células claras e carcinoma de células renais (Jain et al., 2021; Libes et al., 2023; Nakata et al., 2020).

A neoplasia renal mais comum nesta faixa etária é o tumor de Wilms, ou nefroblastoma, correspondendo a aproximadamente 80% dos casos (Jain et al., 2021). Os seus valores de incidência variam significativamente entre etnias e regiões geográficas (Nakata et al., 2020; Spreafico et al., 2021), sendo menos frequente na população asiática do que na população afro-americana (Libes et al., 2023) ou europeia (Spreafico et al., 2021). Esta neoplasia desenvolve-se principalmente entre os 2 e 5 anos de idade (Fuller, 2020; Spreafico et al., 2021), com um pico de incidência aos 3 anos (Jain et al., 2021; Libes et al., 2023).

Clinicamente apresenta-se como uma massa abdominal isolada e unilateral. No entanto, em 7% dos casos, tem uma apresentação multicêntrica e, em 5-8%, é bilateral; as neoplasias unilaterais tendem a surgir em crianças mais velhas do que as bilaterais (Nakata et al., 2020; Spreafico et al., 2021). Embora a maioria das crianças não apresente sintomatologia na altura do diagnóstico (Fuller, 2020), podem surgir sintomas como dor abdominal, hematuria, hipertensão (Fuller, 2020; Spreafico et al., 2021), obstipação ou febre (Jain et al., 2021; Spreafico et al., 2021).

O tumor rabdoide maligno do rim é uma neoplasia rara e agressiva (Fuller, 2020; Libes et al., 2023; Nakata et al., 2020), responsável por cerca de 2% dos diagnósticos nesta faixa etária (Libes et al., 2023). Desenvolve-se no início da infância (Libes et al., 2023; Nakata et al., 2020), principalmente entre o primeiro e segundo ano de vida. Tem um mau prognóstico (Fuller, 2020) o que se reflete num tempo de sobrevivência média de 9-17 meses e numa sobrevida de 23% a 4 anos (Jain et al., 2021).

O sarcoma de células claras é a terceira neoplasia renal mais prevalente (Jain et al., 2021). É uma neoplasia com um comportamento clínico consideravelmente agressivo

(Fuller, 2020), resultando muitas vezes em metástases no cérebro, fígado e ossos (Nakata et al., 2020). O seu pico de incidência ocorre entre os 2 e 4 anos de idade (Libes et al., 2023).

Por último, a neoplasia renal com menor prevalência é o carcinoma de células renais que ocorre principalmente entre os 10 e 11 anos de idade (Fuller, 2020).

O tratamento das neoplasias renais pediátricas envolve uma abordagem multimodal, incluindo ressecção cirúrgica, QT e, por vezes, RT. O prognóstico é principalmente determinado pela sua apresentação histológica e estadio (Jain et al., 2021). No caso específico do tumor de Wilms, podem ser adotadas duas abordagens terapêuticas distintas. Nos Estados Unidos o tratamento inicial é a ressecção cirúrgica, seguida de outros tratamentos conforme o tipo histológico. Por outro lado, na Europa, o esquema terapêutico tipicamente adotado envolve tratamentos neoadjuvantes, isto é, antes da ressecção cirúrgica do tumor, seguida de tratamentos adjuvantes pós-cirúrgicos guiados pelo estadio e tipo histológico (Wang et al., 2019).

2. Terapêuticas antineoplásicas

As terapêuticas antineoplásicas têm sido alvo de constante evolução ao longo das últimas décadas, resultando num aumento significativo das taxas de sobrevivência global (Bo et al., 2023; Velten et al., 2017). Os valores de sobrevida previamente registados nas últimas décadas têm sido substituídos por valores muito mais promissores a rondar os 80%, a 5 anos (World Health Organization, 2021). Para tal, contribuíram os avanços desenvolvidos nas variadas abordagens terapêuticas das quais se destacam a QT, RT, imunoterapia, TCEH e cirurgia (Bo et al., 2023).

O regime de tratamento escolhido pode envolver a combinação de mais do que uma abordagem terapêutica, cuja seleção depende do diagnóstico, da localização anatómica, do grau histopatológico do tumor, do estadio da patologia e do estado de saúde geral do paciente (Seremidi et al., 2023).

2.1. Quimioterapia

A QT integra o esquema terapêutico de aproximadamente 70% dos pacientes oncológicos (Velten et al., 2017). O seu mecanismo de ação baseia-se na destruição e inibição da proliferação de células de metabolismo rápido, pouco diferenciadas, não apresentando, contudo, especificidade exclusiva para as células malignas (Abbasi et al., 2023; Bo et al., 2023; Velten et al., 2017). Outras células de crescimento tipicamente rápido são igualmente afetadas, como é o caso da mucosa da cavidade oral (Velten et al., 2017), da mucosa do trato gastrointestinal, do cabelo e da medula óssea, entre outras (Abbasi et al., 2023). Por este motivo, cerca de 40% dos pacientes relatam o desenvolvimento de algum efeito adverso (Velten et al., 2017). As crianças e adolescentes são substancialmente mais sensíveis a estas complicações (Bo et al., 2023) fazendo com que o valor suba para 90% em pacientes com menos de 12 anos (Velten et al., 2017).

Os vários fármacos utilizados na QT são agrupados segundo o seu mecanismo de ação, estrutura química e interação com outros fármacos. Alguns dos mais comuns são agentes alquilantes, antimetabolitos, inibidores mitóticos, inibidores da topoisomerase e corticosteroides (Bo et al., 2023). Um dos fatores que contribuiu para o progresso notável na taxa de sobrevivência total foi a utilização combinada de diferentes fármacos de QT, associada a uma intensificação da sua dosagem (Velten et al., 2017).

A QT é utilizada em três contextos clínicos principais, consoante o estágio da neoplasia, podendo ser (Chu, 2018):

- adjuvante, ao ser administrada após um tratamento com um intuito curativo (como uma cirurgia); assim, o seu principal objetivo consiste na destruição de qualquer célula tumoral ainda existente de modo a reduzir a possibilidade de recorrências locais ou sistémicas;
- neoadjuvante, com o objetivo de reduzir o tamanho da neoplasia primária facilitando a realização de tratamentos posteriores (como uma ressecção cirúrgica);
- ou paliativa, quando a neoplasia já se encontra num estadio mais avançado e com metástases; deste modo, não apresenta um intuito curativo mas sim o de melhorar a qualidade de vida, ao aliviar a sintomatologia associada à neoplasia.

2.2. Radioterapia

Uma das terapêuticas mais importantes no tratamento de neoplasias pediátricas é a RT (Steinmeier et al., 2019). Esta utiliza elevados níveis de radiação ionizante com o objetivo de induzir a morte das células malignas e, conseqüentemente, diminuir ou eliminar por completo a neoplasia associada (Abbasi et al., 2023; Bo et al., 2023). O efeito ionizante da radiação atua diretamente sobre o ácido desoxirribonucleico (ADN) das células, provocando alterações estruturais que comprometem a sua integridade e o funcionamento celular. Para além disso, existe também um efeito indireto que não pode ser desprezado. A radiação, ao atuar sobre as moléculas de água presentes nas células, provoca a sua hidrólise e conseqüente libertação de radicais livres (principalmente de hidróxido); esses, ao interagirem com as moléculas de ADN, provocam danos adicionais, amplificando os efeitos ionizantes da radiação. É estimado que apenas 30% dos danos celulares sejam resultado da ação direta, enquanto que os restantes 70% são atribuídos à ação indireta (Zeman et al., 2020).

Os efeitos ionizantes da radiação não são exclusivos aos tecidos malignos, resultando em diversos efeitos adversos. O facto das crianças ainda estarem em crescimento, e os seus tecidos em desenvolvimento, tornam-nas particularmente sensíveis a estes efeitos (Steinmeier et al., 2019); por esta razão, em determinadas neoplasias, nomeadamente as

do SNC, a RT é geralmente evitada em crianças com menos de 5 anos, de forma a diminuir o risco de possíveis efeitos neurocognitivos (Messiaen et al., 2023).

O desenvolvimento contínuo das técnicas de RT, associado aos avanços na imagiologia, tem procurado responder à necessidade de preservação dos tecidos saudáveis. O mapeamento detalhado das neoplasias permite um planeamento personalizado do tratamento. Assim, o processo de aplicação de radiação nas células malignas torna-se mais preciso, reduzindo a exposição dos tecidos saudáveis (Citrin, 2017; Steinmeier et al., 2019).

A forma mais convencional de administração de RT é através de uma fonte de radiação ionizante externa ao paciente (Steinmeier et al., 2019). No entanto, existem também modalidades de tratamento em que a sua administração é feita internamente. A braquiterapia envolve a incorporação de isótopos radioativos diretamente na neoplasia, ou próximo desta. A sua principal vantagem consiste na capacidade de administrar doses elevadas de radiação, permitindo simultaneamente a preservação dos tecidos saudáveis circundantes (Citrin, 2017). No entanto, a sua aplicação é normalmente limitada a neoplasias localizadas e de pequeno tamanho (Steinmeier et al., 2019).

A RT pode ser utilizada como forma única de tratamento, especialmente em estádios iniciais, ou em conjunto com outras terapêuticas, nomeadamente a cirurgia ou QT (Abbasi et al., 2023). A sua conjugação com imunoterapia tem sido alvo de grande interesse por parte da comunidade científica (Citrin, 2017; Zeman et al., 2020). O conceito de combinar a administração de inibidores de *checkpoint* imunitário e RT baseia-se no pressuposto de que a radiação ionizante pode funcionar como um estimulante do sistema imunitário. Deste modo, vários ensaios clínicos têm sido conduzidos de modo a perceber a eficácia clínica real desta conjugação (Zeman et al., 2020).

2.3. Imunoterapia

A imunoterapia surgiu como um conceito inovador nas últimas décadas, revolucionando a abordagem ao tratamento oncológico (Hutzen et al., 2019; Messiaen et al., 2023). O seu desenvolvimento tem levado a progressos significativos na melhoria dos resultados e qualidade de vida dos pacientes (Aggarwal et al., 2022), ao atenuar os efeitos

adversos frequentemente associados às terapêuticas convencionais (Aggarwal et al., 2022; Hutzen et al., 2019; Maaroufi, 2023).

O seu principal objetivo é estimular o sistema imunitário do próprio paciente (Bo et al., 2023; Hutzen et al., 2019; Kichloo et al., 2021; Rumler, 2023), reativando a resposta imune e interrompendo as vias de imunomodulação negativa (Maaroufi, 2023). O tratamento pode ser dividido em vários subgrupos terapêuticos distintos, nomeadamente inibidores de *checkpoint* imunitário, anticorpos monoclonais, células T com recetores de antígeno quimérico (células CAR-T) e vacinas anti-tumorais (Aggarwal et al., 2022; Bo et al., 2023; Kichloo et al., 2021).

Muitas células malignas conseguem evitar os mecanismos de destruição celular ao expressarem *checkpoints* imunitários, como PD-L1 (*Programmed cell death-ligand 1*), na sua superfície (Rumler, 2023). Os inibidores de *checkpoint* imunitários, como alguns anticorpos monoclonais que se ligam a recetores como PD-L1 ou PD-1 (*Programmed cell death-1*), bloqueiam esses *checkpoints*, estimulando a resposta imunitária do organismo (Aggarwal et al., 2022; Derebas et al., 2022; Rumler, 2023).

O tratamento com células CAR-T envolve a modificação genética, em meio *ex vivo*, de células imunitárias do sangue periférico de modo que sejam específicas para um determinado epítipo (Messiaen et al., 2023); são posteriormente transferidas para o paciente, em larga escala, promovendo a sua resposta imunitária (Aggarwal et al., 2022).

As vacinas anti-tumorais são desenvolvidas com o intuito de incluir antígenos tumorais específicos de modo a promoverem uma maior resposta imune (Hutzen et al., 2019).

A imunoterapia, apesar da sua capacidade de atenuar alguns dos efeitos tipicamente associados a outras modalidades terapêuticas (Aggarwal et al., 2022; Hutzen et al., 2019; Maaroufi, 2023), é também responsável por determinados efeitos adversos. Estes variam de acordo com o tipo de fármaco, a sua dose e tempo de exposição, podendo incluir reações cutâneas, efeitos gastrointestinais, endócrinos, cardíacos, pulmonares e neurológicos (Kichloo et al., 2021).

Várias formas de imunoterapia mostraram, desde cedo, resultados promissores em neoplasias em idade adulta, o que motivou a expansão da sua pesquisa e implementação para a idade pediátrica (Hutzen et al., 2019). Contudo, em pacientes pediátricos o sistema

imunitário ainda não se encontra completamente desenvolvido, o que pode influenciar a sua resposta à imunoterapia (Messiaen et al., 2023).

2.4. Transplante de células estaminais hematopoiéticas

O TCEH tem sido progressivamente integrado no esquema terapêutico de diversas patologias pediátricas, evidenciando resultados promissores ao longo das últimas décadas (Fraint et al., 2020). Pode ser utilizado em patologias malignas, principalmente condições de foro hematológico como leucemias e linfomas, ou em patologias não malignas (Johnson et al., 2022).

O TCEH é um procedimento não cirúrgico no qual o paciente recebe, por via intravenosa, células estaminais pluripotentes saudáveis (Johnson et al., 2022). As células podem ser obtidas diretamente a partir da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue do cordão umbilical fetal (Balassa et al., 2019). O transplante pode ser classificado como autólogo – células provenientes do próprio paciente – ou alogénico – células provenientes de um dador compatível (Balassa et al., 2019; Fraint et al., 2020).

Previamente à realização do transplante, o paciente é submetido a um regime de condicionamento que inclui QT e/ou irradiação corporal total (Balassa et al., 2019). Este condicionamento é essencial para simultaneamente prevenir a rejeição das células transplantadas e permitir que estas restabeleçam o normal processo de hematopoiese e, consequentemente, o normal funcionamento da medula óssea (Johnson et al., 2022).

O acompanhamento dos pacientes posteriormente à realização do TCEH é essencial devido ao risco existente de infeções oportunistas e outras complicações como GVHD (Johnson et al., 2022).

2.5. Cirurgia

A cirurgia desempenha um papel fundamental nas áreas de diagnóstico, estadiamento e tratamento de neoplasias pediátricas sólidas (Fernandez-Pineda et al., 2017; Kremer & Oliveira Junior, 2024).

A ressecção cirúrgica de uma neoplasia deve, sempre que possível, ser realizada através de procedimentos minimamente invasivos, frequentemente precedida por tratamentos neoadjuvantes (Fernandez-Pineda et al., 2017). De acordo com a literatura, a realização de cirurgias minimamente invasivas, nomeadamente com recurso a técnicas robóticas, permite uma maior precisão e visualização durante o procedimento, levando a melhores resultados tanto em termos cirúrgicos (com a obtenção de margens cirúrgicas mais precisas) como para o paciente (melhor pós-operatório e recuperação pós-cirúrgica) (Kremer & Oliveira Junior, 2024).

Os avanços contínuos na área de imagiologia, associados a uma maior utilização de modelos tridimensionais, desempenham um papel crucial na preparação cirúrgica; a simulação e visualização prévia da extensão da neoplasia e do seu envolvimento com as estruturas nobres adjacentes permite a execução de técnicas cirúrgicas precisas e personalizadas a cada caso, características que anteriormente não eram tão facilmente alcançáveis (Kremer & Oliveira Junior, 2024).

3. Manifestações orais associadas a tratamentos antineoplásicos

3.1. Mucosite oral

A MO é uma condição inflamatória (Mazhari et al., 2019; Zhang et al., 2022), caracterizada por lesões irregulares, frequentemente ulceradas, eritema e edema (Figura 7). As lesões desenvolvem-se tipicamente na mucosa não queratinizada dos lábios, palato mole, superfície ventral da língua, pavimento da boca e mucosa jugal (Abdalla-Aslan et al., 2024).

É uma condição dolorosa e debilitante (Hafner et al., 2023; Ritwik, 2018). O desconforto associado a esta entidade provoca uma deterioração significativa na qualidade de vida do paciente (Mazhari et al., 2019), comprometendo funções básicas, como a fala, mastigação e a deglutição de alimentos sólidos ou até líquidos (Hafner et al., 2023). Em casos mais graves, pode causar deterioração do estado geral com necessidade de nutrição entérica ou parentérica (Elad et al., 2020). Além disso, as lesões de MO podem levar ao desenvolvimento de infecções secundárias (Hafner et al., 2023; Mazhari et al., 2019) ou limitar a continuidade do próprio tratamento antineoplásico (Ritwik, 2018), levando à redução das doses dos regimes adotados, ao seu adiamento ou até à descontinuação dos mesmos (Abdalla-Aslan et al., 2024). Estes fatores resultam em maiores internamentos hospitalares, mais custos terapêuticos associados, um pior prognóstico clínico e uma maior taxa de mortalidade (Hafner et al., 2023).

A MO é considerada uma das manifestações orais mais frequentes, sendo desenvolvida em cerca de 80% dos pacientes sujeitos QT e virtualmente 100% dos pacientes com neoplasias da cabeça e do pescoço em tratamentos de RT (Hafner et al., 2023). As crianças são mais suscetíveis ao seu desenvolvimento, comparativamente à idade adulta (Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020; Zhang et al., 2022), o que pode ser justificado pela rápida divisão celular característica desta população (Hafner et al., 2023; Mazhari et al., 2019).

No caso dos pacientes submetidos a QT, as lesões começam a aparecer aproximadamente 4 a 7 dias após o início do tratamento, persistindo por cerca de 3 semanas. Nos tratamentos com RT, os primeiros sinais e sintomas surgem com doses de cerca de 15 Gy, no entanto, as lesões tornam-se mais significativas com doses cumulativas

superiores a 30 Gy. Em tratamentos com TCEH, a MO surge cerca de 2 a 5 dias após o transplante, persistindo, normalmente durante 6 a 9 dias (Abdalla-Aslan et al., 2024).

Classificação da mucosite oral

Existem variados sistemas de classificação passíveis de ser utilizados para caracterizar e avaliar a progressão das lesões de MO (Hafner et al., 2023), nomeadamente a *Oral Mucositis Scale*, desenvolvida pela OMS e a *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, desenvolvida pelo *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE) (Sroussi et al., 2017). Estas dividem as lesões de MO através da avaliação de fatores como a apresentação clínica das lesões e a sintomatologia associada. A severidade da condição é graduada utilizando uma escala de 0 a 4, na escala desenvolvida pela OMS, e de 0 a 5, na escala de NCI-CTCAE (Abdalla-Aslan et al., 2024). Ambos os sistemas de classificação encontram-se descritos em detalhe na Tabela 1.

Tabela 1 - *Oral Mucositis Scale*, desenvolvida pela OMS, e *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, desenvolvida pelo NCI. N/A: não aplicável. Adaptado de (Abdalla-Aslan et al., 2024).

Sistemas de classificação	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
<i>Oral Mucositis Scale</i> (OMS)	Sem presença de lesões	Mucosa oral eritematosa e sintomatologia dolorosa	Mucosa oral eritematosa e ulcerada; dieta sólida tolerada	Mucosa oral ulcerada; dieta líquida tolerada	Extensão das lesões impossibilita uma alimentação oral	N/A
NCI-CTCAE	Sem presença de lesões	Assintomático ou com sintomatologia ligeira; sem indicação para intervenção	Eritema, edema e/ou ulceração com dor moderada; não interfere com alimentação oral; indicação para modificação da dieta	Eritema, edema e/ou ulceração com dor severa; dificulta a alimentação oral	Ulceração severa com necessidade de nutrição parentérica ou entérica ou intubação profilática	Morte

3.2. Infecções oportunistas

Os pacientes oncológicos desenvolvem frequentemente infecções orais – de origem bacteriana, fúngica e viral – derivadas dos tratamentos antineoplásicos a que são submetidos (Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020). Estas infecções são uma das principais causas de morbidade e mortalidade (Styczyński, 2019).

A candidíase oral e as infecções herpéticas são exemplos de infecções prevalentes, neste grupo etário (Figura 7) (Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020). Contudo, a sua apresentação clínica pode diferir do habitual, com diminuição dos sinais de inflamação e infecção (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023), dada a condição de neutropenia subjacente (Ferrández-Pujante et al., 2022; Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020).

Segundo Styczyński (2019), que avaliou a incidência e taxa de sobrevivência de diversas infecções em centros de Hematologia Pediátrica, Oncologia e Transplantes de células estaminais hematopoiéticas, concluiu que a incidência de infecções orais é superior em pacientes pediátricos em comparação com pacientes adultos. Em infecções de origem bacteriana, a incidência foi de 36%, em idade pediátrica, e de 27.6%, em idade adulta; em infecções fúngicas, os valores correspondem a 25.3% e 6.3%, em crianças e adultos, respetivamente. Para além disso, comparativamente a pacientes em idade adulta, os pacientes pediátricos possuem melhores taxas de sobrevivência em infecções bacterianas (95.5% vs 91.4%), fúngicas (88% vs 74.9%) e virais (98.6% vs 92.3%) o que se reflete numa menor taxa de mortalidade (7.8% vs 18.4%) (Styczyński, 2019).

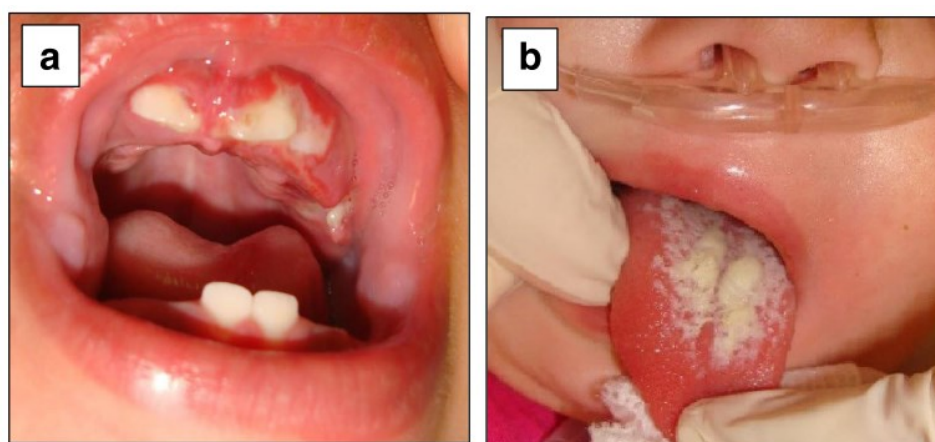


Figura 7- (A) Lesões de MO em paciente pediátrico submetido a tratamentos oncológicos. (B) Candidíase oral na língua de uma criança de 5 anos, em tratamento oncológico. Adaptado de (Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020).

3.3. Distúrbios de secreção salivar e xerostomia

A disfunção das glândulas salivares é uma manifestação oral comum, mas muitas vezes subestimada, dos tratamentos antineoplásicos. A saliva desempenha um papel crucial na manutenção da saúde oral, ao proteger a mucosa oral e os tecidos dentários. Deste modo, perante um distúrbio de secreção salivar várias funções podem ficar comprometidas, causando desconforto, dor, dificuldade na fala, mastigação e deglutição, redução das sensações gustativas, erosão dentária (Stolze et al., 2022), maior prevalência de cáries (Ritwik, 2018) e maior suscetibilidade a infeções orais (Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020).

A xerostomia é clinicamente definida como a sensação subjetiva de boca seca e a hipossalivação consiste na redução objetiva do fluxo salivar (Hong et al., 2024). Valores de fluxo salivar estimulado inferiores a 0,7 mL/min ou de fluxo salivar não estimulado inferiores a 0,2 mL/min, são compatíveis com um diagnóstico de hipossalivação. Considera-se um caso de hipossalivação severa quando os valores são inferiores a 0,5 mL/min, para saliva estimulada, ou a 0,1 mL/min, para saliva não estimulada (Stolze et al., 2022).

Um estudo multidisciplinar, parte do *Dutch Childhood Cancer Survivor Study Late Effects 2*, no qual participaram 292 crianças e adolescentes sobreviventes à patologia neoplásica subjacente, concluiu que a prevalência de hipossalivação e de xerostomia era de 32% e 9,4%, respetivamente. Neste estudo, o grau de severidade da xerostomia foi avaliado através do *Xerostomia Inventory Questionnaire*, um questionário internacional que inclui 11 questões avaliadas numa escala de 1 a 5, em que 1 = nunca e 5 = muito frequente. A soma de todas as respostas resulta numa classificação que varia entre 11 (sem xerostomia) e 55 (xerostomia extrema), sendo que valores superiores a 25 são compatíveis com algum grau de xerostomia (Stolze et al., 2022).

A severidade da xerostomia pode também ser avaliada por meio da escala de NCI-CTCAE, que a classifica em três graus, de acordo com a sintomatologia apresentada e os resultados obtidos no teste de sialometria (National Cancer Institute, 2017). O sistema de classificação encontra-se descrito em detalhe na Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação da xerostomia segundo o sistema de classificação *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, desenvolvida pelo NCI. Adaptado de (National Cancer Institute, 2017).

Sistemas de classificação	Grau 1	Grau 2	Grau 3
NCI-CTCAE	Sintomatologia (saliva seca ou espessa) sem necessidade de alteração significativa da dieta Fluxo salivar não estimulado > 0,2 mL/min	Sintomatologia moderada com alterações significativas na ingestão oral (ingestão abundante de água ou utilização de outros lubrificantes, dieta limitada a alimentos moles e húmidos) Fluxo salivar não estimulado entre 0,1 a 0,2 mL/min	Sintomatologia que leva à incapacidade de se alimentar adequadamente por via oral; necessidade de alimentação por sonda, nutrição enteral ou parentérica Fluxo salivar não estimulado < 0,1 mL/min

3.4. Disgeusia

A disgeusia é a terceira manifestação oral mais prevalente, em idade pediátrica, sendo relatada por cerca de 60% dos pacientes (van den Brink et al., 2022).

As alterações de paladar são descritas de forma heterogénea. Alguns estudos, nomeadamente o realizado por Loves et al. (2019), e o conduzido por van den Brink et al. (2022), concluíram que os pacientes descreviam uma variedade de alterações no paladar, nomeadamente na intensidade, qualidade e preferências alimentares. Alguns participantes referiram que a sua perceção gustativa se encontrava intensificada, no entanto, outros experienciaram o contrário. Muitos descreveram alterações no sabor dos alimentos, atribuindo-lhe a caracterização de “diferente” ou “estranho”. As mudanças nas preferências alimentares foi algo descrito pela maioria dos pacientes. Contudo, a forma exata como as crianças experienciam estas alterações sensoriais ainda é algo relativamente incerto (Loves et al., 2019; van den Brink et al., 2022).

A perceção do sabor começa quando as substâncias químicas presentes nos alimentos entram em contacto com as células recetoras do paladar, responsáveis por reconhecer as cinco qualidades gustativas primárias: doce, umami, ácido, amargo e salgado. As células transmitem esta informação que o cérebro integra juntamente com outros estímulos, nomeadamente os de natureza olfativa (Egan, 2024). Devido a esta interdependência sensorial, a diminuição da capacidade olfativa, ou hiposmia – complicação oral bastante

comum em pacientes oncológicos – pode contribuir para as alterações gustativas experienciadas. No estudo realizado por van den Brink et al. (2022), 85.2% dos participantes relataram disgeusia e 81.5% mencionaram hiposmia durante o tratamento (van den Brink et al., 2022).

3.5. Neurotoxicidade

A neuropatia periférica induzida por QT é uma complicação resultante dos efeitos de agentes quimioterapêuticos, que resulta em disfunção dos nervos periféricos. Este quadro clínico é particularmente prevalente na população pediátrica, podendo afetar até 90% dos pacientes. O seu diagnóstico é complexo devido à diversidade de sintomas e à dificuldade que as crianças podem ter em expressá-los (Tay et al., 2022).

Na cavidade oral, manifesta-se predominantemente na região da mandíbula, em especial na área dos molares, através de uma dor intensa e constante, sem causa odontogénica evidente (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020) ou lesões orais que justifiquem a sintomatologia descrita. Os sintomas incluem disestesia ou dor, frequentemente descritos como sensações de queimadura, formigueiro, desconforto, dormência ou choques elétricos, afetando também a língua e a mucosa labial (Abdalla-Aslan et al., 2024).

A extensão dos danos neuronais e a intensidade da sintomatologia estão diretamente relacionadas com fatores como o tipo de fármacos administrados, o esquema de QT adotado, a duração do tratamento e a dose cumulativa recebida. Contudo, o mecanismo subjacente a esta neuropatia, particularmente na população pediátrica, ainda não foi completamente elucidado (Tay et al., 2022).

3.6. Cárie dentária

A cárie dentária resulta de um desequilíbrio entre os processos de desmineralização e remineralização da superfície dentária, que ocorre secundariamente à interação de diversos fatores, nomeadamente a presença de microrganismos orais, a redução do fluxo salivar e uma dieta rica em alimentos cariogénicos (Horner & Nativio, 2019).

O microbioma oral é constituído por mais de 1000 microrganismos, dos quais se destacam o *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus spp.* e *Actinomyces spp.* pelo seu elevado potencial cariogénico. Estes microrganismos produzem ácidos que diminuem o pH da cavidade oral, criando um ambiente favorável à desmineralização do esmalte dentário e ao conseqüente surgimento de lesões de cárie (Horner & Nativio, 2019). As alterações existentes ao nível do fluxo salivar, decorrentes das variadas terapêuticas antineoplásicas, constituem também um fator de risco adicional para o seu desenvolvimento (Proc et al., 2019), na medida em que a saliva desempenha um papel crucial na manutenção do pH oral, através da sua capacidade tampão (Horner & Nativio, 2019). Para além disso, o desconforto e a sintomatologia dolorosa muitas vezes associada a lesões da mucosa pode levar a períodos de negligência da higiene oral, exacerbando ainda mais o risco de cárie (Proc et al., 2019).

Adicionalmente, é comum existirem mudanças na dieta, com aumento do consumo de alimentos ricos em hidratos de carbono e doces, o que favorece o predomínio de microrganismos cariogénicos na cavidade oral (Horner & Nativio, 2019).

3.7. Trismus

O efeito da radiação ionizante nos músculos mastigatórios e na região da articulação temporomandibular leva a um conjunto de alterações inflamatórias que resultam na fibrose dos músculos envolventes e conseqüente diminuição da abertura da boca, denominada trismus (Sroussi et al., 2017). Esta condição manifesta-se através de espasmos musculares dolorosos (Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020) e afeta de forma negativa a qualidade de vida dos pacientes, na medida em que dificulta a ingestão de alimentos, a fala e a manutenção de uma correta higiene oral (Sroussi et al., 2017).

Muitos autores defendem que os efeitos derivados da RT são cumulativos. Deste modo, o trismus pode ser desenvolvido logo após conclusão dos tratamentos ou em qualquer altura até 2 anos depois (Sroussi et al., 2017).

3.8. Doença do enxerto contra o hospedeiro

A GVHD é uma possível complicação decorrente do TCEH, constituindo a principal causa de morbidade e mortalidade associada a esta terapêutica (Fall-Dickson et al., 2019). Resulta de uma aloreatividade entre as células do dador - enxerto - e as do paciente recetor – hospedeiro, podendo ser classificada como aguda ou crónica, tendo em conta as suas características clínicas e patológicas (Johnson et al., 2022).

GVHD aguda

Ocorre tipicamente nos primeiros 100 dias após o TCEH, e afeta predominantemente a pele, o fígado e o trato gastrointestinal (Johnson et al., 2022).

Os valores de incidência variam conforme o tipo de dador, sendo mais elevados (entre 40% e 85%) em transplantes com dadores não aparentados, comparativamente a transplantes realizados com dadores aparentados, como um irmão, onde a incidência é de 27% (Gatza et al., 2020).

GVHD crónica

A GVHD crónica, contrariamente à sua forma aguda, surge tipicamente após 100 dias do TCEH, embora este período seja algo arbitrário (Johnson et al., 2022). É mais prevalente em adultos (Johnson et al., 2022; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020); contudo, a crescente aplicação de protocolos de TCEH em idade pediátrica tem contribuído para o aumento da sua incidência neste grupo etário (Fall-Dickson et al., 2019). É uma condição debilitante que afeta significativamente a qualidade de vida e o estado geral de saúde dos pacientes (Johnson et al., 2022; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020).

Desenvolve-se principalmente na pele, cavidade oral, olhos, fígado, pulmões e trato gastrointestinal, sendo a pele o órgão mais frequentemente afetado. Embora possa existir sobreposição de sinais e sintomas com a sua forma aguda, a GVHD crónica apresenta uma sintomatologia distinta a nível oral (Johnson et al., 2022).

A cavidade oral é a segunda localização mais afetada, com envolvimento dos lábios, mucosa oral e glândulas salivares. Os sintomas incluem dor, sensibilidade e xerostomia, o que se pode refletir numa necessidade de adaptação da dieta, dificuldade em realizar uma correta higiene oral, aumento do risco de cáries (Johnson et al., 2022) e de infeções. Os pacientes descrevem ainda aumento da sensibilidade a alimentos picantes, ácidos e salgados, alterações do paladar e dificuldades na fala, deglutição e mastigação (Fall-Dickson et al., 2019).

A GVHD crónica surge muitas vezes em seguimento da GVHD aguda, no entanto pode surgir sem história prévia desta. Fatores de risco adicionais incluem a utilização de células estaminais de sangue periférico, dadores não aparentados (ao invés de um dador aparentado, como um irmão), incompatibilidade do antigénio leucocitário humano entre dador e recetor, dadores femininos para pacientes masculinos e dadores de idade mais avançada (Johnson et al., 2022).

3.9. Osteoradionecrose

A osteoradionecrose (ORN) é uma das complicações mais severas decorrentes dos tratamentos de RT (Chang et al., 2017), sendo caracterizada pela necrose isquémica do tecido ósseo acompanhada por necrose dos tecidos moles adjacentes (Sroussi et al., 2017). Clinicamente pode manifestar-se de forma variável, desde uma exposição óssea assintomática, que tende a cicatrizar com tratamentos conservadores, até uma necrose óssea severa que exige tratamentos mais invasivos, como uma sequestrectomia (Chang et al., 2017). Afeta mais frequentemente a mandíbula em comparação com a maxila (Sroussi et al., 2017).

O seu desenvolvimento pode estar associado a tratamentos com RT ou ao uso de fármacos que modificam o metabolismo ósseo (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023). Fatores como a dose de radiação administrada, o tamanho da neoplasia, as condições de saúde oral pré-existent e a realização de procedimentos dentários invasivos contribuem para um maior risco de desenvolvimento de ORN (Chang et al., 2017). Ocorre mais frequentemente nos primeiros três anos após os tratamentos contudo, esta condição pode surgir em qualquer altura após conclusão dos mesmos (Sroussi et al., 2017).

No entanto, a maioria da evidência científica disponível sobre este tema encontra-se descrita para a população adulta (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

3.10. Anomalias de desenvolvimento dentário e orofacial

O desenvolvimento dentário é um processo complexo, longo e contínuo, iniciado ainda no período intrauterino. Resulta de uma sequência coordenada de eventos biológicos e celulares que, ao sofrerem alguma perturbação, podem originar variadas anomalias de desenvolvimento dentário (ADD) (Halperson et al., 2022). Os tratamentos antineoplásicos desempenham um papel significativo na gênese destas alterações, devido aos efeitos da citotoxicidade e da radiação ionizante (Seremidi et al., 2023); a utilização de doses superiores a 20 Gy, em regimes de RT, contribui, comprovadamente, para um risco aumentado de desenvolvimento de ADD (Pombo Lopes et al., 2024). Os primeiros sinais podem ser expectáveis cerca de um a dois anos após conclusão da terapêutica instituída (Halperson et al., 2022).

Alguns exemplos relevantes são a microdontia, macrodontia, taurodontia, agenésia, dentes supranumerários, alterações na forma e tamanho das raízes, desenvolvimento dentário tardio (Cammarata-Scalisi et al., 2020), hipodontia, descoloração, hipoplasia do esmalte (Pombo Lopes et al., 2024), diminuição da mobilidade da articulação temporomandibular (Halperson et al., 2022) e diminuição do crescimento vertical da face (Figura 8) (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Uma revisão sistemática realizada por Pombo Lopes et al. (2024), na qual foram incluídos 35 estudos e 22 relatos de caso, concluiu que a ADD mais prevalente (53%) é a descoloração, seguida de malformações ao nível da coroa e agenésia dentária, ambos com valores de prevalência na ordem dos 36%. Sucessivamente, as anomalias descritas foram hipoplasia do esmalte (32%), alterações de desenvolvimento radicular (29%), dentes não erupcionados (24%), microdontia (16%), hipodontia (13%) e, por último, macrodontia (7%) (Pombo Lopes et al., 2024).

Com a exposição a radiação ionizante, o desenvolvimento do complexo craniofacial pode também ficar comprometido, exibindo maloclusões de etiologia esquelética. Alguns

problemas ortodônticos podem também ser evidenciados por ADD, como agnêsias dentárias, microdontias, entre outros (Ritwik, 2018).

Segundo um estudo conduzido por Halperson et al. (2022), a proporção de pacientes com ADD foi significativamente superior em pacientes com 6 anos ou menos (55,56%) comparativamente com aquelas na faixa etária entre os 6-12 anos (43,44%). Deste modo, a idade constitui um fator de risco relevante para seu o desenvolvimento, sendo igualmente determinante a fase de desenvolvimento dentário em que os pacientes se encontram, a intensidade e a modalidade terapêutica aplicada (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Ritwik, 2018).

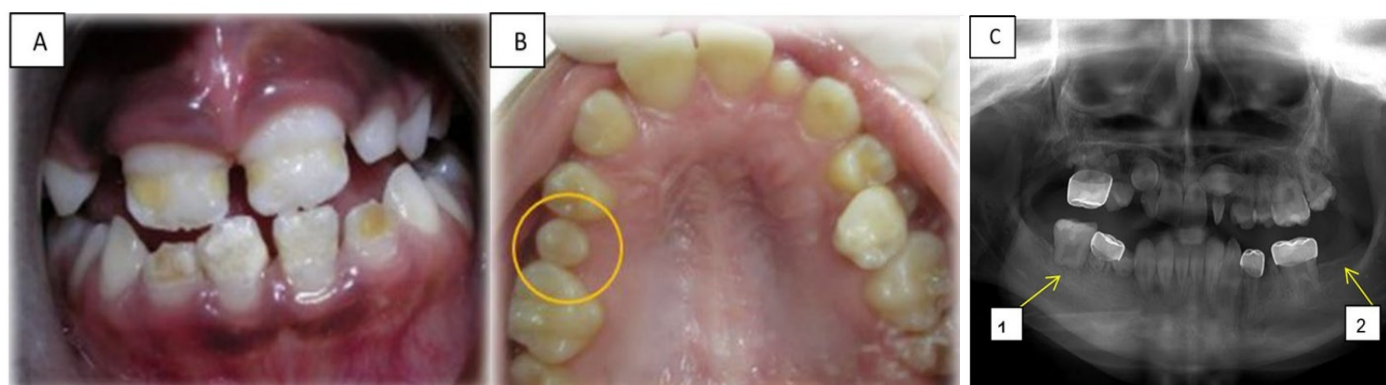


Figura 8 - (A) Hipoplasia dos dentes anteriores, superiores e inferiores, de uma criança de 9 anos, submetida a tratamentos oncológicos, quando tinha 3 anos e 6 meses. (B) Microdontia do segundo pré-molar superior direito, de uma rapariga de 12 anos, que esteve em tratamentos oncológicos aos 4 anos. (C) Radiografia panorâmica de um rapaz de 12 anos diagnosticado com linfoma de Burkitt aos 4 anos que revela: C1, alterações no desenvolvimento radicular do primeiro molar inferior direito; C2, agnêsia do segundo molar inferior esquerdo. Adaptado de (Halperson et al., 2022).

4. Abordagens preventivas e/ou terapêuticas das manifestações orais associadas a tratamentos antineoplásicos

4.1. Mucosite oral

A *Multinational Association of Supportive Care in Cancer and Internacional Society for Oral Oncology* (MASCC/ISOO) implementou, em 2004, as primeiras *guidelines* para a prevenção e tratamento dos sintomas de MO. Estas têm sido periodicamente atualizadas (Elad et al., 2020), sendo que a versão mais recente foi publicada em 2020 (Abdalla-Aslan et al., 2024). As *guidelines* encontram-se divididas em oito secções sendo que a última é dedicada especificamente à mucosite gastrointestinal. As restantes secções incidem sobre a MO e abrangem: cuidados básicos na saúde oral; anti-inflamatórios, como colutório de benzidamina; fotobiomodulação; crioterapia; antimicrobianos, agentes de revestimento, anestésicos e analgésicos; fatores de crescimento e citocinas; agentes naturais (Elad et al., 2020).

Contudo, a evidência científica especificamente para idade pediátrica ainda é relativamente escassa, pelo que as *guidelines* são baseadas principalmente em estudos com pacientes em idade adulta (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Cuidados básicos na saúde oral

A manutenção da higiene oral é essencial para reduzir a carga bacteriana presente na cavidade oral, prevenir infeções e melhorar o conforto. Para tal, o paciente deve ser educado relativamente à importância de uma correta escovagem dentária e utilização de fio dentário (Elad et al., 2020).

Quando os pacientes experienciam um grande desconforto durante a escovagem, pode ser sugerida a utilização de uma escova de dentes com cerdas muito suaves, previamente colocada em clorhexidina sem álcool (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023) ou em água morna (Ritwik, 2018). A utilização de uma pasta dentífrica com um sabor pouco intenso tende a ser melhor tolerada (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Fotobiomodulação

A fotobiomodulação é uma técnica não-invasiva que utiliza luz vermelha e infravermelha do espectro eletromagnético, como forma de promover a reparação e regeneração dos tecidos (Hafner et al., 2023). O seu mecanismo de ação baseia-se na estimulação da síntese de colagénio e da produção de fibroblastos (Braguês et al., 2024).

A sua aplicabilidade clínica estende-se à capacidade de reduzir a severidade e duração das lesões de MO (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023), não existindo, contudo, consenso na literatura da sua contribuição para o controlo da dor. Alguns autores defendem que pode contribuir para a diminuição da sintomatologia dolorosa (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Braguês et al., 2024), enquanto outros afirmam não existir evidências científicas suficientes para confirmar essa hipótese (Patel et al., 2021).

No entanto, embora seja uma técnica segura e eficaz em pacientes pediátricos (Hafner et al., 2023), ainda não existe um protocolo padronizado para o seu uso neste grupo etário (Braguês et al., 2024). Para além disso, os custos associados e a necessidade de uma equipa especializada para a sua utilização, limitam a sua disponibilidade nos centros especializados (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Mazhari et al., 2019).

Crioterapia

A crioterapia oral envolve a colocação de gelo na cavidade oral, sob a forma de lascas, cubos, água gelada (Abdalla-Aslan et al., 2024) ou gelados de gelo aromatizados, em crianças mais novas (Patel et al., 2021). A diminuição da temperatura vai induzir uma vasoconstrição dos vasos sanguíneos superficiais limitando, consequentemente, a exposição dos tecidos aos fármacos citotóxicos (Abdalla-Aslan et al., 2024; American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Elad et al., 2020).

É uma técnica de fácil aplicabilidade clínica, com baixos custos associados (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023) e sem efeitos adversos documentados (Patel et al., 2021). Contudo, o seu mecanismo profilático tem uma curta duração; o processo de arrefecimento tem apenas um carácter temporário, pelo que deve ser aplicado em protocolos antineoplásicos de curta duração ou que utilizem agentes citotóxicos com

semi-vida curta. As *guidelines* da MASCC/ISOO recomendam 30 minutos de crioterapia oral, previamente a QT, como forma de prevenção da MO (Elad et al., 2020).

O seu uso é recomendado para crianças mais velhas e cooperantes (Abdalla-Aslan et al., 2024; Patel et al., 2021), sendo crucial o controlo da sua aplicação em pacientes com neuropatia periférica induzida por QT, ou com risco de desenvolver, especialmente na presença de manifestações de alodinia térmica (Abdalla-Aslan et al., 2024).

Esta técnica tem demonstrado resultados na diminuição da incidência e severidade das lesões de MO em pacientes adultos contudo, a evidência especificamente direcionada a pacientes pediátricos ainda é limitada (Braguês et al., 2024).

Antimicrobianos, agentes de revestimento, anestésicos e analgésicos

Os analgésicos e os anestésicos locais podem ser utilizados na gestão da dor. No entanto, os últimos, para além de possuírem um efeito transitório, estão associados a possíveis efeitos cardiovasculares, do SNC (Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery- Singleton, 2020), disgeusia ou sensações de ardor (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Relativamente ao uso de clorhexidina como medida preventiva, a *American Academy of Pediatric Dentistry* (AAPD) refere que a maioria dos estudos realizados até ao momento não evidenciou eficácia preventiva nem redução da severidade das lesões de MO (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

De acordo com a atualização mais recente das *guidelines* da MASCC/ISOO, que integrou as evidências mais atuais sobre o tema, a utilização de sucralfato como medida preventiva permanece não recomendada (Elad et al., 2020).

Fatores de crescimento

A palifermina é um fator de crescimento queratinócito recombinante, aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), que atua através da estimulação da proliferação de células epiteliais. O seu objetivo passa por promover uma rápida regeneração tecidual das células previamente afetadas pelos efeitos citotóxicos (American Academy of

Pediatric Dentistry, 2022), resultando numa diminuição da severidade e duração das lesões de MO (Braguês et al., 2024).

Segundo a AAPD, a palifermina pode ser utilizada como medida preventiva no desenvolvimento de MO, em pacientes submetidos a QT e irradiação corporal total (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Contudo, esta foi associada a efeitos adversos, como erupções cutâneas e eritema (Patel et al., 2021). A falta de evidência científica relativamente à sua eficácia e possível toxicidade a longo prazo (Mazhari et al., 2019), levou a que a sua administração preventiva e rotineira em pacientes pediátricos não fosse recomendada (Abdalla-Aslan et al., 2024; Patel et al., 2021).

Agentes naturais

O mel é amplamente reconhecido como um alimento nutritivo e natural, cuja composição pode variar consideravelmente, dependendo da sua origem botânica e geográfica. Este produto é predominantemente constituído por açúcares (80-85%), água (15-17%) e proteínas (0,1-0,4%). Além destes componentes principais, o mel contém, ainda que em menores quantidades, enzimas, ácidos orgânicos vitamínicos, minerais e compostos fenólicos (Palma-Morales et al., 2023).

O interesse pelo mel tem vindo a crescer devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antibacterianas (Palma-Morales et al., 2023). A sua ingestão é, portanto, recomendada tanto como medida preventiva quanto como forma de tratamento em lesões de MO, contribuindo para a diminuição da gravidade das mesmas e promovendo a cicatrização dos tecidos (Zhang et al., 2022). Contudo, é crucial salientar que o mel possui um elevado teor de açúcar na sua composição. Desta forma, o seu consumo deve ser ocasional e moderado (Palma-Morales et al., 2023).

Uma revisão sistémica realizada por Braguês et al. (2024), que incluiu 39 estudos, concluiu que o uso de azeite apresentava resultados clínicos comparáveis aos do mel. As suas propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias favorecem a cicatrização dos tecidos, reduzindo a incidência, a severidade e a dor associadas a estas lesões. No entanto, apesar dos resultados clínicos serem semelhantes aos do mel, o sabor do azeite faz com que seja uma opção menos atraente para as crianças (Braguês et al., 2024).

Por outro lado, a última atualização das *guidelines* da MASCC/ISOO alinhou-se com a evidência mais recente sobre a utilização de estimulantes salivares, concluindo que a pastilha elástica não é eficaz na prevenção de MO, e por conseguinte, a sua utilização não é recomendada para esse fim. Contudo, estas *guidelines* não excluem o seu uso por motivos alternativos, como a estimulação da produção salivar, pelo seu sabor ou simplesmente por gosto pessoal (Elad et al., 2020).

4.2. Infecções oportunistas

Infecções bacterianas

O tratamento das infeções bacterianas da mucosa oral ou das gengivas deve, idealmente, ser iniciado antes do aparecimento de sinais e sintomas sistémicos (como febre ou bacteriemia sistémica). Nestes casos em que a infeção ainda se encontra localizada, o tratamento passa por terapia local, com recurso a colutórios de clorhexidina e motivação para a higiene oral (Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020).

Quando já existem manifestações sistémicas, é necessário iniciar antibioterapia, em que a escolha do antibiótico depende do microrganismo isolado em cultura e respetivo perfil de suscetibilidade aos antibióticos (Ferrández-Pujante et al., 2022). Como tal, devem ser realizadas culturas e/ou biópsias das lesões, sempre que as condições clínicas o permitem. O tratamento é, normalmente, iniciado de forma empírica, enquanto os resultados não são obtidos (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Infecções virais

O tratamento de eleição passa pela aplicação tópica de aciclovir (Ferrández-Pujante et al., 2022), que também pode ser utilizado como medida preventiva em pacientes com elevado risco de desenvolver infeções virais (Kumar et al., 2018).

Infecções fúngicas

Para infeções fúngicas, o esquema terapêutico inicia-se com a aplicação tópica de antifúngicos, como fluconazol ou nistatina (Ferrández-Pujante et al., 2022). Ainda no

âmbito de tratamento local, é recomendada a utilização de soluções orais salinas a 0.9% ou de bicarbonato de sódio a 5%, três vezes por dia, durante um mês. A sua utilização deve ser prolongada até uma semana depois da resolução da infeção. Em pacientes com idade inferior a 6 anos, que não têm controlo sob o reflexo de engolir, podem ser utilizadas gazes ou compressas esterilizadas previamente impregnadas com a solução oral, para melhor higienização da mucosa oral e gengiva, após a escovagem dentária (Ferrández-Pujante et al., 2022).

Quando existe necessidade de administrar um antifúngico sistémico é recomendado o uso de anfotericina B (Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020).

A administração profilática de nistatina como medida preventiva para o desenvolvimento de candidíase oral não é eficaz. Para além disso, a nistatina, na forma de suspensão oral, apresenta um alto conteúdo de açúcar, o que pode resultar num aumento de suscetibilidade para o desenvolvimento de cáries dentárias (Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020).

4.3. Distúrbios de secreção salivar e xerostomia

O tratamento da hipossalivação e xerostomia tem como principal objetivo o controlo sintomatológico que lhes está associado. Sempre que possível, a primeira abordagem passa pela estimulação da produção salivar, mesmo quando a capacidade de secreção das glândulas salivares está significativamente diminuída (Hong et al., 2024). Para tal, podem ser utilizados estimulantes salivares como a parafina (Ferrández-Pujante et al., 2022) ou pastilhas elásticas sem açúcar (Kumar et al., 2018; Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020).

Outra abordagem inclui a hidratação artificial da mucosa oral e lábios (Hong et al., 2024), através de substitutos salivares ou bochechos sem álcool (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020). Os substitutos salivares, substâncias desenvolvidas para reproduzir as propriedades essenciais da saliva, são capazes de aliviar os sintomas de xerostomia ainda que temporariamente. Contudo, o uso contínuo destes produtos exige a aplicação de grandes quantidades diárias da solução, o que resulta num considerável investimento financeiro

(Sasportas et al., 2013). De acordo com uma análise realizada por Sasportas et al. (2013), embora não especificamente para a população pediátrica, o custo diário estimado seria de aproximadamente sete dólares.

Os pacientes devem ser encorajados a beber água regularmente (Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020), sendo que a colocação de um humidificador ao lado da cama durante a noite pode também ser útil na melhoria da sintomatologia (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Devido ao risco aumentado de desenvolvimento de cáries dentárias, os pacientes devem utilizar produtos fluoretados na sua higiene oral (Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020) e evitar o consumir alimentos cariogénicos na sua dieta. Além disso, alimentos picantes ou ácidos devem também ser evitados uma vez que estão associados a um agravamento do desconforto do paciente (Hong et al., 2024).

4.4. Disgeusia

Apesar da sua prevalência, as intervenções adequadas para o tratamento da disgeusia ainda são limitadas (van den Brink et al., 2022). O desconforto associado pode ser melhorado através de estratégias como: experimentar novos alimentos; escolher alimentos com sabores mais ou menos intensos; utilizar pastilhas elásticas; comer doces e beber muitos líquidos (Hassan et al., 2024).

Um estudo realizado por van den Brink et al. (2022) referiu que algumas crianças descreviam a presença de um mau sabor constante; nestes casos, quando o mau sabor persiste mesmo em períodos fora das refeições, é aconselhada a escovagem dentária, comer um doce ou beber líquidos. No mesmo estudo, alguns participantes demonstraram preferência por alimentos salgados em vez de doces, como chocolates. O mecanismo responsável por esta mudança alimentar não está completamente esclarecido, no entanto, acredita-se que pode estar relacionado com o facto da sensibilidade gustativa para os doces ser geralmente a mais afetada pelos efeitos citotóxicos (van den Brink et al., 2022).

É expectável que a disgeusia seja reversível, apresentando uma tendência gradual de melhoria (van den Brink et al., 2022). Contudo, pode persistir ao longo do tratamento ou mesmo após a sua conclusão (Loves et al., 2019).

4.5. Neurotoxicidade

A sintomatologia da neuropatia periférica induzida por QT tende a ser reversível após a conclusão do tratamento (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023). No entanto, os sintomas podem persistir por períodos prolongados – meses ou anos – após a interrupção do esquema terapêutico, o que exige a adoção de estratégias terapêuticas destinadas a proporcionar uma melhor qualidade de vida dos pacientes a longo prazo (Tay et al., 2022).

Entre as abordagens terapêuticas destaca-se a administração de fármacos dirigidos à dor neuropática (Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020), como a carbamazepina ou amitriptilina, além de suplementos como cálcio ou glutamina. No entanto, a evidência disponível baseia-se predominantemente em estudos conduzidos em pacientes adultos, pelo que os benefícios destes tratamentos na população pediátrica ainda não são bem esclarecidos (Tay et al., 2022).

Tratamentos não farmacológicos, como a fotobiomodulação e a acupuntura, têm também sido objeto de investigação: a fotobiomodulação pode ajudar no controlo da dor neuropática, enquanto a acupuntura pode ter o potencial de reduzir a hipersensibilidade dos neurónios sensoriais. Contudo, à semelhança do que se verifica nas abordagens farmacológicas, as evidências que suportam a aplicação destes tratamentos no contexto da neuropatia pediátrica permanecem consideravelmente limitadas (Tay et al., 2022).

4.6. Cárie dentária

A identificação de fatores de risco para o desenvolvimento de lesões de cárie, em conjunto com a educação do paciente relativamente a uma correta higienização oral, são abordagens essenciais para a sua prevenção, independentemente do estado de saúde do paciente. No entanto, o paciente oncológico pediátrico tem um risco substancialmente aumentado no que diz respeito ao desenvolvimento de cáries dentárias, evidenciando a importância das medidas preventivas (Horner & Nativio, 2019).

Algumas destas abordagens incluem (Horner & Nativio, 2019):

- Consultas regulares de *check-up* para rastreio e controlo de lesões de cárie, a cada 6 meses; a AAPD recomenda um período de 3 meses entre consultas, em pacientes com elevado risco de cárie, principalmente em crianças com idade inferior a 6 anos;
- Tratamentos com flúor, nomeadamente aplicação tópica de verniz de flúor a cada 3-6 meses;
- Educação do paciente e motivação para uma correta higiene oral: escovagem dentária, duas vezes por dia, com uma pasta dentífrica fluoretada (quantidade de flúor apropriada à idade) e utilização do fio dentário diariamente.

O tratamento destas lesões deve, sempre que possível, ser de natureza conservadora, de modo a preservar o dente através de tratamentos endodônticos e restaurações (Halperson et al., 2022).

4.7. Trismus

Apesar de ser uma condição conhecida e documentada na literatura há várias décadas, a evidência científica relativamente a possíveis abordagens preventivas e terapêuticas ainda é bastante escassa. Foram apenas desenvolvidas algumas normas de orientação clínica (Sroussi et al., 2017) das quais se destacam a realização de exercícios de alongamento e fisioterapia dos músculos mastigatórios (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020), antes do regime terapêutico ser iniciado e durante a realização do mesmo. Outras abordagens podem incluir injeções nos pontos gatilho ou gestão da sintomatologia através de analgésicos ou relaxantes musculares (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

O Médico Dentista deve, sempre que possível, minimizar o tempo de consulta, permitindo que o paciente realize os intervalos necessários ao longo da mesma. Durante a consulta podem ser utilizadas medidas para melhorar o conforto do paciente, nomeadamente a utilização de blocos de mordida (Johnson et al., 2022).

4.8. Doença do enxerto contra o hospedeiro

A terapêutica da GVHD, na sua forma aguda e crónica, passa pela administração de corticosteroides sistémicos (Fall-Dickson et al., 2019; Gatza et al., 2020). No caso da GVHD crónica pode ser necessária associação de ciclosporina (Fall-Dickson et al., 2019).

Contudo, cerca de um terço da população pediátrica com GVHD aguda, não responde a esta terapêutica, sendo expectável uma sobrevida a 2 anos de 55%, nesta faixa etária (Gatza et al., 2020).

No caso da GVHD crónica, a resposta das manifestações orais é altamente variável; não é incomum que os sinais e sintomas orais permaneçam mesmo após a resolução das restantes manifestações sistémicas (Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020).

4.9. Osteoradionecrose

As normas de orientação para a sua prevenção variam devido à escassez de evidência científica para estabelecer um protocolo específico (Chang et al., 2017). No entanto, com o intuito de diminuir o risco de desenvolvimento de ORN os pacientes devem, idealmente, completar todos os procedimentos cirúrgicos (nomeadamente extrações ou tratamentos periodontais) previamente ao início do regime terapêutico (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

O tratamento da ORN tem como objetivo o controlo da sintomatologia dolorosa, assim como a contenção e redução da progressão da necrose óssea. A abordagem terapêutica inclui o uso de bochechos de clorhexidina a 0,12%, antibioterapia, analgésicos e monitorização clínica regular. Dependendo da gravidade do quadro clínico, pode existir a necessidade de recorrer a intervenções cirúrgicas para remodelação óssea (Ferrández-Pujante et al., 2022).

4.10. Anomalias de desenvolvimento dentário e orofacial

O tratamento das ADD pode envolver procedimentos nas áreas de dentisteria, reabilitação oral (como prótese fixa) e ortodontia. As restaurações definitivas devem ser

realizadas, idealmente, um ano após a conclusão dos tratamentos antineoplásicos, enquanto os procedimentos de prótese fixa e tratamentos ortodônticos não devem ser iniciados antes de um período mínimo de dois anos, após a finalização dos mesmos (Ferrández-Pujante et al., 2022).

Relativamente às anomalias de desenvolvimento orofacial, as abordagens terapêuticas incluem tratamentos ortodônticos ou cirurgia ortognática, sendo igualmente recomendado aguardar um período mínimo de dois anos após conclusão dos tratamentos antes de iniciar qualquer intervenção (Ferrández-Pujante et al., 2022).

O conteúdo acima descrito, ao longo do capítulo 4, encontra-se resumido na tabela 3.

Tabela 3 - Tabela resumo das manifestações orais mais frequentes em idade pediátrica e respetivas abordagens de prevenção e tratamento.

Manifestações orais associadas a terapêuticas antineoplásicas	Prevenção e tratamento das manifestações orais	Referências bibliográficas
Mucosite oral	<ul style="list-style-type: none"> – Cuidados de higiene oral – Anti-inflamatórios (colutório de benzidamina) – Fotobiomodulação – Crioterapia – Antimicrobianos, analgésicos, anestésicos (clorhexidina e sucralfato não são recomendados) – Fatores de crescimento – Agentes naturais (mel; azeite; pastilhas elásticas não são recomendadas) 	(Elad et al., 2020)
Distúrbios de secreção salivar e xerostomia	<ul style="list-style-type: none"> – Estimulação da produção salivar (parafina ou pastilhas elásticas sem açúcar) – Hidratação da mucosa oral e lábios (bochechos orais sem álcool e substitutos salivares) – Ingerir água regularmente – Evitar o consumo de alimentos cariogénicos, picantes ou ácidos 	(American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Ferrández-Pujante et al., 2022; Hong et al., 2024; Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020)
Infeções oportunistas	<p><u>Infeções bacterianas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Colutórios de clorhexidina e motivação para a higiene oral – Antibioterapia <p><u>Infeções virais</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Aciclovir (aplicação tópica) <p><u>Infeções fúngicas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Antifúngico tópico (fluconazol ou nistatina) – Soluções salinas a 0.9% ou de bicarbonato de sódio a 5%, diariamente, durante 1 mês – Antifúngico sistémico (anfotericina B) 	(Ferrández-Pujante et al., 2022; Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020)
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> – Experimentar novos alimentos – Dieta com sabores mais ou menos intensos, dependendo da indicação – Pastilhas elásticas – Beber muitos líquidos 	(Hassan et al., 2024; van den Brink et al., 2022)

	<ul style="list-style-type: none"> - Escovagem dentária após as refeições - Tendencialmente reversível, com uma tendência de melhoria gradual 	
Neurotoxicidade	<ul style="list-style-type: none"> - Habitualmente reversível após conclusão dos tratamentos - Fármacos dirigidos à dor neuropática e suplementos - Técnicas não farmacológicas, como fotobiomodulação e acupuntura 	(American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Tay et al., 2022)
Cárie dentária	<ul style="list-style-type: none"> - Consulta de controlo e despiste de lesões de cárie, a cada 3-6 meses - Aplicação tópica de verniz de flúor, a cada 3-6 meses - Correta higienização oral (escovagem dentária 2x por dia com pasta fluoretada e uso diário de fio dentário) - Tratamentos restauradores e endodônticos 	(Halperson et al., 2022; Horner & Nativio, 2019)
Trismus	<ul style="list-style-type: none"> - Exercícios de alongamento e fisioterapia dos músculos mastigatórios, antes e durante os tratamentos - Injeções nos pontos gatilho - Analgésicos - Relaxantes musculares 	(American Academy of Pediatric Dentistry, 2022)
GVHD	<ul style="list-style-type: none"> - Corticosteroides sistémicos 	(Fall-Dickson et al., 2019; Gatza et al., 2020)
Osteoradionecrose	<ul style="list-style-type: none"> - Realização de procedimentos cirúrgicos antes do início da terapêutica - Bochechos de clorhexidina 0,12% - Antibioterapia - Analgésicos - Cirurgia de remodelação óssea 	(American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Ferrández-Pujante et al., 2022)
	<u>Anomalias dentárias e orofaciais</u>	
Anomalias de desenvolvimento dentário e orofacial	<ul style="list-style-type: none"> - Restaurações diretas (1 ano após tratamentos) - Prótese fixa (2 anos após tratamentos) - Tratamento ortodôntico (2 anos após tratamentos) - Cirurgia ortognática (2 anos após tratamentos) 	(Ferrández-Pujante et al., 2022)

5. Acompanhamento de um paciente oncológico pediátrico

A falta de ensaios clínicos dedicados a avaliar a eficácia dos cuidados orais antes, durante e após os tratamentos antineoplásicos, compromete o estabelecimento de um protocolo universalmente reconhecido e padronizado. Ainda assim, a preservação da saúde oral dos pacientes é amplamente reconhecida como essencial, nas normas de orientação clínica (Kumar et al., 2018; Ritwik, 2018).

5.1. Acompanhamento prévio ao início da terapêutica antineoplásica

Os pacientes pediátricos devem ser submetidos a um exame clínico completo, extra e intraoral, antes do início do regime terapêutico estabelecido pela equipa oncológica (Kumar et al., 2018; Ritwik, 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020). Este exame objetivo, em conjunto com exames complementares de diagnóstico dos quais fazem parte ortopantomografias e radiografias intraorais (Kumar et al., 2018), permite ao Médico Dentista identificar, tratar e eliminar possíveis focos de infeção ou traumatismo local, além de facilitar a elaboração de um plano de tratamento. É também crucial educar o paciente, e os seus responsáveis, sobre a importância que uma correta higiene oral e um acompanhamento clínico regular assumem na prevenção de possíveis complicações orais (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Ritwik, 2018).

O Médico Dentista deve estar informado da história clínica completa do paciente nomeadamente o esquema terapêutico oncológico, a medicação (incluindo bifosfonatos e outros fármacos que modificam o metabolismo ósseo) e o seu estado hematológico. Este último permite avaliar o risco de bacteriemia, de hemorragia excessiva e necessidade de profilaxia antibiótica previamente à realização de procedimentos dentários. Pacientes que se encontrem severamente imunodeprimidos podem não conseguir tolerar a bacteriemia transitória após a realização de procedimentos mais invasivos, pelo que são aspetos que devem ser tomados em conta tanto pela equipa oncológica como pelo Médico Dentista (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023). Alguns dos parâmetros analíticos que devem ser avaliados incluem a contagem absoluta de neutrófilos e a contagem de plaquetas (Ferrández-Pujante et al., 2022; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020).

5.1.1. Procedimentos dentários

Os procedimentos dentários necessários devem ser realizados antes do início dos tratamentos e concluídos, idealmente, cerca de 7 a 10 dias antes (Ferrández-Pujante et al., 2022). Quando tal não é possível, os procedimentos eletivos devem ser adiados até o estado hematológico do paciente estabilizar (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Nesta linha de pensamento, devem ser priorizados tratamentos de lesões de cárie sintomáticas, ou potencialmente sintomáticas (com risco de pulpíte irreversível), infecções, exodontias (de raízes retidas ou dentes não restauráveis) e eliminação de fontes de traumatismo da mucosa oral. Os procedimentos seguintes incluem o tratamento de lesões de cárie assintomáticas, tratamento endodôntico de dentes permanentes assintomáticos e substituição de restaurações (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Terapia pulpar em dentes decíduos

Alguns autores defendem que o tratamento pulpar pode ser uma opção em dentes decíduos, sem envolvimento periapical ou da furca (Ferrández-Pujante et al., 2022). No entanto, devido à falta de evidências científicas sobre o tema, especificamente antes do início da terapêutica antineoplásica, muitos preferem a exodontia uma vez que o desenvolvimento de possíveis infecções periapicais, pulpares ou de furca podem comprometer a saúde geral do paciente (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Quando já se verifica infecção periapical ou envolvimento da furca, o procedimento aconselhado é a exodontia, devendo ser avaliada a necessidade de início de antibioterapia (penicilina ou clindamicina, em caso de alergia) (Ferrández-Pujante et al., 2022).

Os dentes com tratamento pulpar prévio, que se encontrem assintomáticos, devem ser monitorizados clínica e radiograficamente (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Ferrández-Pujante et al., 2022).

Tratamentos endodônticos em dentes permanentes

Dentes não-vitais, que apresentem sintomatologia dolorosa, devem ser endodonciados, idealmente numa sessão única, pelo menos uma semana antes do início dos tratamentos (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Ferrández-Pujante et al., 2022). Quando este cenário não é possível devem ser consideradas abordagens alternativas como pulpectomia ou exodontia. A necessidade de profilaxia antibiótica deve ser discutida em conjunto com a equipa oncológica (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

O tratamento endodôntico de dentes não-vitais, assintomáticos, deve ser adiado até o estado imunológico do paciente estar estabilizado (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Ferrández-Pujante et al., 2022).

Tratamento ortodôntico

Os aparelhos ortodônticos fixos devem ser removidos quando representam um risco acrescido de lesões da mucosa oral e/ou quando o paciente não tem uma correta higiene oral. Na mesma linha de pensamento, quando não representam um foco de traumatismo para os tecidos orais podem ser mantidos, em pacientes com uma boa higiene oral. Por outro lado, os aparelhos removíveis podem ser utilizados enquanto não representarem um fator de desconforto para o paciente, sendo essencial a sua higienização diária. A cera ortodôntica pode ser utilizada como forma de minimizar o trauma dos tecidos moles (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

O tratamento ortodôntico deve ser suspenso até, pelo menos, dois anos após a terapia oncológica (Kumar et al., 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020)

Tratamento periodontal

A exodontia é considerada o tratamento de eleição para dentes com prognóstico reservado e que não podem ser tratados por meio de tratamento periodontal. Estão incluídos nesta categoria dentes não restauráveis, com bolsas periodontais superiores a 5mm, com perda óssea significativa, com envolvimento de furca, mobilidade excessiva e presença infeção (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Dentes parcialmente erupcionados, nomeadamente molares, podem originar uma fonte de infeção local, devido ao desenvolvimento de pericoronarite (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023). Nestes casos, o tecido gengival em excesso deve ser excisado, se o estado hematológico do paciente o permitir (Ferrández-Pujante et al., 2022).

Terceiros molares e outros dentes inclusos

Não existe consenso na literatura sobre a melhor abordagem a seguir. Alguns autores defendem que os terceiros molares, que não se encontrem completamente erupcionados, devem ser extraídos. Outros sugerem uma abordagem mais conservadora, indicando a extração apenas em casos de patologia, infeção ou devido a um posicionamento inadequado (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Exodontia

Os dentes decíduos que apresentem mobilidade devido ao processo natural de exfoliação não devem sofrer nenhuma intervenção (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020).

Os procedimentos cirúrgicos devem ser acompanhados do mínimo trauma possível (Ferrández-Pujante et al., 2022) e idealmente realizados três semanas (ou pelo menos 10 a 14 dias) antes do início dos tratamentos (Kumar et al., 2018). A indicação de profilaxia antibiótica deve ser discutida em conjunto com a equipa oncológica (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

Os pacientes pediátricos cujo regime terapêutico envolva a toma de agentes modificados de metabolismo ósseo têm um risco aumentado de desenvolvimento de ORN, apesar da maioria da evidência ser baseada em pacientes adultos. Como forma de minimizar este risco, os procedimentos cirúrgicos necessários devem ser realizados previamente ao início da terapêutica (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

5.1.2. Indicações gerais de higiene oral

A escovagem dos dentes e da língua deve ser realizada duas a três vezes por dia, durante pelo menos dois minutos, utilizando uma escova de cerdas suaves e uma pasta dentífrica fluoretada adequada à idade da criança. Para crianças com menos de 6 anos de idade é recomendada a utilização de uma pequena quantidade (equivalente a um grão de arroz) de pasta dentífrica com 1000 ppm de flúor. No grupo etário seguinte, para crianças com mais de 6 anos, a escovagem dos dentes pode passar a ser feita com um dentífrico fluoretado de 1450 ppm (Ferrández-Pujante et al., 2022). É essencial reforçar a ideia de que após a escovagem a criança deve apenas deitar fora o excesso, sem enxaguar posteriormente com água (Kumar et al., 2018). O uso de fio dentário deve apenas ser realizado por crianças com destreza manual para o fazer (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Fall-Dickson et al., 2019; Ritwik, 2018) ou sob a supervisão de um adulto (Ferrández-Pujante et al., 2022).

O uso de colutórios de clorhexidina pode ser aconselhado a pacientes com fraca higiene oral e/ou doença periodontal, sendo que o seu uso deve ser suspenso mediante o desenvolvimento de lesões de MO (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

As crianças e os seus pais ou cuidadores devem também receber aconselhamento dietético para manter uma alimentação saudável e equilibrada (Fall-Dickson et al., 2019; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020). Durante este período, o consumo de alimentos duros, crocantes, picantes ou acídicos deve ser minimizado (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023). Dadas as circunstâncias emocionais de um diagnóstico oncológico, os pais podem facilitar o consumo de alimentos doces e cariogénicos, sendo importante alertá-los para o risco de cárie associado ao seu consumo (Ritwik, 2018).

5.2. Acompanhamento durante a terapêutica antineoplásica

O acompanhamento clínico do paciente deve incluir consultas regulares, a cada seis meses (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023), com o objetivo de assegurar a manutenção e preservação da saúde oral ao longo de todo o tratamento. Neste período, a prevenção e tratamento de possíveis manifestações orais que possam surgir

secundariamente ao regime terapêutico, constituem um fator de extrema importância, como descrito em detalhe no capítulo anterior (Ferrández-Pujante et al., 2022).

É essencial reforçar junto da criança e dos seus pais ou cuidadores a importância de uma adequada saúde e higiene oral. A constante sensibilização desta orientação procura não só minimizar o risco de complicações orais futuras, mas também contribuir para o bem-estar geral do paciente diminuindo o seu desconforto durante os tratamentos (Ferrández-Pujante et al., 2022).

5.2.1. Procedimentos dentários

Durante esta fase, os procedimentos dentários eletivos devem ser adiados. Caso seja necessária a realização de um tratamento urgente, a abordagem terapêutica deve ser previamente discutida em conjunto com a equipa oncológica, considerando fatores como a necessidade de profilaxia antibiótica (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

5.3. Acompanhamento posterior à conclusão da terapêutica antineoplásica

Após a conclusão dos tratamentos oncológicos, o acompanhamento na consulta de Medicina Dentária tem como principais objetivos garantir a continuidade de uma adequada higiene oral, reforçando que o cuidado com a saúde oral deve ser algo contínuo, além de tratar possíveis complicações dentárias decorrentes do tratamento oncológico (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023; Ferrández-Pujante et al., 2022).

Os pacientes devem ter consultas regulares, idealmente a cada seis meses, ou em intervalos mais curtos em casos de desenvolvimento de GVHD crónica, xerostomia ou mucosite moderada a severa (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023). Este acompanhamento deve ser personalizado e individualizado a cada paciente, considerando o regime terapêutico anterior, bem como as suas necessidades, objetivos e fatores de risco (Kumar et al., 2018). A monitorização de possíveis complicações a longo prazo é de extrema importância, especialmente em crianças com menos de 6 anos, dado o risco acrescido de desenvolvimento de ADD e orofacial (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023). Para além disso, a cavidade oral é um dos locais mais suscetíveis ao

desenvolvimento de neoplasias secundárias, o que torna a sua avaliação periódica essencial na identificação precoce de sinais de malignidade (Kumar et al., 2018; Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020).

5.3.1. Procedimentos dentários

É também neste período que os tratamentos pendentes têm indicação para serem retomados. No caso específico do tratamento ortodôntico, é recomendado aguardar um período mínimo de dois anos desde a conclusão dos tratamentos oncológicos e o seu recomeço (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023). Determinadas considerações, como as forças aplicadas e a duração do tratamento, devem ser cuidadosamente avaliadas, sendo fundamental identificar possíveis ADD que possam ter sido desenvolvidas (Kumar et al., 2018).

Para além disso, é importante sensibilizar as crianças e os seus responsáveis do desafio adicional representado por pacientes com história prévia de administração intravenosa de fármacos que modificam o metabolismo ósseo (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023).

5.3.2. Indicações gerais de higiene oral

A correta escovagem dos dentes e da língua constitui um pilar essencial na preservação da saúde oral, devendo ser encarada como uma prática contínua e indispensável (American Academy of Pediatric Dentistry, 2023). A utilização de dentífricos fluoretados deve ser criteriosamente ajustada de acordo com a idade do paciente, conforme previamente descrito em detalhe (Ferrández-Pujante et al., 2022).

Para além disso, a promoção de uma dieta equilibrada deve ser continuamente enfatizada, dado o impacto significativo que os hábitos alimentares exercem na manutenção da saúde oral ao longo do tempo (Kumar et al., 2018).

O conteúdo acima descrito, ao longo do capítulo 5, encontra-se resumido na figura 9

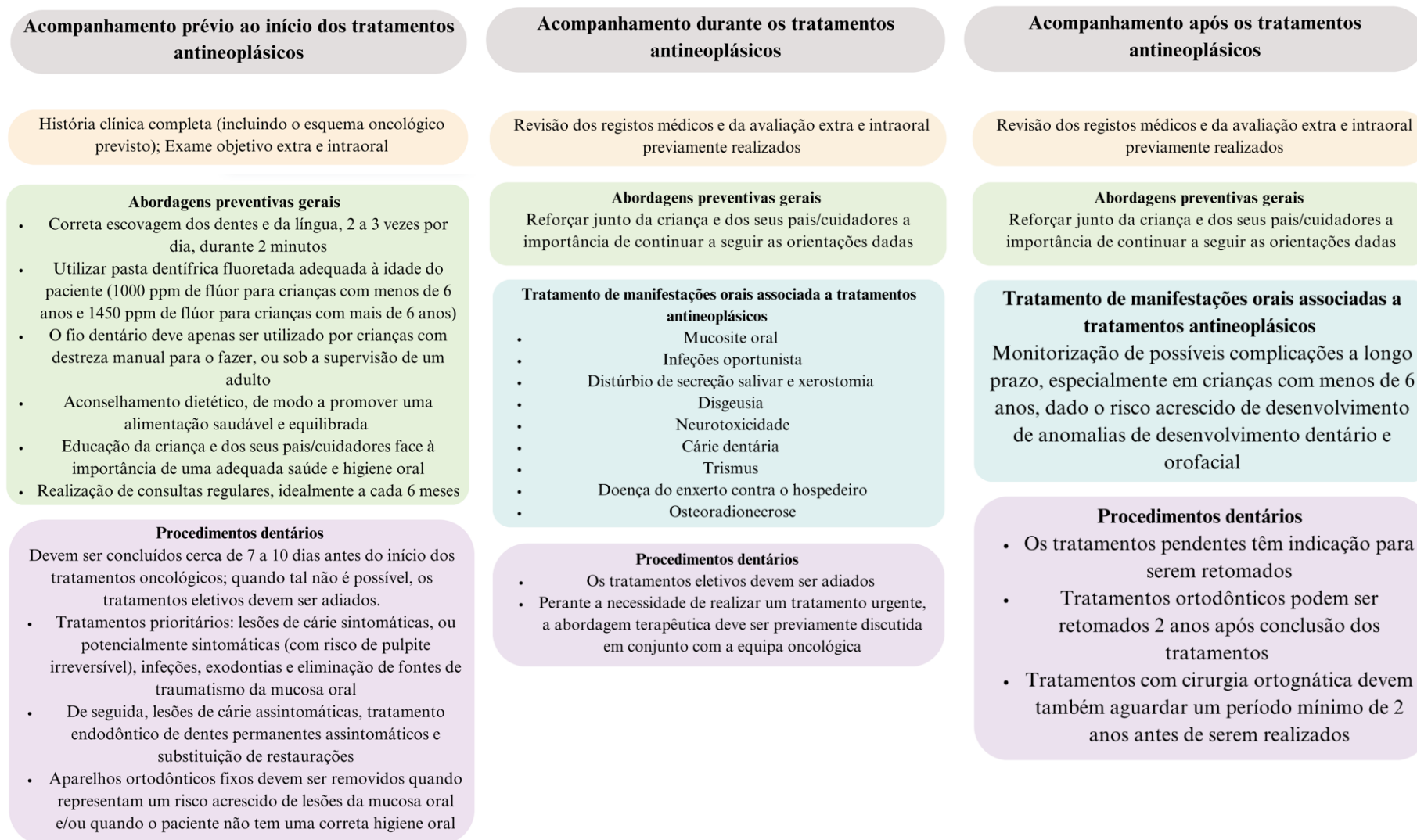


Figura 9 - Esquema resumo relativamente à abordagem a um paciente oncológico pediátrico antes, durante e após os tratamentos oncológicos. Adaptado de (Ferrández-Pujante et al., 2022).

III. Conclusão

O tratamento antineoplásico está associado a diversas complicações orais que comprometem a qualidade de vida e a saúde geral dos pacientes, particularmente em idade pediátrica. Essas manifestações, frequentemente dolorosas e incapacitantes, podem comprometer a realização de funções básicas, como a fala, mastigação e deglutição, além de impactar a continuidade do próprio tratamento oncológico. A maior suscetibilidade das crianças e adolescentes a essas complicações evidencia a importância de cuidados rigorosos de higiene oral, bem como do acompanhamento e aconselhamento adequado dos seus familiares ou cuidadores.

Nesse contexto, o papel do Médico Dentista assume um papel crucial na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento de possíveis complicações orais. A implementação de estratégias preventivas, como a manutenção de uma higiene oral adequada, a adoção de medidas profiláticas específicas e a educação contínua das crianças e dos seus pais ou cuidadores, é essencial para diminuir a incidência e a gravidade dos efeitos adversos. O diagnóstico precoce, possibilitado por meio de consultas regulares, permite a realização de uma intervenção atempada e oportuna, minimizando o impacto negativo do tratamento oncológico. Além disso, é de extrema importância que o Médico Dentista mantenha um compromisso contínuo com a pesquisa das melhores abordagens terapêuticas a adotar, garantindo um acompanhamento adequado e eficaz, fundamentando nas evidências mais recentes.

Contudo, é notória a escassez de evidências específicas sobre a população pediátrica, em contraste com a extensa literatura disponível sobre o tema para adultos, sublinhando assim a necessidade de ampliar o conhecimento direcionado à pediatria. O aprimoramento de abordagens adaptadas a este grupo etário é essencial para alcançar melhores resultados clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A elaboração e implementação de um plano de tratamento individualizado, adaptado às necessidades de cada paciente, são essenciais para o sucesso terapêutico. Este processo requer uma colaboração contínua entre o Médico Dentista e a equipa oncológica, assegurando que a saúde oral seja priorizada ao longo de todo o regime terapêutico, melhorando os resultados globais do tratamento e qualidade de vida dos pacientes pediátricos. Nesta perspectiva, é de extrema importância a criação de um protocolo

padronizado para a prevenção e tratamentos dessas complicações, orientando os profissionais de saúde no acompanhamento destes casos.

IV. Referências bibliográficas

- Abbasi, M. A. S., Ali, M. N., & Islam, S. S. (2023). Oral complications and their management in patients with cancer during chemo or radiotherapy in Bangladesh. *Journal of Bio-Science*, 30(1), 49–59. <https://doi.org/10.3329/JBS.V30I1.63100>
- Abdalla-Aslan, R., Keegan, R., Zadik, Y., Yarom, N., & Elad, S. (2024). Recent advances in cancer therapy-associated oral mucositis. *Oral diseases*, 00, 1-16, 10.1111/odi.14999. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/odi.14999>
- Abubakar, D. S., & Traunecker, H. C. (2014). Current perspectives on childhood brain tumours: a review. *Paediatrics and Child Health*, 24(4), 155–160. <https://doi.org/10.1016/J.PAED.2014.01.002>
- Aggarwal, P., Luo, W., Pehlivan, K. C., Hoang, H., Rajappa, P., Cripe, T. P., Cassady, K. A., Lee, D. A., & Cairo, M. S. (2022). Pediatric versus adult high grade glioma: Immunotherapeutic and genomic considerations. *Frontiers in immunology*, 13, 1038096. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1038096>
- Allen, C. E., Kelly, K. M., & Bollard, C. M. (2015). Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood. *Pediatric Clinics of North America*, 62(1), 139–165. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.010>
- American Academy of Pediatric Dentistry. (2023). Dental management of pediatric patients receiving immunosuppressive therapy and/or head and neck radiation. In *The Reference Manual of Pediatric Dentistry* (pp. 549–558). https://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/BP_Chemo.pdf
- Balassa, K., Danby, R., & Rocha, V. (2019). Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *British Journal of Hospital Medicine*, 80(1), 33–39. <https://doi.org/10.12968/HMED.2019.80.1.33>
- Belsky, J. A., Hochberg, J., & Giulino-Roth, L. (2023). Diagnosis and management of Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 36(1), 101445. <https://doi.org/10.1016/J.BEHA.2023.101445>

- Bloxham, N., & Burke, G. A. A. (2021). Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma in children: successes and challenges. *Paediatrics and Child Health*, 31(11), 410–414. <https://doi.org/10.1016/J.PAED.2021.08.002>
- Bo, L., Wang, Y., Li, Y., Wurlpel, J. N. D., Huang, Z., & Chen, Z. S. (2023). The battlefield of chemotherapy in pediatric cancers. *Cancers*, 15(7), 1963. <https://doi.org/10.3390/CANCERS15071963>
- Braguês, R., Marvão, M. F., Correia, P., & Silva, R. M. (2024). Oral mucositis management in children under cancer treatment: A systematic review. *Cancers*, 16(8), 1548. <https://doi.org/10.3390/CANCERS16081548>
- Burkhardt, B., & Hermiston, M. L. (2019). Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *British Journal of Haematology*, 185(6), 1158–1170. <https://doi.org/10.1111/BJH.15793>
- Cairo, M. S., & Beishuizen, A. (2019). Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. *British Journal of Haematology*, 185(6), 1021–1042. <https://doi.org/10.1111/BJH.15764>
- Cammarata-Scalisi, F., Girardi, K., Strocchio, L., Merli, P., Bernardin, A. G., Galeotti, A., Magliarditi, F., Inserra, A., & Callea, M. (2020). Oral manifestations and complications in childhood acute myeloid leukemia. *Cancers*, 12(6), 1634. <https://doi.org/10.3390/CANCERS12061634>
- Chang, C. T., Liu, S. P., Muo, C. H., Tsai, C. H., & Huang, Y. F. (2017). Dental prophylaxis and osteoradionecrosis: A population-based study. *Journal of Dental Research*, 96(5), 531–538. <https://doi.org/10.1177/0022034516687282>
- Chu, E. (2018). Cancer chemotherapy. In B. G. Katzung (Ed.), *Lange's Basic and Clinical Pharmacology* (14th ed., pp. 948–976). McGraw Hill Education. https://www.academia.edu/41613990/Basic_and_Clinical_Pharmacology_Fourteenth_Edition_a_LANGE_medical_book
- Citrin, D. E. (2017). Recent developments in radiotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 377(11), 1065–1075. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1608986>

- d'Amati, A., Bargiacchi, L., Rossi, S., Carai, A., Bertero, L., Barresi, V., Errico, M. E., Buccoliero, A. M., Asioli, S., Marucci, G., Del Baldo, G., Mastronuzzi, A., Miele, E., D'Antonio, F., Schiavello, E., Biassoni, V., Massimino, M., Gessi, M., Antonelli, M., & Gianni, F. (2024). Pediatric CNS tumors and 2021 WHO classification: what do oncologists need from pathologists?. *Frontiers in molecular neuroscience*, *17*, 1268038. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1268038>
- Derebas, J., Panuciak, K., Margas, M., Zawitkowska, J., & Lejman, M. (2022). The new treatment methods for non-Hodgkin lymphoma in pediatric patients. *Cancers*, *14*(6), 1569. <https://doi.org/10.3390/CANCERS14061569>
- Egan, J. M. (2024). Physiological integration of taste and metabolism. *The New England Journal of Medicine*, *390*(18), 1699–1710. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA2304578>
- Elad, S., Cheng, K. K. F., Lalla, R. V., Yarom, N., Hong, C., Logan, R. M., Bowen, J., Gibson, R., Saunders, D. P., Zadik, Y., Ariyawardana, A., Correa, M. E., Ranna, V., Bossi, P., Arany, P., Al-Azri, A. R., Blijlevens, N., Hovan, A., Fregnani, E., ... Zur, E. (2020). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, *126*(19), 4423–4431. <https://doi.org/10.1002/CNCR.33100>
- Fall-Dickson, J. M., Pavletic, S. Z., Mays, J. W., & Schubert, M. M. (2019). Oral complications of chronic graft-versus-host disease. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, *2019*(53), lgz007. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz007>
- Fangusaro, J., Jones, D. T., Packer, R. J., Gutmann, D. H., Milde, T., Witt, O., Mueller, S., Fisher, M. J., Hansford, J. R., Tabori, U., Hargrave, D., & Bandopadhyay, P. (2024). Pediatric low-grade glioma: State-of-the-art and ongoing challenges. *Neuro-Oncology*, *26*(1), 25–37. <https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOAD195>
- Fernandez-Pineda, I., Sanders, D., Rao, B. N., Shochat, S. J., & Davidoff, A. M. (2017). Outcomes of a pediatric surgical oncology fellowship in a pediatric cancer institution. *Pediatric Blood & Cancer*, *64*(10), e26618. <https://doi.org/10.1002/PBC.26618>
- Ferrández-Pujante, A., Pérez-Silva, A., Serna-Muñoz, C., Fuster-Soler, J. L., M^a Galera-Miñarro, A., Cabello, I., & Ortiz-Ruiz, A. J. (2022). Prevention and treatment of oral complications in hematologic childhood cancer patients: An Update. *Children*, *9*(4), 566. <https://doi.org/10.3390/children9040566>

- Fraint, E., Holuba, M. J., & Wray, L. (2020). Pediatric hematopoietic stem cell transplant. *Pediatrics In Review*, *41*(11), 609–611. <https://doi.org/10.1542/PIR.2020-0130>
- Fuller, M. Y. (2020). Pediatric Renal Tumors: Diagnostic Updates. In M. K. Divatia, A. Ozcan, C. C. Guo, & J. Y. Ro (Eds.), *Kidney Cancer* (pp. 179–192). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-28333-9>
- Gajjar, A., Mahajan, A., Abdelbaki, M., Anderson, C., Antony, R., Bale, T., Bindra, R., Bowers, D. C., Cohen, K., Cole, B., Dorris, K., Ermoian, R., Franson, A., Helgager, J., Landi, D., Lin, C., Metrock, L., Nanda, R., Palmer, J., ... Pluchino, L. A. (2022). Pediatric central nervous system cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, *20*(12), 1339–1362. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0062>
- Gatza, E., Reddy, P., & Choi, S. W. (2020). Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease in children, adolescents, and young adults. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *26*(5), e101–e112. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2020.01.004>
- Gonçalves, F. G., Alves, C. A. P. F., & Vossough, A. (2020). Updates in pediatric malignant gliomas. *Topics in Magnetic Resonance Imaging: TMRI*, *29*(2), 83–94. <https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000235>
- Hafner, D., Hrast, P., Tomažević, T., Jazbec, J., & Kavčič, M. (2023). Photobiomodulation for chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric patients. *Biomolecules*, *13*(3), 418. <https://doi.org/10.3390/BIOM13030418>
- Halperson, E., Matalon, V., Goldstein, G., Saieg Spilberg, S., Herzog, K., Fux-Noy, A., Shmueli, A., Ram, D., & Moskovitz, M. (2022). The prevalence of dental developmental anomalies among childhood cancer survivors according to types of anticancer treatment. *Scientific Reports*, *12*, 4485. <https://doi.org/10.1038/S41598-022-08266-1>
- Hassan, H., Oloyede, S., Villanueva, G., Zahra, S., Joseph-Frederick, Z., Green, G., Schechter, T., Zupanec, S., Dupuis, L. L., & Sung, L. (2024). Brochure intervention to manage bothersome taste changes in pediatric patients receiving cancer therapy. *Pediatric Blood & Cancer*, *71*(6), e30965. <https://doi.org/10.1002/PBC.30965>

- Hong, C., Beier Jensen, S., Vissink, A., Bonomo, P., Roger Santos-Silva, A., Alcino Gueiros, L., Epstein, J. B., Elad, S., Vissink avissink, A., Pierluigi Bonomo, umcgnl, Roger Santos-Silva alan, A., Luiz Alcino Gueiros, unicampbr, & Elad SELad, S. (2024). MASCC/ISOO Clinical practice statement: management of salivary gland hypofunction and xerostomia in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 32, 548. <https://doi.org/10.1007/S00520-024-08688-9>
- Horner, A. J., & Nativio, D. G. (2019). Unique factors affecting the management and prevention of caries in the childhood cancer survivor. *Journal of Pediatric Health Care*, 33(1), 53–57. <https://doi.org/10.1016/J.PEDHC.2018.06.002>
- Hutzen, B., Nath Paudel, S., Naeimi Kararoudi, M., Cassady, K. A., Lee, D. A., & Cripe, T. P. (2019). Immunotherapies for pediatric cancer: current landscape and future perspectives. *Cancer and Metastasis Reviews*, 38, 573–594. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09819-z>
- International Agency for Research on Cancer. (2022). *Cancer Today*. https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&age_end=3&types=0&populations=900&sexes=0
- Jain, J., Sutton, K. S., & Hong, A. L. (2021). Progress update in pediatric renal tumors. *Current Oncology Reports*, 23, 33. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01016-y>
- Johnson, L. B., Rothen, M., Sroussi, H. Y., Dean, D. R., Lloid, C. M., Cintron, K., Lee, S. J., Cutler, C. S., & Treister, N. S. (2022). A review of oral chronic graft-versus-host disease: Considerations for dental hygiene practice. *Journal of Dental Hygiene*, 96(2), 6–17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10392699/>
- Johnston, W. T., Erdmann, F., Newton, R., Steliarova-Foucher, E., Schüz, J., & Roman, E. (2021). Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. *Cancer Epidemiology*, 71, 101662. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101662>
- Kichloo, A., Albosta, M., Dahiya, D., Guidi, J. C., Aljadah, M., Singh, J., Shaka, H., Wani, F., Kumar, A., & Lekkala, M. (2021). Systemic adverse effects and toxicities associated with immunotherapy: A review. *World Journal of Clinical Oncology*, 12(3), 150–163. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i3.150>

- Kremer, V., & Oliveira Junior, W. E. de. (2024). The role of pediatric surgery in childhood cancer. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 70(1), e2024S110. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.2024S110>
- Kumar, N., Burke, M., Brooke, A., Chan, F., Ali, S., Doughty, J., Cho, H., Barclay, S., McCaul, L., Rodriguez, J., Bower, E., Tanna, N., Bailey, E., Johnson, A., & Monteiro, J. (2018). The oral management of oncology patients requiring radiotherapy, chemotherapy and / or bone marrow transplantation, Clinical guidelines, Updated 2018. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.rcseng.ac.uk/-/media/files/rcs/fds/publications/rcs-oncology-guideline-update--v36.pdf&ved=2ahUKEwiIm8Pck9-IAxUOc_EDHd1NH2MQFnoECBUQAQ&usg=AOvVaw29t6bVy9LBZlw-5fbjLnua
- Libes, J., Hol, J., Neto, J. C. de A., Vallance, K. L., Tinteren, H. van, Benedetti, D. J., Villar, G. L. R., Duncan, C., & Ehrlich, P. F. (2023). Pediatric renal tumor epidemiology: Global perspectives, progress, and challenges. *Pediatric Blood & Cancer*, 70(S2), e30343. <https://doi.org/10.1002/PBC.30343>
- Loves, R., Plenert, E., Tomlinson, V., Palmert, S., Green, G., Schechter, T., Tomlinson, D., Vettese, E., Zupanec, S., Dupuis, L. L., & Sung, L. (2019). Changes in taste among pediatric patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Quality of Life Research*, 28, 2941–2949. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02242-5>
- Maaroufi, M. (2023). Immunotherapy for Hodgkin lymphoma: From monoclonal antibodies to chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 182, 103923. <https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2023.103923>
- Malbari, F., & Lindsay, H. (2020). Genetics of common pediatric brain tumors. *Pediatric Neurology*, 104, 3–12. <https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2019.08.004>
- Mazhari, F., Shirazi, A. S., & Shabzendehtar, M. (2019). Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Blood & Cancer*, 66, e27403. <https://doi.org/10.1002/PBC.27403>
- Medeiros, L. J., & Miranda, R. N. (2018). Lymphocyte-depleted Hodgkin lymphoma. In *Diagnostic Pathology: Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas* (2nd ed., pp. 290–295). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47779-6.50048-X>

- Messiaen, J., Jacobs, S. A., & De Smet, F. (2023). The tumor micro-environment in pediatric glioma: friend or foe? *Frontiers in Immunology*, *14*, 1227126. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2023.1227126>
- Minard-Colin, V., Brugières, L., Reiter, A., Cairo, M. S., Gross, T. G., Woessmann, W., Burkhardt, B., Sandlund, J. T., Williams, D., Pillon, M., Horibe, K., Auperin, A., Le Deley, M. C., Zimmerman, M., Perkins, S. L., Raphael, M., Lamant, L., Klapper, W., Mussolin, L., ... Patte, C. (2015). Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: Progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(27), 2963–2974. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5827>
- Morais, E. F., Lira, J. A. da S., Macedo, R. A. de P., dos Santos, K. S., Elias, C. T. V., & Morais, M. L. S. de A. (2014). Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, *80*(1), 78–85. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20140015>
- Munoz Pineiro, A., Randi, G., Vassal, G., Des Rojas, T., Dyba, T., Rodriguez Rasero, F., Caldeira, S., & Stepien, M. (2023). Childhood cancers – Every child and adolescent deserves an equal chance. In *European Commission*. <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC136059>
- Nakata, K., Colombet, M., Stiller, C. A., Pritchard-Jones, K., & Steliarova-Foucher, E. (2020). Incidence of childhood renal tumours: An international population-based study. *International Journal of Cancer*, *147*(12), 3313–3327. <https://doi.org/10.1002/IJC.33147>
- National Cancer Institute. (2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*. U.S. Department of Health and Human Services. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
- Palma-Morales, M., Huertas, J. R., & Rodríguez-Pérez, C. (2023). A comprehensive review of the effect of honey on human health. *Nutrients*, *15*(13), 3056. <https://doi.org/10.3390/NU15133056>

- Patel, P., Robinson, P. D., Baggott, C., Gibson, P., Ljungman, G., Massey, N., Ottaviani, G., Phillips, R., Revon-Rivière, G., Treister, N., White, M., Cabral, S., Dupuis, L., & Sung, L. (2021). Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. *European Journal of Cancer*, *154*, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.05.013>
- Pombo Lopes, J., Rodrigues, I., Machado, V., Botelho, J., & Bandeira Lopes, L. (2024). Chemotherapy and radiotherapy long-term adverse effects on oral health of childhood cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancers*, *16*, 110. <https://doi.org/10.3390/cancers16010110>
- Proc, P., Szczepańska, J., Herud, A., Zubowska, M., Fendler, W., Młynarski, W., & Zheng, L. W. (2019). Dental caries among childhood cancer survivors. *Medicine*, *98*(6), e14279. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014279>
- Ren, H. M., Liao, M. Q., Tan, S. X., Cheng, C., Zhu, S., Zheng, L., Ma, J. R., Mu, Y. J., Li, W. L., Zhang, S. W., OuYang, R. Q., Li, S. N., Cui, Y. F., Ke, X. Y., Luo, Z. Y., Xiong, P., Liu, J., Li, L. P., Liang, X. F., Zeng, F. F., ... Han, L. Y. (2022). Global, regional, and national burden of cancer in children younger than 5 Years, 1990-2019: Analysis of the global burden of disease study 2019. *Frontiers in public health*, *10*, 910641. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.910641>
- Ritwik, P. (2018). Dental care for patients with childhood cancers. *The Ochsner Journal*, *18*(4), 351–357. <https://doi.org/10.31486/TOJ.18.0061>
- Ritwik, P., & Chrisentery-Singleton, T. E. (2020). Oral and dental considerations in pediatric cancers. *Cancer and Metastasis Reviews*, *39*, 43–53. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09842-5>
- Rumler S. (2023). Non-cellular immunotherapies in pediatric central nervous system tumors. *Frontiers in immunology*, *14*, 1242911. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1242911>
- Sasportas, L. S., Hosford, D. N., Sodini, M. A., Waters, D. J., Zambricki, E. A., Barral, J. K., Graves, E. E., Brinton, T. J., Yock, P. G., Le, Q. T., & Sirjani, D. (2013). Cost-effectiveness landscape analysis of treatments addressing xerostomia in patients receiving

- head and neck radiation therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 116(1), e37–e51. <https://doi.org/10.1016/J.OOOO.2013.02.017>
- Seremidi, K., Kavvadia, K., Kattamis, A., & Polychronopoulou, A. (2023). Dental caries and dental developmental defects as adverse effects of antineoplastic treatment in childhood cancer survivors. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 24, 357–365. <https://doi.org/10.1007/s40368-023-00789-z>
- Seth, R., & Singh, A. (2015). Leukemias in children. *Indian Journal of Pediatrics*, 82(9), 817–824. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1695-5>
- Spreafico, F., Fernandez, C. V., Brok, J., Nakata, K., Vujanic, G., Geller, J. I., Gessler, M., Maschietto, M., Behjati, S., Polanco, A., Paintsil, V., Luna-Fineman, S., & Pritchard-Jones, K. (2021). Wilms tumour. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 75. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00308-8>
- Sroussi, H. Y., Epstein, J. B., Bensadoun, R. J., Saunders, D. P., Lalla, R. V., Migliorati, C. A., Heavilin, N., & Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*, 6(12), 2918–2931. <https://doi.org/10.1002/CAM4.1221>
- Steinmeier, T., Schulze Schleithoff, S., & Timmermann, B. (2019). Evolving radiotherapy techniques in paediatric oncology. *Clinical Oncology*, 31(3), 142–150. <https://doi.org/10.1016/J.CLON.2018.12.005>
- Stolze, J., Teepen, J. C., Raber-Durlacher, J. E., Loonen, J. J., Kok, J. L., Tissing, W. J. E., de Vries, A. C. H., Neggers, S. J. C. M. M., van Dulmen-den Broeder, E., van den Heuvel-Eibrink, M. M., van der Pal, H. J. H., Versluys, A. B., van der Heiden-van der Loo, M., Louwerens, M., Kremer, L. C. M., Brand, H. S., & Bresters, D. (2022). Prevalence and risk factors for hyposalivation and xerostomia in childhood cancer survivors following different treatment modalities—A dutch childhood cancer survivor study late effects 2 Clinical Study (DCCSS LATER 2). *Cancers*, 14(14), 3379. <https://doi.org/10.3390/cancers14143379>

- Styczyński, J. (2019). Infectious complications in children and adults with hematological malignancies. *Acta Haematologica Polonica*, 50(3), 167–173. <https://doi.org/10.2478/ahp-2019-0027>
- Subramanian, S., & Ahmad, T. (2023). Childhood Brain Tumors. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535415/>
- Tay, N., Laakso, E. L., Schweitzer, D., Endersby, R., Vetter, I., & Starobova, H. (2022). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. *Frontiers in molecular biosciences*, 9, 1015746. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1015746>
- Taylor, M. D., Kuzan-Fischer, C. M., & Juraschka, K. (2018). Medulloblastoma in the Molecular Era. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 61(3), 292–301. <https://doi.org/10.3340/jkns.2018.0028>
- Tousseyn, T. A., King, R. L., Fend, F., Andrew, ·, Feldman, L., Brousset, P., & Jaffe, E. S. (2022). Evolution in the definition and diagnosis of the Hodgkin lymphomas and related entities. *Virchows Archiv*, 482, 207–226. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03427-z>
- Tran, T. H., & Hunger, S. P. (2022). The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and precision medicine opportunities. *Seminars in Cancer Biology*, 84, 144–152. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2020.10.013>
- Udaka, Y. T., & Packer, R. J. (2018). Pediatric brain tumors. *Neurologic Clinics*, 36(3), 533–556. <https://doi.org/10.1016/J.NCL.2018.04.009>
- van den Brink, M., Ter Hedde, M. M., van den Heuvel, E., Tissing, W. J. E., & Havermans, R. C. (2022). The impact of changes in taste, smell, and eating behavior in children with cancer undergoing chemotherapy: A qualitative study. *Frontiers in nutrition*, 9, 984101. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.984101>
- Velten, D. B., Zandonade, E., & Monteiro de Barros Miotto, M. H. (2017). Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health*, 17, 49. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0331-8>

- Wang, J., Li, M., Tang, D., Gu, W., Mao, J., & Shu, Q. (2019). Current treatment for Wilms tumor: COG and SIOP standards. *World Journal of Pediatric Surgery*, 2(3), e000038. <https://doi.org/10.1136/WJPS-2019-000038>
- World Health Organization. (2021). Overview. In *CureAll Framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer Increasing access, advancing quality, saving lives* (pp. 2–25). <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025271>
- Xavier, A. C., Suzuki, R., & Attarbaschi, A. (2023). Diagnosis and management of rare paediatric Non-Hodgkin lymphoma. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*, 36(1), 101440. <https://doi.org/10.1016/J.BEHA.2023.101440>
- Zeman, E. M., Schreiber, E. C., & Tepper, J. E. (2020). Basics of radiation therapy. In *Abeloff's Clinical Oncology* (pp. 431-460.e3). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00027-X>
- Zhang, L., Yin, Y., Simons, A., Francisco, N. M., Wen, F., & Patil, S. (2022). Use of honey in the management of chemotherapy-associated oral mucositis in paediatric patients. *Cancer Management and Research*, 14, 2773–2783. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S367472>