



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A TOMADA A CARGO DA SAÚDE ORAL NAS CRIANÇAS COM
CANCRO**

Trabalho submetido por
Anaïs Rigal
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A TOMADA A CARGO DA SAÚDE ORAL NAS CRIANÇAS COM
CANCRO**

Trabalho submetido por
Anaïs Rigal
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

Setembro 2019

AGRADECIMENTOS:

Em primeiro lugar, agradeço ao professor Carlos Zagalo para o seu encorajamento e a sua disponibilidade ao longo do meu trabalho de pesquisa.

Aos meus pais, Sophie e Philippe, que acreditaram em mim e me permitiram chegar ao topo. Obrigado por tudo, pelo apoio infalível e pelo vosso conforto nos momentos difíceis. Espero que se sintam orgulhosos.

À minha avó Andrée, que nunca deixou de me encorajar e de me guiar, apesar das dificuldades e as provações da vida. Obrigado por teu apoio, por todas as horas ao telefone e pela tua força de carácter.

Ao meu avô, Pierre, que eu espero, está orgulhoso de mim, lá em cima.

Às minhas melhores amigas, Tess e Tasnim, que conheci durante os meus estudos. Foram dum apoio inigualável, e sem vocês, a minha vida como estudante não teria sido a mesma. Passamos por tempestades e momentos de pura felicidade. Vou lembrar-me disso para sempre. Obrigada por serem quem são e obrigado por serem minhas amigas. Que a nossa amizade continue e se torne cada vez mais forte.

À minha tia, Blandine, que sempre me ajudou e que sempre se comportou como uma segunda mãe para mim. Obrigado por tudo o que trouxe na minha vida, pelo seu bom humor, pela sua personalidade forte e pelos seus conselhos preciosos.

À Etienne, meu melhor amigo, que sempre me apoiou desde os 6 anos. Mesmo à distância, a nossa amizade permaneceu forte e fortaleceu-se. Obrigado por estares sempre aqui. És como um irmão para mim.

À Benjamin, meu irmão, que me deu um grande presente da vida, oferecendo-me uma sobrinha, Alice, obrigado. És e sempre serás meu irmão.

À Gabrielle, minha prima que é como uma irmãzinha para mim. Obrigado por apoiar a minha loucura. Em todos os nossos momentos compartilhados juntos. Que a nossa cumplicidade continue para sempre.

À Egas Moniz e seus professores que participaram à minha evolução e me fizeram amadurecer. Eu tenho um bilhão de memórias gravadas na minha memória. Obrigado.

E a todas as pessoas que ajudaram a fazer a pessoa que me tornei, obrigada.

RESUMO:

As crianças afetadas pelo cancro exigem muita atenção no que toca à Medicina Dentária. Os tratamentos de quimioterapia e de radioterapia são tão pesados que as complicações orais devem ser tomadas em consideração rapidamente porque debilitam o paciente, causando-lhe um desconforto que por vezes pode ser prevenido, ou pelo menos controlado. Os efeitos colaterais agudos e crónicos da terapia antineoplásica mais frequentemente observados na cavidade oral são: mucosite, hemorragia oral, disgeusia, infeções oportunistas, disfunção das glândulas salivares, cárie dentária, neurotoxicidade, osteorradionecrose, disfunção na articulação temporomandibular, anomalias do desenvolvimento dentário e craniofacial, entre outros.

O médico dentista deve ter sensibilidade e possuir conhecimentos sobre a abordagem a adotar com este grupo de indivíduos. Deve também educar o paciente e os seus pais sobre os efeitos secundários do tratamento e como minimizá-los. O médico dentista deve ter uma estreita colaboração com os restantes membros da equipa oncológica e assim garantir cuidados orais e aconselhamento especializado que contribuirão para melhorar a sua qualidade de vida e diminuir a sua morbilidade e mortalidade.

Palavras-chave: Crianças, Cancro, Medicina Dentária, Quimioterapia, Radioterapia, Oncologia, Efeitos colaterais

ABSTRACT:

Children affected by cancer require a lot of attention in dentistry. Chemotherapy and radiotherapy treatments are so heavy that oral complications have to be taken into consideration quickly as they weaken the patient, causing discomfort that can sometimes be prevented, or at least controlled. The most commonly observed acute and chronic side effects of antineoplastic therapy in the oral cavity are: mucositis, oral bleeding, dysgeusia, opportunistic infections, salivary gland dysfunction, dental caries, neurotoxicity, osteoradionecrosis, temporomandibular joint dysfunction, dental developmental anomalies and craniofacial, among others.

The dentist should be sensible and knowledgeable about the approach to take on this group of individuals. He should also educate the patients and their parents about the side effects of the treatments and how to minimize them. The dentist should work closely with the other cancer team members to ensure oral care and expert advice, which will help to improve their living conditions and reduce morbidity and mortality.

Keywords: Children, Cancer, Dentistry, Chemotherapy, Radiotherapy, Oncology, Side effects

ÍNDICE GERAL:

I- INTRODUÇÃO:.....	15
II-DESENVOLVIMENTO :.....	17
1. GENERALIDADES SOBRE OS CANCROS DAS CRIANÇAS:.....	17
1.1 DEFINIÇÃO DO CANCRO.....	17
1.2 ETIOLOGIA DO CANCRO.....	18
1.2.1 FATORES GENETICOS	18
1.1.1 FATORES EPIGENETICOS	19
1.2.2.1 RADIAÇÃO IONIZANTE.....	19
1.2.2.2 RADIAÇÃO NAO IONIZANTE.....	20
1.2.2.3 OS MEDICAMENTOS.....	20
1.2.2.4 OS FATORES VIRAIIS.....	21
1.2.2.5 OS SÍNDROMES MALFORMATIVOS	21
1.2.2.6 PRODUTOS QUIMICOS	22
1.2.2.7 MODO DA VIDA DOS PAIS.....	22
1.2.2.8 INFEÇÕES	22
1.2.2.9 INTERAÇÕES DE FATORES GENETICOS E DO AMBIENTE : OS SEGUNDOS TUMORES (PRIMÁRIOS)	23
1.3 OS DIFERENTES TIPOS DE CANCROS INFANTIS.....	24
1.3.1 HEMOPATIAS MALIGNAS	24
1.3.2 LEUCEMIAS	24
1.3.2.1 LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS	24
1.3.2.2 LEUCEMIAS AGUDAS MIELÓIDES	25
1.3.3 LINFOMAS.....	26
1.3.3.1 DOENÇA DE HODGKIN.....	26
1.3.3.2 LINFOMAS NAO HODGKINIEN.....	27
1.3.4 TUMORES MALIGNAS	27
1.3.4.1 TUMORES CEREBRAIS.....	28
1.3.4.2 NEUROBLASTOMA	29
1.3.4.3 NEFROBLASTOMA.....	29
1.3.4.4 TUMORES OSSEOS	29
1.3.4.5 RETINOBLASTOMA.....	30

1.3.4.6 TUMORES DO SISTEMA SIMPÁTICO.....	30
<i>1.4 EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNOSTICO.....</i>	<i>30</i>
1.4.1 BIOLÓGICOS	30
1.4.1.1 HEMOGRAMA.....	30
1.4.1.2 BIÓPSIA.....	31
1.4.1.3 EXAMES DE IMAGENS	32
1.4.1.4 GENÉTICA	32
<i>1.5 TRATAMENTOS DO CANCRO</i>	<i>33</i>
1.5.1 QUIMIOTERAPIA	33
1.5.1.1 O PRINCÍPIO	33
1.5.1.2 INDICAÇÕES	34
1.5.1.3 AS DIFERENTES FASES	34
1.5.2 RADIOTERAPIA.....	37
1.5.2.1 O PRINCÍPIO	37
1.5.2.2 INDICAÇÕES	37
1.5.3 CIRURGIA	38
1.5.3.1 O PRINCÍPIO	38
1.5.3.2 AS INDICAÇÕES	39
1.5.4 ALOENXERTO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	40
1.5.4.1 O PRINCÍPIO	40
1.5.4.2 INDICAÇÕES	41
2. COMPLICAÇÕES BUCO DENTÁRIAS	41
<i>2.1 COMPLICAÇÕES PRECOSES</i>	<i>41</i>
2.1.1 EM RELAÇÃO A QUIMIOTERAPIA.....	41
2.1.1.1 MANIFESTAÇÕES ORAIS INDUZIDAS POR RISCO HEMORRÁGICO	
2.1.1.2 ALTERAÇÃO DAS PÁPILAS GUSTATIVAS: DISGEUSIA	43
2.1.1.3 NÁUSEAS E VÔMITOS	44
2.1.1.4 DOR.....	45
2.1.1.5 MUCOSITE ORAL	47
2.1.1.6 INFECÇÕES OPORTUNISTAS: FUNGOS, VÍRUS, BACTÉRIAS	50
<i>2.2 COMPLICAÇÕES TARDIVAS</i>	<i>52</i>
2.2.1 OSTEORADIONECROSE.....	52
2.2.2 TRISMUS	56

2.2.3	COMPLICAÇÕES DA MORFOGENESE DENTARIA.....	56
2.2.4	A REAÇÃO DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO: GVHD (GRAFT VERSUS HOST DISEASE)	58
3.	O PAPEL DO MEDICO DENTISTA DURANTE UM TRATAMENTO ONCOLÓGICO.....	60
3.1	<i>GESTÃO NA QUIMIOTERAPIA</i>	60
3.1.1	GESTÃO ANTES DA QUIMIOTERAPIA	60
3.1.1.1	AVALIAÇÃO ORAL PARA A ELIMINAÇÃO DE FOCOS INFECCIOSOS	60
3.1.1.2	HIGIENE ORAL E RESTRIÇÕES ALIMENTARES	62
3.1.2	GESTÃO DURANTE A QUIMIOTERAPIA.....	63
3.1.2.1	MONITORIZAÇÃO ORAL DURANTE A QUIMIOTERAPIA.....	63
3.1.2.2	OS TRATAMENTOS ODONTOLÓGICOS INVASIVOS DURANTE A FASE APLÁSTICA	63
3.1.2.2.1	TRATAMENTOS DAS MUCOSITES.....	64
3.1.2.2.2	TRATAMENTOS DAS INFECÇÕES FÚNGICAS.....	64
3.1.2.2.3	TRATAMENTOS DOS INFECÇÕES VIRAIS	65
3.1.2.2.4	HIPERTROFIA GINGIVALE	65
3.1.2.2.5	ALTERAÇÕES NAS GLÂNDULAS SALIVARES.....	66
3.1.2.2.6	ALTERAÇÃO DOS CORPÚSCULOS GUSTATIVOS	68
3.1.2.2.7	NÁUSEAS E VÔMITOS	68
3.1.2.2.8	A DOR.....	68
3.1.3	GESTÃO APÓS A QUIMIOTERAPIA.....	69
3.2	<i>GESTÃO NA RADIOTERAPIA</i>	70
3.2.1	GESTÃO ANTES A RADIOTERAPIA	70
3.2.1.1	AVALIAÇÃO ORAL PARA A ELIMINAÇÃO DE FOCOS INFECCIOSOS	70
3.2.1.2	HIPOSIALIA.....	71
3.2.1.3	EXTRAÇÃO PREVENTIVA	71
3.2.1.4	PREVENÇÃO DA OSTEORADIONECROSE.....	71
3.2.2	GESTÃO DURANTE O TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA.....	71
3.2.3	GESTÃO APÓS O TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA	72
3.2.3.1	CUIDADOS DENTÁRIOS BUCAIS	72
3.2.3.1.1	OSTEORADIONECROSE	73

3.2.3.1.2 O TRISMUS	73
3.3 <i>GESTÃO NO TRATAMENTO DE ENXERTO DE CÉLULAS TRONCO</i> <i>HEMATOPOIÉTICAS</i>	74
3.3.1 <i>GESTÃO ANTES O ENXERTO DE CÉLULAS TRONCO</i> <i>HEMATOPOIÉTICAS</i>	74
3.3.2 <i>GESTÃO DURANTE O ENXERTO DE CÉLULAS TRONCO</i> <i>HEMATOPOIÉTICAS</i>	75
3.3.3 <i>GESTÃO APÓS O ENXERTO DE CÉLULAS TRONCO</i> <i>HEMATOPOIÉTICAS</i>	76
4. O SUPORTE DA ALIMENTAÇÃO E DA HIGIENE ORAL NA DOENÇA.....	77
4.1 <i>SUPORTE DA ALIMENTAÇÃO</i>	77
4.1.1 <i>GESTÃO NUTRICIONAL</i>	78
4.1.2 <i>DICAS PARA UMA PRÁTICA DESPORTIVA</i>	79
4.2 <i>SUPORTE DA HIGIENE ORAL</i>	80
4.2.1 <i>ACONSELHAMENTO DIETÉTICO</i>	80
4.2.2 <i>A PERDA DE APETITE</i>	80
4.2.3 <i>PROBLEMAS DIGESTIVOS: NÁUSEA, VÓMITO</i>	80
4.2.4 <i>OSTIPAÇÃO</i>	81
4.2.5 <i>DIARREIA</i>	81
4.2.6 <i>ALTERAÇÃO DE SABOR E CHEIRO</i>	81
4.3 <i>SUPORTE DA HIGIENE DENTARIA</i>	82
III- CONCLUSÃO	85
IV- BIBLIOGRAFIA:	87

ÍNDICE DE FIGURAS:

FIGURA 1- ASPECTO CLINICO EXTRA-ORAL COM TUMEFAÇÃO DO LADO DIREITO DUM LINFOMA DE BURKITT ADAPTADO DE (ALMEIDA FREITAS. R ET AL., 2008)	23
FIGURA 2- ASPECTO CLINICO INTRA-ORAL COM MASSA TUMORAL ASSINTOMÁTICA NA REGIÃO DE PRÉ-MOLARES MANDIBULARES ADAPTADO DE (ALMEIDA FREITAS. R ET AL., 2008).....	23
FIGURA 3- GENGVITE EM CRIANÇAS ADAPTADO DE (COULY G. ATLAS DES PATHOLOGIES ORO-MAXILLO-FACIALES DE L'ENFANT, DU FOETUS À L'ADOLESCENT. RUEIL MALMAISON: EDITIONS CDP; 2013. 149 P.).....	42
FIGURE 4- AS PAPILAS GUSTATIVAS AO NIVEL DA LÍNGUA ADAPTADO DE (NETTER. F.H ATLAS DE ANATOMIA HUMANA. 2ED. PORTO ALEGRE: ARTMED, 2000).....	43
FIGURA 5- ASPECTO CLÍNICO DA MUCOSITE ORAL DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DA OMS ADAPTADO DE (CURRA, 2016).....	49
FIGURA 6- RAIO-X DUMA OSTEORADIONECROSE DA MANDÍBULA ADAPTADO DE (OSTÉONÉCROSE ASEPTIQUE DE LA MANDIBULE ET BIPHOSPHONATE. UN CAS ET REVUE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE. GUILLAUME B, 2008).....	55
FIGURA 7- OSTEORADIONECROSE DA MANDÍBULA ADAPTADO DE (OSTÉORADIONÉCROSE ASEPTIQUE DE LA MANDIBULE ET BIPHOSPHONATE. UN CAS ET REBUE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE. GUILLAUME B, 2008).....	56
FIGURA 8- HIPOMINERALIZAÇÃO DO ESMALTE ADAPTADO DE (ÉTUDE OPINION WAY/SIGNAL, MAI 2011).....	57
FIGURA 9- ALTERAÇÃO DE COR, DENTINOGÉNESE IMPERFEITAS ADAPTADO DE (SEABRA. M ET AL., 2010).....	57
FIGURA 10- PÁPULAS ERITEMATOSAS ARROXEADAS ADAPTADO DE (BEYLOT-BARRY & MILPIED, 2010).....	59
FIGURA 11- LESÃO PERIORBITAL QUE SUGERE DERMATOMIOSITE ADAPTADO DE (BEYLOT-BARRY & MILPIED, 2010)	59
FIGURA 12- MUCOSITE ORAL GENERALIZADAS EM DOENTE COM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA ADAPTADO DE (WONG, 2014).....	65
FIGURA 13- AS GLÂNDULAS SALIVARES PRINCIPAIS ADAPTADO DE (ANATÓMICO. R, 2002).....	67

ÍNDICE DE TABELAS:

**TABELA 1- HEMOGRAMA NORMAL DE UMA CRIANÇA DE 3 A 12 MESES ADAPTADO DE
(IMBERT ET AL., 2015)..... 31**

Lista de Abreviaturas :

SNC- Sistema Nervoso Central
ICCC - International classification of Childhood
CIM- Classification internationale des maladies
CIRC- Centre International de Recherche sur le Cancer
HHV-8- Human Herpesvirus 8
HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana
LAM- leucemias Agudas Mieloblasticas
LAL- leucemias Agudas Linfoblasticas
TC- Tomografia Computarizada
PET- Tomografia por Emissão de Positrões
RM- Ressonância Magnética
MIBG- Metaiodobenzylguanidine
DNA- Deoxyribonucleic Acid
HLA- Human Leukocyte Antigen
PH- Potencial hydrogen
CTCAE- Common Terminology Criteria for Adverse Events
EDIN- Échelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-Né
NIPS- Neonatal Infant Pain Scale
PIPP- Premature Infant Pain Profile
N-PASS- Neonatal Pain, Agitation & Sedation Scale
FPS-R- Faces Pain Scale – Revised
EVA- Escala Visual Analógica
EN- Escala Numérica
FPS-R- Faces Pain Scale - Revised
FLACC-R- Face, Pernas, Atividade, Chorar, Consolabilidade - Revisada
TNF- Tumor Necrosis Factor
IL- Interleucina
OMS- Organização Mundial da Saúde
PMN- Neutrófilos Polimorfonucleares
HSV- Herpes Simples
Gy- Gray
GVHD- Graft Versus Host Disease

MHC- Major Histocompatibility Complex

MEOPA- Mistura equimolar de oxigênio e óxido nitroso

ATP- Adenosina Trisfosfato

AINES- Anti-Inflamatórios Não Esteroides

PBM- Fotobiomodulação

PC- Perímetro Craniano

PB- Perímetro Braquial

I- INTRODUÇÃO:

Todos os anos são diagnosticados em Portugal 350 novos casos de cancro em crianças. Os especialistas defendem que o diagnóstico precoce é fundamental, permitindo salvar 8 em cada 10 crianças. Todos os anos são diagnosticados 13000 novos casos de cancro infantil (até aos 19 anos de idade) na Europa. A taxa de cura ronda os 75%, mas o cancro continua a ser a principal causa de morte nas crianças após 1 ano de vida (3000 crianças por ano) na Europa. A maior taxa de incidência de cancro pediátrico regista-se na faixa entre os 2 e os 4 anos (Henze, 2006).

Portugal é o segundo país europeu, e o terceiro no mundo, com mais dadores de medula óssea por milhão de habitantes. Os tipos de cancro mais frequentes nas crianças são as leucemias (glóbulos brancos), tumores do sistema nervoso central e linfomas (sistema linfático) (Kramárová & Stiller, 1996).

Nas crianças (menos de 15 anos) as principais localizações são:

- leucemias (29% dos casos, em que 80% de leucemias agudas linfoblásticas)
- tumores do sistema nervoso central (SNC) (25%)
- linfomas (10%)

Nos adolescentes os cancros mais frequentes são:

- linfomas (27%, em que 75% são doenças de Hodgkin)
- tumores do sistema nervoso central (17%)
- leucemias (14%, em que 63% são leucemias linfoblásticas)

O médico dentista participa no acompanhamento do paciente antes, durante e depois do tratamento do cancro. Deve identificar e eliminar todos os focos de infeções, deve sensibilizar a família e o doente para a importância da higiene oral, tratar as complicações precoces e tardias devido ao cancro ou aos tratamentos. Esta atuação deverá ser feita em coordenação com a equipa de oncologia (Bonnot & Pillon, 2013).

Vamos ver primeiro os diferentes cancros encontrados nas crianças e as complicações precoces ou tardias devido aos tumores ou aos tratamentos, seguido do papel do médico dentista na tomada a cargo destes pacientes e por fim a gestão no quotidiano das complicações do tratamento e o suporte da higiene oral e da alimentação.

II-DESENVOLVIMENTO :

1. GENERALIDADES SOBRE OS CANCROS DAS CRIANÇAS:

1.1 DEFINIÇÃO DO CANCRO

O cancro é uma doença na qual as células do nosso organismo, por terem sofrido mutações no seu DNA, se dividem sem controlo e adquirem propriedades durante esse processo de divisão descontrolada de invadir outros tecidos e de não morrer. As células do cancro têm a capacidade de se espalharem pelo organismo usando os sistemas circulatório e linfático, dando origem a metástases (da Silva, Ruas, Barbosa, Mendes, Soares, 2013).

Fatores genéticos, morfológicos, imunológicos, citogenéticos, bioquímicos e moleculares caracterizam diferentes subtipos que apresentam várias respostas ao tratamento (Imbach, Kühne, Arceci, 2014).

Os cancros pediátricos apresentam características próprias que não se encontram nos tumores dos adultos. Enquanto os adultos desenvolvem principalmente carcinomas (cancros que se desenvolvem a partir de tecido epitelial, como a pele), este tipo de cancro é muito pouco frequente nas crianças (Michalowski et al., 2004).

Pelo contrário, nas crianças, os tumores são originados em grande parte pelo sistema hematopoético, pelo tecido embrionário ou de células mesenquimatosas.

Os principais tipos observados na criança são leucemias (29% dos casos, dos quais 80% são leucemias agudas linfoblásticas), tumores do sistema nervoso central (24%) e linfomas (11%). Um quarto dos tumores da criança são tumores embrionários (nefroblastomas, neuroblastomas, retinoblastomas, entre outros), quase inexistentes nos adultos (Institut National du cancer, 2011).

Em menores de 15 anos, encontramos principalmente leucemias, linfomas, cancros do sistema linfático e tumores embrionários. Estas últimas desenvolvem-se ao nível dos órgãos ou dos tecidos em desenvolvimento e um só tumor maligno pode ter origens em vários tecidos.

Estas diferenças explicam a extrema rapidez do seu crescimento, em algumas semanas ou em alguns dias, algo que não é proporcional à sua gravidade. Isto deve-se à sua alta proporção de células em divisão nos tumores.

Outras particularidades destes cancros são a paragem espontânea de alguns tumores, como é o caso de certos neuroblastomas em recém-nascidos que regridem algumas vezes sozinhos (Michalowski et al., 2004).

Os tumores pediátricos são classificados seguindo a classificação internacional de cancros nas crianças, 3ª edição (ICCC-3), baseados no CIM-O-3. Durante a infância os cancros não são os mesmos que em adultos.

Nos adultos os cancros mais frequentes são encontrados nos pulmões, na próstata, na mama e no recto. Estes são carcinomas, ou seja, tumores desenvolvidos a partir de células de um tecido epitelial (pele ou mucosa).

Nas crianças os tumores têm origem em vários tipos de tecidos, carcinomas são poucos frequentes e vários tumores são constituídos por tecidos embrionários ou de outras células imaturas (Steliarova-Foucher, Stiller, Lacour, 2005).

Por conseguinte os cancros nas crianças são classificados segundo a histologia e não segundo a localização.

A última classificação, ICC-3 (International classification of Childhood) baseada nos tumores pediátricos em 12 categorias principais baseadas na histologia e na localização primária (Steliarova-Foucher et al., 2005).

1.2 ETIOLOGIA DO CANCRO

As etiologias dos cancros nas crianças são mais difíceis de identificar que nos adultos. No entanto, podemos reconhecer fatores de risco genéticos e epigenéticos no desenvolvimento destes cancros pediátricos.

1.2.1 FATORES GENETICOS

O papel da genética é fraco (aproximadamente 5% dos casos). As situações com mais risco são os cancros hereditários e as síndromes com predisposições autossómicas dominantes (Sommelet, Lacour, Clavel, 2003 ; Bourdeaut & Coupier, 2016).

Assim, encontramos o retinoblastoma, a síndrome de Li e Fraumeni, neoplasias endócrinas múltiplas, carcinomas medulares familiares e poliposes familiares (Sommelet et al., 2003).

Por vezes, algumas anomalias constitucionais dão origem a cancros como: (Imbach et al., 2014)

- síndrome da instabilidade genética cromossómica:
 - Doença de Fanconi (TP53) e ataxia-Telegiectasia, que apresentam uma grande instabilidade cromossómica
 - Síndrome de Bloom, que aumenta o risco de infeções e cancros

- Anomalias cromossómicas constitucionais:
 - Trisomia 21 (risco de leucemia aguda multiplicada por 20)
 - Síndrome de Klinefelter (47 XXY)
 - Retinoblastoma: mutação do gene *rb1*

- Anomalias das células limfóides:
 - Células B e T defeituosas (timo hiperplásica)

1.1.1 FATORES EPIGENÉTICOS

Os fatores ambientais que podem causar cancros são os seguintes:

1.2.2.1 RADIAÇÃO IONIZANTE

Com o acidente de Chernobyl, onde a nuvem radioativa se espalhou por cerca de 15 países europeus, os estudos resultaram na descoberta de dois tipos de cancro: o cancro da tiroide e as leucemias/linfomas. Nos 4 anos que se seguiram ao acidente, foi observado na zona de maior risco uma epidemia de cancros da tiroide, sobretudo nas crianças com menos de 10 anos. Estes tumores são particularmente agressivos com metástases ganglionares (50 a 70% dos casos) (Sommelet et al., 2003).

É reconhecido que uma exposição às radiações ionizantes em fortes doses aumenta o risco de leucemia (Hiroshima et Nagasaki) (Hubert, 1999).

1.2.2.2 RADIAÇÃO NÃO IONIZANTE

Alguns campos eletromagnéticos aumentam o risco de leucemias e de tumores cerebrais nas crianças. São atualmente classificados por CIRC ao nível 2B (carcinogénea possível) (Sommelet et al., 2003).

1.2.2.3 OS MEDICAMENTOS

- Antibiótico com base de cloramfenicol: tratamento imunossupresor da peste, da cólera ou da febre tifoide que pode aumentar o risco de leucemia nas crianças em função da duração do tratamento (Milhaud, 1985).

Durante a gravidez, o papel de certos medicamentos provocou desgastes irreversíveis:

- Stilbestrol:

É um estrogénio de síntese que foi durante muito tempo receitado para o decorrer do primeiro semestre de gravidez entre 1960 e 1971 nos Estados Unidos. Foi proibido nos Estados Unidos em 1971 porque foi decretado como «Veneno carcinogéneo e teratogénico» (Palmlund, 1996).

O cancro aparece no embrião nos três primeiros meses da vida. Ele é diagnosticado nas crianças entre 7 e 25 anos, caso a mãe tenha recebido o medicamento.

De facto, o cancro inicia-se durante a vida embrionária ao nível do aparelho genital e urinário em formação. Por isso, as células pluripotentes do aparelho recebem uma mensagem química com o estrogénio que é carcinogéneo.

O estrogénio artificial, o stilbestrol, passa pela barreira placentária e atinge o embrião através do cordão umbilical. É diretamente responsável pelo cancro da área genital da criança e/ou de anomalias congénitas urinárias ou genitais, visíveis no nascimento de raparigas e rapazes, mas também pelos riscos de cancros da mama, dos ovários e dos rins nos adultos (Palmlund, 1996).

As mães que receberam tratamento hormonal estão mais expostas que outras a ter cancro da mama, do útero ou dos ovários, tal como as suas crianças por terem recebido o stilbestrol durante a sua vida embrionária (Palmlund, 1996).

- Os alquilantes e as epipodofilotoxinas:

Depois do nascimento, os principais medicamentos cancerígenos são os alquilantes e as epipodofilotoxinas (Etoposídeo e Teniposídeo). Do mesmo modo os imunossupressores usados para tratar afeções benignas ou depois de transplantes de órgãos ou de tecidos, provocam leucemias mieloblásticas e síndromas limfoproliferativos poli e monoclonais, muitas vezes seguidos por uma infecção do vírus Epstein-Barr (Sommelet, 2003).

- Os androgénios:

Os androgénios favorecem o aparecimento de adenomas e de carcinomas hepáticos, nomeadamente na doença de Fanconi (Sommelet, 2003).

1.2.2.4 OS FATORES VIRAIS

Os fatores virais estão muito relacionados com o aparecimento de leucemias agudas (vírus Epstein Barr, vírus HIV) (Sommelet, 2003).

1.2.2.5 OS SÍNDROMES MALFORMATIVAS

As primeiras associações entre malformações e câncros foram estabelecidas nos síndromes raras onde o risco de uma predisposição tumoral era forte, é o caso da associação aniridia- hemihipertrofia e nefroblastoma. Na síndrome de Down, um risco elevado de leucemia foi demonstrado por Krivit e Good em 1957 (De Pontual, Lyonnet, Amiel, Inca-Dhos, 2010).

No caso do nefroblastoma:

Os tumores do blastoma (tumor constituído por células embrionárias que se originaram do blastema de um tecido ou órgão) são constituídos por células imaturas. Habitualmente, estas neoplasias malignas são designadas pelo sufixo «blastoma», como o nefroblastoma ou neuroblastoma. O nefroblastoma é um tumor renal maligno mais frequente em crianças e está associado a uma proliferação anormal de células que se assemelham a células renais de um embrião (metanefroma) (Zhang et al., 2015).

Nestes tumores a diferenciação das células do embrião está bloqueada. As células tumorais embrionárias herdam as suas capacidades migratórias das células embrionárias. A apoptose é muitas vezes a função celular mais perturbada. É essencial para a morfogénese durante o desenvolvimento embrionário. É um mecanismo necessário ao desenvolvimento dos circuitos neuronais. Quando a apoptose está bloqueada, as células defeituosas não são mais eliminadas e podem proliferar apesar da presença de possíveis anomalias, o que pode aumentar o risco tumoral (Zhang et al., 2015).

1.2.2.6 PRODUTOS QUÍMICOS

As exposições dos pais e das crianças aos solventes orgânicos, aos hidrocarbonetos policíclicos e aos pesticidas são causadores de tumores cerebrais e leucemias (Sommelet, 2003).

1.2.2.7 MODO DE VIDA DOS PAIS

Foi demonstrada uma associação entre leucemias agudas não linfoblásticas e consumo materno de marijuana e álcool. O modo de vida e a habitação rural ou urbana condicionam a exposição aos diferentes fatores de risco: físicos, químicos e infecciosos (Sommelet, 2003).

1.2.2.8 INFEÇÕES

Alguns fatores infecciosos como as infeções virais (Epstein-Barr, HHV-8) são a origem de certos cancros em crianças, como o linfoma de Burkitt em África, que se juntam às desordens imunológicas devido aos parasitas e à má nutrição.

Encontramos também o papel do vírus da hepatite B no hepatocarcinoma e do HIV nos sarcomas de Kaposi e linfomas em crianças em África também (Sommelet, 2003).



Figura 1- Aspecto clínico extra-oral com tumefação do lado direito de um Linfoma de Burkitt adaptado de (Almeida Freitas et al., 2008)

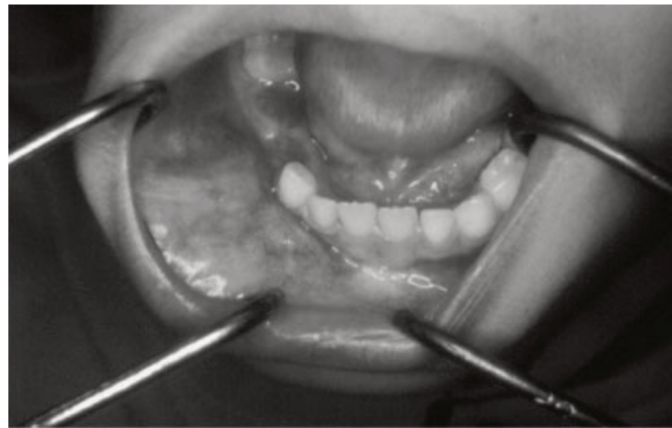


Figura 2- Aspecto clínico intra-oral com massa tumoral assintomática na região de pré-molares mandibulares adaptado de (ALmeida Freitas et al., 2008)

1.2.2.9 INFLUÊNCIA DE FATORES GENÉTICOS E DO AMBIENTE: OS SEGUNDOS TUMORES (PRIMÁRIOS)

Um segundo tumor primário é definido com o aparecimento de um cancro de tipo histológico diferente do primeiro, mais de um ano depois deste. A incidência global é de 4% a 12% nos 20 anos segundo os artigos; depende do tipo do primeiro cancro, do tratamento feito, da idade do diagnóstico e da existência de fatores genéticos de predisposição. As situações com maiores riscos são: o retinoblastoma multifocal, a doença de Hodgkin, os tumores cerebrais, as leucemias, os tumores d'Ewing. Nos segundos tumores vamos encontrar leucemias e linfomas, tumores cerebrais, sarcomas, cancros da mama, da tiroide e da pele (Sommelet, 2003 ; Miralbell, Lomax, Cella, Schneider, 2002).

A radioterapia pode induzir um segundo tumor passado o período de 10 anos, às vezes mais rapidamente no caso de tratamentos alquilantes associados.

A quimioterapia é sobretudo responsável por leucemias secundárias: são do tipo não linfoblásticas em 90% dos casos, após alquilantes podem surgir num período de 1 a 20 anos (média: 5 anos) (Sommelet, 2003).

1.3 OS DIFERENTES TIPOS DE CANCROS INFANTIS

1.3.1 HEMOPATIAS MALIGNAS

Representam 40% dos cancros em crianças de menos de 15 anos. É uma proliferação anormal e descontrolada de células mais ou menos maduras das linhas hematopoiéticas, linfóides ou mielóides. Esta multiplicação celular anormal das células sanguíneas pode fazer-se de uma maneira aguda ou crónica (na medula óssea ou na periferia) (Dulioust, Pépin, Grémy et al., 2005 ; Therrien, Delisle, Ferland, 2013).

As crianças mais pequenas são mais atingidas por leucemias enquanto os linfomas atingem principalmente as crianças com mais de 5 anos (Imbach et al., 2014).

1.3.2 LEUCEMIAS

Uma leucemia é uma forma de hemopatia maligna que afeta as células da medula óssea. É uma proliferação descontrolada de células progenitoras da linha hematopoiética que se tornam anormais e imaturas. Representa 28,3% dos cancros nos menores de 15 anos. As leucemias agudas são na maior parte leucemias agudas mieloblásticas (LAM) e leucemias agudas linfoblásticas (LAL) (80% dos casos) (Imbach et al., 2014).

Vamos ver as leucemias agudas linfoblásticas e as leucemias agudas mielóides:

1.3.2.1 LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS

É uma proliferação monoclonal de células hematopoiéticas jovens de origem linfide com diferenciação mais ou menos bloqueada. Essa multiplicação celular leva à insuficiência da medula óssea. É o cancro mais comum nas crianças: 80% das leucemias agudas são do tipo linfoblástico. Afeta os rapazes com mais frequência que as raparigas.

Esta leucemia tem um impacto negativo na produção de linfócitos B ou T ou em células *Natural Killer*, o que leva a uma diminuição da imunidade do paciente (Imbach et al., 2014).

Podem ocorrer em qualquer idade, mas existe um pico entre 1 e 10 anos, sobretudo entre os 2 e 3 anos (D'andon, Vassal, Oberlin, Hartmann, 2004).

As crianças afetadas por esta leucemia apresentam frequentemente os seguintes sinais: fadiga, febre, infecção persistente, hematomas ou sangramento, dor óssea, artralgia ou linfadenopatia. Esses sinais e sintomas refletem a hematopoiese deficiente causada pelas células da leucemia que invadem a medula óssea (Imbach et al., 2014; D'andon et al., 2004).

1.3.2.2 LEUCEMIAS AGUDAS MIELÓIDES

É uma hemopatia maligna caracterizada por uma expansão clonal de blastos pertencentes às linhagens mielóides e derivada da transformação maligna de uma célula-tronco hematopoiética. É responsável por 15 a 20% das leucemias que afetam as crianças (Imbert & Wagner-Ballon, 2015).

A sua incidência é muito alta em crianças menores de um ano de idade. É mais frequentemente do tipo mieloblástico ou monocítico (Institut national du cancer, 2015).

Os sinais clínicos são geralmente os mesmos que as leucemias agudas linfoblásticas (Société Française d'hématologie, 2004).

As células precursoras de células mielóides multipotentes proliferam sem diferenciação. A acumulação dessas células imaturas impede a produção de outros tipos de células que levarão à anemia, neutropenia e trombocitopenia. É a síndrome da insuficiência medular que vai induzir à palidez das mucosas (devido à anemia), infecções oportunistas (neutropenia) e gengivorragia, púrpura, epistaxes e hemorragias viscerais (trombocitopenia). O seu diagnóstico é essencialmente baseado num exame de sangue com um hemograma anormal (Société Française d'hématologie, 2004).

1.3.3 LINFOMAS

Os linfomas são caracterizados por neoplasia de células do sistema linfático e células precursoras da linhagem hematopoiética. Eles representam 11,2% dos cancros (Institut national du cancer, janvier 2015).

Distinguimos os linfomas de hodgkin ou doença de Hodgkin e os linfomas não-hodgkin.

1.3.3.1 DOENÇA DE HODGKIN

A doença de Hodgkin é caracterizada pela presença nas lesões de uma célula tumoral muito específica: a célula de Reed-Sternberg. Estas células são gigantes e multinucleadas. O formato característico de seu núcleo bilobado confere à estas células a aparência de olhos de coruja. Os nucléolos são eosinofílicos e bem aparentes (de Carvalho et al., 2015).

É uma patologia maligna do sistema linfático. Encontra-se principalmente no adulto jovem entre os 20 e 40 anos, nos adolescentes e nas crianças. É responsável por 4,4% dos cancros infantis e 28% dos linfomas malignos infantis (Desandes, Clavel, Berger, 2004).

Os sinais clínicos assemelham-se aos do linfoma não-Hodgkin com a presença de gânglios linfáticos palpáveis com rápida evolução e grande volume no início. Quando as linfadenopatias são mais profundas, sinais de deterioração do estado geral conduzirão a mais investigações (Institut national du cancer, janvier 2015).

No momento do diagnóstico o médico determina o risco do paciente de acordo com o grau e a extensão da doença, mas também de acordo com certos fatores clínicos, como a presença de uma massa tumoral e dos sintomas como uma febre persistente ou uma perda de peso (Institut national du cancer, janvier 2015).

Este linfoma não é comum em crianças (excepcionalmente antes dos 5 anos) e é encontrado principalmente em adultos jovens entre os 20 e 30 anos e em pessoas com mais de 60 anos. É caracterizada por uma proliferação lenta e anormal de linfócitos B e pela presença de células específicas chamadas: células de Reed-Sternberg (Desandes et al., 2004).

Essas células cancerosas espalham-se para os gânglios linfáticos através dos vasos linfáticos, o que é refletido clinicamente pela presença de linfadenopatia. Febre, suores noturnos e perda de peso são sintomas diferentes encontrados. Um exame anatomopatológico permite estabelecer o diagnóstico (Institut national du cancer, janvier 2015).

1.3.3.2 LINFOMAS NÃO HODGKIN

Estas são doenças malignas do sistema linfático desenvolvidas à custa de uma linhagem celular linfóide. São o tipo mais comum de linfoma (65%) e ocorrem principalmente entre 1 e 15 anos de idade (Dulioust et al., 2007).

O diagnóstico é muitas vezes orientado pelo aparecimento de gânglios linfáticos anormalmente grandes e frequentemente indolores. Quando os linfonodos são mais profundos, os sinais clínicos podem ser vários (Rosolen et al., 2015).

O risco de desenvolver este tipo de cancro aumenta em crianças com imunodeficiência, como o HIV. A maioria das crianças apresenta uma doença de alto grau, que forma uma massa com maior frequência no abdômen, mediastino ou pescoço (Dulioust et al., 2007).

Esta malignidade hematológica é encontrada principalmente em homens em torno de 7-8 anos. É um grupo de doenças que diferem nas suas características celulares, imunológicas e moleculares. As suas características clínicas e diagnósticos são semelhantes ao linfoma não-Hodgkin (Rosolen et al., 2015).

1.3.4 TUMORES MALIGNOS

Vamos falar neste grupo dos principais tumores sólidos que são: tumores cerebrais, neuroblastomas, nefroblastomas, tumores ósseos, retinoblastomas e tumores do sistema simpático.

Os tumores sólidos consistem principalmente em tumores do sistema nervoso central e simpático. Os tumores abdominais (nefroblastoma), ósseos, retinoblastoma, renal, hepático, germinativo e sarcoma representam apenas uma pequena percentagem de cancros nas crianças (Vargas, 2000).

1.3.4.1 TUMORES CEREBRAIS

Este grupo inclui tumores em desenvolvimento no sistema nervoso central: medula espinhal e cérebro. Estes são os tumores sólidos mais comuns em pediatria. A maioria dos casos ocorre antes dos 10 anos. Este grupo de tumores causa mais de um quarto de todas as mortes infantis.

A criança com esse tipo de tumor pode apresentar sinais e sintomas neurológicos que são frequentemente isolados e não específicos e podem evoluir ao longo de vários meses. A apresentação clínica depende da localização do tumor. Os sintomas incluem dor de cabeça, visão reduzida, equilíbrio afetado, distúrbios motores ou de coordenação, dificuldade para engolir, ataxia, apraxia, fala arrastada, sonolência e convulsões. O rápido início dos sintomas neurológicos está associado a um tumor volumoso ou à disseminação da doença.

Eles representam 20% dos cancros com menos de 15 anos. Eles causam sintomas como cefaleias, convulsões epiléticas e distúrbios funcionais. Uma ressonância magnética ou um scanner torna possível fazer um diagnóstico (Santos Santos, Franco, Borges, Malheiros, Gabbai, 2001).

1.3.4.2 NEUROBLASTOMA

O neuroblastoma é o tumor maligno mais comum em crianças pequenas antes do quinto ano. É um tumor embrionário das células da crista neural. Este tumor é caracterizado por extrema variabilidade clínica, dependendo da localização do tumor e do seu estágio, mas a principal causa de consulta é a dor (Dumba, Jawad, McHugh, 2015).

Os principais locais do tumor são no abdômen, às vezes na coluna ou nas glândulas supra-renais (Dumba et al., 2015).

Afeta mais rapazes que raparigas e é responsável de 15% das mortes por cancro infantil (Dumba et al., 2015).

1.3.4.3 NEFROBLASTOMA

Nefroblastoma, ou tumor de Wilms, é um tumor maligno do rim do tecido embrionário. É responsável por 5% dos cancros infantis. É específico para a primeira infância e atinge 98% antes dos 7 anos de idade. Afeta tanto rapazes como raparigas (Illade et al., 2018).

Os sinais clínicos são frequentemente a presença de uma massa abdominal, mais raramente febre persistente ou dor abdominal.

Este tumor desenvolve-se rapidamente localmente e pode desenvolver metástases, particularmente nos pulmões (Illade et al., 2018).

1.3.4.4 TUMORES ÓSSEOS

São raros e representam 6 a 10% dos tumores em crianças. Osteossarcoma e o tumor de Ewing são responsáveis por 90% dos tumores ósseos malignos em crianças e, preferencialmente, localizam-se nas metáfises dos ossos longos. O principal sinal de uma possível indicação de tumor ósseo é a dor (Simpson et al., 2017; Specht & Hartmann, 2018).

1.3.4.5 RETINOBLASTOMA

O retinoblastoma é um cancro da retina que afeta principalmente o lactente e a criança. É uma doença rara e está listada em doenças órfãs. Os sinais clínicos são um reflexo branco na pupila ou a persistência do estrabismo (Doz, 2006).

1.3.4.6 TUMORES DO SISTEMA SIMPÁTICO

Estes tumores correspondem a 10% dos cancros em crianças menores de 15 anos e são encontrados em meninos e meninas. Durante a vida fetal, as células das cristas neurais foram invadidas por células cancerosas, o que afeta os gânglios simpáticos e a medula suprarrenal (Alessi, Grignani, Carone, 2011).

O principal cancro encontrado neste caso é o neuroblastoma (Dumba et al., 2015).

Os sintomas são diferentes dependendo da localização, mas são todos caracterizados por dor severa. O diagnóstico também é feito por um exame radiológico (Alessi et al., 2011).

1.4 EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

1.4.1 BIOLÓGICOS

1.4.1.1 HEMOGRAMA

O hemograma é utilizado para diagnosticar leucemia linfoblástica aguda ou mieloblástica. Em ambos os casos, a contagem de fórmulas sanguíneas é anormal, com diminuição da hemoglobina, polimorfonucleares e plaquetas devido à insuficiência da medula óssea. Por outro lado, a hiperleucocitose está presente devido à invasão por células leucêmicas (Imbert et al., 2015).

Tableau 1- Hemograma normal de uma criança de 3 a 12 meses adaptado de (Imbert et al., 2015)

	Nourrisson (3 mois à 1an)	Enfant (3 ans à 12 ans)
Globules rouges ($10^9/L$)	3,2 – 4,2	4,2 – 5,5
Hémoglobine (G/L)	100 – 140	125 – 150
Globules blancs ($10^9/L$)	8 – 12	6 – 12
• Neutrophiles	3 – 5	3,5 – 6
• Eosinophiles	0,05 – 0,7	0,05 – 0,7
• Basophiles	0 – 0,05	0 – 0,05
Lymphocytes ($10^9/L$)	4 – 6	3,5 – 6
Monocytes ($10^9/L$)	0,1 – 0,8	0,1 – 0,6
Plaquettes ($10^9/L$)	200 – 350	

1.4.1.2 BIOPSIA

• GANGLIOS LINFÁTICOS

Envolve cirurgicamente remover um pedaço do gânglio (ou o gânglio na totalidade) para estudar ao microscópio. A biopsia geralmente ocorre sob anestesia local para linfonodos superficiais (pescoço, axilas, virilha). Nos casos em que o gânglio é profundo, a biopsia pode ser guiada por imagens através do scanner.

Realizado por um anatomopatologista, o exame possibilita, em particular, observar as células de Reed Sternberg características do linfoma de Hodgkin (Claude & Schell, 2009).

• MEDULA ÓSSEA

A biopsia da medula óssea é o estudo citológico qualitativo e quantitativo da medula óssea hematopoiética. É uma análise de uma amostra de medula óssea ao nível do esterno ou da bacia sob anestesia local. O diagnóstico é confirmado quando pelo menos 20% das células imaturas estão presentes na medula (normalmente menos de 5%) (Delacrétaz, Baur, Schmidt, 2001).

1.4.1.3 EXAMES DE IMAGENS

Exames de imagens especificam a extensão do linfoma. Os mais comuns são: (Montravers et al., 2008)

- Raio-x do tórax: para avaliar o tamanho dos gânglios linfáticos afetados.
- Tomografia Computarizada (TC) do pescoço, tórax e abdome: avaliar o tamanho e o número de gânglios linfáticos afetados. Este é o exame radiológico de referência.
- Tomografia por emissão de positrões (PET): para avaliar a atividade do tumor nos diferentes gânglios.

A ressonância magnética (RM) é essencial para o diagnóstico de um tumor do sistema nervoso central. (Desjardins. L, 2000). Em relação ao cancro do sistema simpático, é evidenciado por uma cintilografia com metaiodobenzylguanidina (MIBG) como por exemplo o Neuroblastoma (Bom et al., 2014).

1.4.1.4 GENÉTICA

As leucemias linfoblásticas podem ser o resultado de mutações genéticas demonstradas por fluoroluminescência ou um chip de DNA.

Essas mutações causam distúrbios na via de sinalização para o desenvolvimento de células linfocitárias, bem como desregulações epigenéticas e são de dois tipos: (Gauthier-Villars & Stoppa-Lyonnet, 2011 ; Bourdeaut & Coupier, 2016).

- Ganho ou perda de cromossomas:
 - Hiperdiploidia (> 47 cromossomas ou hiperdiploidia:> 50 cromossomas) encontrado em 1/3 dos casos em leucemias linfóides que afetam predominantemente linfócitos B.
 - Hipodiploidia (< 45 cromossomas).
- Anormalidades cariotípicas:
 - Translocações (1/3 das leucemias linfóides), deleções, inserções e inversões.

1.5 TRATAMENTOS DO CANCRO

A estratégia terapêutica é desenvolvida numa reunião multidisciplinar em consulta (Imbach et al., 2014).

Os diferentes tratamentos propostos podem ser: (Imbach et al., 2014)

- **Curativo:** consiste em várias fases: neoadjuvante, locorregional, adjuvante e controle. visa curar definitivamente o cancro ou, pelo menos, induzir uma remissão. A remissão significa que, nos exames médicos, já não se detectam células cancerosas.
- **Preventivo:** evitar uma recaída.
- **Paliativo:** para aliviar o paciente. Se não podemos curar o cancro, o tratamento paliativo visa retardar a evolução da doença e aumentar a esperança de vida, melhorar a sua qualidade e permitir o conforto do paciente.

1.5.1 QUIMIOTERAPIA

1.5.1.1 O PRINCÍPIO

A quimioterapia é um tratamento sistémico do cancro que envolve a injeção por via oral, intravenosa, intra-espinal, subcutânea ou citotoxinas submuscular de modo a desestabilizar a divisão celular e induzir a apoptose de células cancerosas.

Estes agentes quimioterapêuticos atuam apenas sobre as células na fase de proliferação (G1-S-G2-M fases do ciclo celular).

No entanto, as células cancerosas são encontradas mais na fase de quiescência (G0), e são, portanto, menos susceptíveis a mudanças no seu DNA. O uso de uma combinação de citotoxinas de amplo espectro torna possível combater esse problema.

Além disso, esta combinação tem outras vantagens, como reduzir os efeitos tóxicos no corpo, aumentar os efeitos nocivos sobre as células cancerosas e diminuir a resistência dessas células ao tratamento (Claude et al., 2009).

1.5.1.2 INDICAÇÕES

A quimioterapia é indicada para tratamentos curativos:

- Neoadjuvante: para cancros localizados onde a radioterapia e a cirurgia não são suficientes ou eficazes.
- Adjuvante: além do tratamento local sob radioterapia ou cirurgia.
- Metástases ou tumores avançados: O tratamento é usado principalmente para tratar leucemia aguda em crianças e alguns linfomas (Hodgkin ou não). Alguns casos de tumores sólidos são tratados com quimioterapia (Claude et al., 2009; Aquilina-Arnold & Grater-Nakamura, 2008).

1.5.1.3 AS DIFERENTES FASES

A administração de drogas antimitóticas é feita em ciclos com uma fase de tratamento seguida por uma fase de repouso (média de 3 semanas). A duração e o número de ciclos são condicionados por vários parâmetros: (Aquilina-Arnold et al., 2008)

- O tipo de cancro.
- O estágio.
- Os fatores de risco específicos para o paciente.
- A reação do paciente ao tratamento.

A quimioterapia consiste em três fases: indução, consolidação e intensificação. Podemos tomar o exemplo da leucemia aguda. A primeira fase visa eliminar as células cancerígenas para atingir uma fase de remissão. A fase de consolidação consiste na administração de altas doses de citotoxinas, que permitem alcançar as células resistentes na primeira fase do tratamento. Finalmente, esta quimioterapia é completada por um aloenxerto ou um autoenxerto ou por outras curas (Claude et al., 2009 ; Aquilina-Arnold et al., 2008).

Ela consiste na administração de substâncias químicas (fármaco) ou uma combinação de fármacos. Este tratamento visa matar células cancerosas ou limitar a sua proliferação. Está a tornar-se cada vez mais importante no tratamento de cânceres infantis (Claude et al., 2009 ; Aquilina-Arnold et al., 2008).

Podemos usar a quimioterapia para diferentes propósitos: (Claude et al., 2009 ; Aquilina-Arnold. J et al., 2008)

- Quimioterapia Curativa: é a quimioterapia que constitui a principal etapa (complementar com um outro tratamento) e que pode levar o paciente à cura. Pode ser usada para tratar: leucemias, linfomas, cancro dos testículos, tumores «embrionários» em crianças, sarcomas ósseos, neuroblastoma, cancro do ovário, cancro do pulmão em pequenas células.
- Quimioterapia adjuvante: pode ser prescrita após cirurgia ou radioterapia e visa a eliminar as células cancerosas remanescentes.
- Quimioterapia neoadjuvante: visa a reduzir o tumor primário e, se possível, facilitar a cirurgia de excisão
- Quimioradioterapia: quimioterapia administrada ao mesmo tempo que a radioterapia para obtenção de efeito sinérgico (fortalecimento).
- Quimioterapia paliativa: estas quimioterapias prolonguem a vida dos pacientes e melhorem o seu conforto.

Após a cura aparente (ou remissão), muitas vezes obtida em poucas semanas de tratamento combinado, a quimioterapia é mantida por vários meses, afim de remover os focos cancerosos microscópicos (Claude et al., 2009 ; Aquilina-Arnold et al., 2008).

Finalmente, para formas com risco evolutivo muito alto ou para recaídas, é possível propor, para consolidar os resultados já adquiridos com um tratamento convencional, uma quimioterapia de alta dose.

Este tratamento intensivo é feito através de apoio hematológico adicional: em crianças de células que fazem células do sangue (células-tronco hematopoiéticas), previamente coletadas do seu sangue (aférese), na maioria das vezes na sua medula óssea (Claude et al., 2009 ; Aquilina-Arnold et al., 2008).

As limitações deste tratamento são a toxicidade do tecido saudável e a resistência das células cancerígenas à quimioterapia (Claude et al., 2009 ; Aquilina-Arnold et al., 2008).

Existem três modos principais de administração de drogas de quimioterapia: injeção numa veia ou músculo ou por via oral.

Medicamentos de quimioterapia são mais frequentemente administrados numa veia do paciente através de um cateter (Aquilina-Arnold et al., 2008).

O cateter é usado para administrar rapidamente drogas de quimioterapia através das veias. É um tubo muito fino e estéril, na maioria das vezes introduzido numa veia na base do pescoço. Existem dois tipos: o cateter único ou o cateter venoso central e o cateter implantável no local da injeção.

A dose prescrita é estritamente individual. Tem em consideração o peso e o tamanho do paciente e critérios técnicos específicos, como por exemplo, a função renal.

Na terapia sistêmica, a adesão à dose de intensidade é um elemento importante: é a dose de quimioterapia administrada por unidade de tempo (expressa em mg / m² / s).

A duração do tratamento também é um dos principais fatores para o sucesso do tratamento, depende da indicação da quimioterapia e do tipo de cancro. É importante respeitar um determinado período de tempo entre as sessões de quimioterapia para permitir a regeneração das células sanguíneas (células vermelhas, brancas e plaquetárias) (de Andrade & da Silva, 2007).

A quimioterapia tem muitos efeitos negativos: (Claude et al., 2009 ; Aquilina-Arnold et al., 2008)

- Complicações orais: mucosite, infecção, sangramento, xerostomia, disgeusia, disfagia, neurotoxicidade.
- Complicações sistêmicas: Muitos tratamentos quimioterápicos são mielossupressores que tornam o paciente neutropênico e trombocitopênico e, portanto, aumentam o risco de sangramento e infecções.

1.5.2 RADIOTERAPIA

1.5.2.1 O PRINCÍPIO

A radioterapia baseia-se no uso de radiações ionizantes (fotões, elétrons) para induzir a apoptose de células cancerígenas. Esses fotões e elétrons terão dois tipos de ações: (Demoor-Goldschmidt et al., 2016 ; Aguado et al., 2018)

- Ação direta: no DNA das células malignas.
- Ação indireta: formação de moléculas com oxidante forte ou redução e radicais livres após a interação com moléculas de oxigênio (efeito de oxigênio) e água (radiólise da água) do corpo do paciente. Essas moléculas e radicais produzirão lesões de DNA (quebras simples ou duplas, alterações básicas ...).

1.5.2.2 INDICAÇÕES

A radioterapia conformacional tridimensional é usada para tratamentos paliativos e curativos, exclusivamente ou em adição à terapia multidroga (Demoor-Goldschmidt et al., 2016).

Os cancros em crianças mais frequentemente tratados por radioterapia são: (Demoor-Goldschmidt et al., 2016)

- Tumores cerebrais com dose total entre 50 e 60 Gy.
- Linfomas (Hodgkins ou não) com uma dose total de 20 Gy.

A radioterapia às vezes é essencial, especialmente em casos de tumores que não podem ser operados. Geralmente é complementar ao tratamento com cirurgia e/ou quimioterapia.

Utiliza radiação ionizante para o tratamento de tumores cancerígenos. Destrói as células malignas, mas não faz distinção entre as células doentes e células saudáveis: atua provocando danos diretos e indiretos no DNA das células.

Muito progresso tem sido feito nesta área nos últimos anos: tecnologia através da modulação da intensidade da dose administrada e aumentando a precisão da terapia de radiação e biológica com uma melhor compreensão da radiobiologia particularmente na escala molecular para tratamento mais adaptado (Demoor-Goldschmidt et al., 2016 ; Aguado et al., 2018 ; Carrie & Mahe, 2009).

Esses avanços tornaram possível limitar os volumes irradiados e o risco de complicações, mas a radioterapia continua a ser agressiva, especialmente em crianças que estão a crescer. Em crianças menores de 3 anos, a radioterapia é frequentemente realizada sob anestesia geral. A anestesia geral deve ser rápida e curta, não dolorosa, bem tolerada, permitindo uma recuperação rápida e uma interferência mínima com a alimentação, hidratação, e deve garantir a permeabilidade das vias aéreas em várias posições (Demoor-Goldschmidt et al., 2016 ; Aguado et al., 2018 ; Vigneron et al., 2013).

A aplicação de radioterapia em crianças deve levar em consideração o aumento da radiosensibilidade de tecidos saudáveis ainda em desenvolvimento. As decisões de radiação em oncologia pediátrica devem ser consideradas caso a caso e ser as mais apropriadas para limitar os efeitos colaterais e danos ao tecido saudável (Demoor-Goldschmidt et al., 2016 ; Aguado et al., 2018).

1.5.3 CIRURGIA

1.5.3.1 O PRINCÍPIO

Apesar dos avanços nos tratamentos contra o cancro, a cirurgia continua a ser um tratamento importante para a maioria dos tumores. Muitas vezes, é o melhor tratamento para cancros localizados. Em alguns casos, é necessário aguardar uma redução do tumor com quimioterapia e/ou radioterapia antes de realizar o procedimento (O'NEIL, 2005).

A cirurgia é proposta em diferentes estádios da doença: (O'NEIL, 2005)

- No diagnóstico, é usado para determinar a natureza histológica do cancro colhendo amostras (biopsias).

- Na prevenção (profilática), intervém sobre lesões benignas com um potencial maligno quase certo.
- No tratamento curativo, o procedimento cirúrgico pode permitir a remoção do tumor com margens de segurança e a excisão dos gânglios linfáticos é frequentemente associada: remoção de gânglios linfáticos que drenam o tumor e cujo exame histológico pode determinar a possível extensão regional do tumor.
- Ressecção de metástase: Excisão de metástases (hepáticas, pulmonares, ...) que podem permitir uma maior eficácia da quimioterapia numa segunda sessão, ou a redução de sintomas compressivos, entre outras. As suas indicações permanecem limitadas a certos casos de cancro.
- De redução tumoral: diminuição do volume tumoral para facilitar o tratamento por quimioterapia e radioterapia. Possivelmente, remoção total de tumor.
- Na reconstrução, permite reconstruir alguns dos tecidos danificados pelo cancro ou tratamento. Pode restaurar o funcionamento de um órgão ou função fisiológica, restaurar a aparência física ou atenuar os efeitos colaterais de outros tratamentos.
- Como paliativo, é usado para tumores insensíveis a terapias antineoplásicas. Isso melhora o conforto e as condições de vida de um paciente com cancro incurável.
- Quando quimioterapia e radioterapia são prescritos neoadjuvante (ou pré-operatório). O seu objetivo é reduzir o tamanho do tumor para facilitar a ablação.
- Quando a quimioterapia ou a radioterapia são prescritas após a cirurgia, ela é chamada de tratamento adjuvante (ou pós-operatório).

1.5.3.2 AS INDICAÇÕES

A cirurgia é um dos métodos mais comuns no tratamento de tumores sólidos primários como sarcomas e carcinomas bem como os tumores do sistema nervoso central (O'NEIL, 2005).

1.5.4 ALOENXERTO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante visa substituir a medula óssea do receptor (isto é, o sistema hematopoiético e o sistema imunitário) e substituí-la pela do dador (pessoa saudável), de onde foram recolhidas as células-tronco hematopoiéticas chamadas de plugin. Assim, o enxerto irá renovar a medula óssea, mas também o sistema hematopoiético (Chastagner, 2010).

Existem três tipos de plugins:

- células-tronco derivadas da medula óssea (células-tronco medulares)
- células-tronco do sangue (também chamadas de células-tronco periféricas ou células-tronco do sangue periférico)
- células-tronco contidas no sangue placentário de recém-nascidos (sangue do cordão umbilical)

(Lejus, 2006)

1.5.4.1 O PRINCÍPIO

Todas as células do corpo têm na superfície moléculas chamadas "HLA" (*Human Leucocyte Antigen*). O conjunto de moléculas HLA de uma pessoa é chamado de tipagem HLA. E de algum modo determina a identidade das células de cada indivíduo, incluindo a das células estaminais hematopoiéticas a partir de medula óssea. Os linfócitos reconhecem as moléculas de HLA. Neste último caso estão associados com moléculas estranhas no corpo (antígenos), os linfócitos vão tentar destruí-las, o que acontece para qualquer agente infeccioso. A tipificação HLA é determinada por um exame de sangue.

É muito importante que a tipagem de HLA do dador e do receptor sejam a mais próxima possível (conhecida como "compatibilidade HLA") para evitar a rejeição do enxerto. O receptor HLA identifica o HLA do doador e vice-versa, esta é a condição necessária para o enxerto (Kanold, Halle, Tuppin, Deméocq, 2004).

Eles podem ser derivados de irmãos (mesmo HLA), um dador não relacionado (HLA relativamente próximo) encontrado registado em Internationaux ou um dador (dador da família HLA-haploidentical partilha um haplótipo idêntico ao receptor apenas) (Dhédin & Vernant, 2010).

Existem 3 tipos de embalagens para que o enxerto seja aceite nas melhores condições: (Kanold et al., 2004 ; Dhedin & Vernant, 2010)

- Mieloablativo ou condicionamento padrão: a medula óssea é destruída e substituída por medula saudável
- Condicionamento não mieloablativo ou atenuado: é um pequeno transplante
- Condicionamento intermediário ou sequencial

1.5.4.2 INDICAÇÕES

O enxerto pode ser proposto para a leucemia, mielodisplasia, mieloma múltiplo, linfoma, hemoglobinopatias (anemia falciforme, talassemia), ou outras doenças do sangue (anemia aplástica, entre outras). Também pode ser para alguns tumores não hematológicos (Dhedin & Vernant, 2010).

2. COMPLICAÇÕES BUCO DENTÁRIAS

Os vários tratamentos contra o cancro: cirurgia, quimioterapia, radioterapia e tratamentos associados causam efeitos colaterais mais ou menos duradouros na cavidade oral e na face, o que altera consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes.

2.1 COMPLICAÇÕES PRECOSES

2.1.1 EM RELAÇÃO A QUIMIOTERAPIA

A partir dos primeiros 15 dias de quimioterapia, a mucosa bucal revela alterações devido à toxicidade direta pela destruição das células epiteliais ou pela toxicidade induzida pela destruição do tecido hematopoiético (trombocitopenia, leucopenia). Os distúrbios hemorrágicos ocorrem após trombocitopenia e o desenvolvimento de infecções é promovido por leucopenia (Bonnot & Pillon, 2013).

2.1.1.1 MANIFESTAÇÕES ORAIS INDUZIDAS POR RISCO HEMORRÁGICO

Os agentes antimitóticos da quimioterapia alteram significativamente a fórmula do sangue, principalmente a linha das plaquetas. Trombocitopenia (redução da taxa de contagem de plaquetas (menos de $20 \times 10^9 / L$)) e mielossupressão induzida por tratamentos antineoplásicos, causam distúrbios hemorrágicos que variam de sangramento gengival simples ou gengivite até hematomas (Mathur, Dhillon, Kalra, G, 2012).

Uma higiene oral inadequada do paciente induz inflamação gengival, que está associada a trombocitopenia também exacerba o risco de sangramento oral (Childers et al., 1993).

Tipicamente, os pacientes com cancro desenvolvem uma hipertrofia gengival causada pela infiltração de células cancerosas no tecido gengival como por exemplo nas leucemias causando edema e hiperemia (acumulação de sangue nos vasos de um órgão), mas a quimioterapia também induz gengivite devido a ocorrência da trombocitopenia.



Figura 3- Gengivite em crianças adaptado de (Couly G. Atlas des pathologies oro-maxillo-faciales de l'enfant, du foetus à l'adolescent. Rueil Malmaison: Editions CDP; 2013. 149 p.)

Os sinais clínicos são os mesmos encontrados em pessoas saudáveis com gengivite induzida por placa. Entretanto, pacientes com cancro têm uma tendência mais rápida de desenvolver periodontite com perda de inserção significativa e com gengivorragias espontâneas (Boschin, Boutigny, Delcourt-Debruyne, 2004 ; Lu, 2019)

A hipertrofia gengival também é acompanhada por: (Lowal et al., 2015)

- Petéquias na gengiva, na mucosa oral, na língua, no assoalho bucal e do palato duro e mole
- Contusão ao nível da língua e no pavimento da boca

É acentuada por outras complicações precoces devido aos tratamentos como xerostomia, bem como má higiene bucal.

2.1.1.2 ALTERAÇÃO DAS PAPILAS GUSTATIVAS: DISGUEUSIA

A disgueusia é definida como uma alteração do gosto. A radiação direta da cavidade oral pode alterar as papilas gustativas e as drogas da quimioterapia induzem uma sensação de mau gosto. Finalmente, a saliva muito viscosa e não abundante não permite que o bolo alimentar atinja as papilas gustativas na parte posterior da língua, o que também pode causar uma alteração do paladar. As crianças ficam sem gosto pela comida e perdem o apetite.

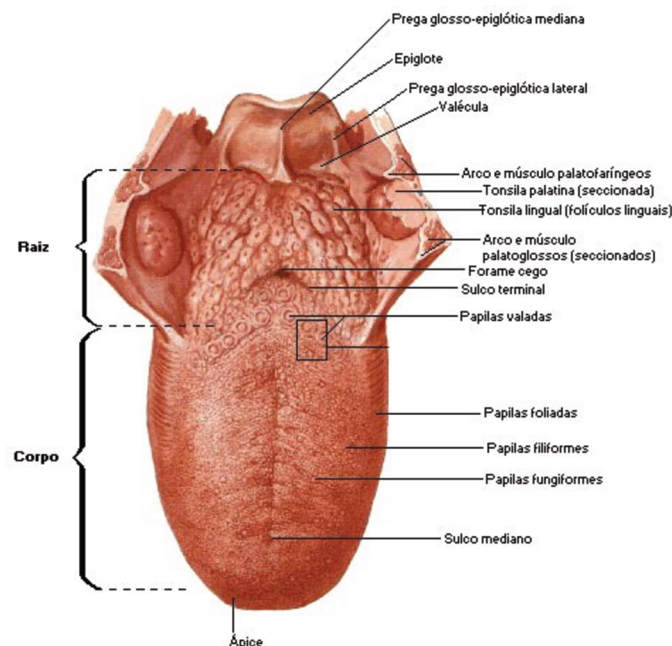


Figure 4- As papilas gustativas ao nível da língua adaptado de (NETTER. F.H Atlas de Anatomia Humana. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000)

Além disso, um mau gosto pode ser sentido devido à presença de citotoxinas presentes na cavidade oral. Estas disgueusias são transitórias e podem persistir entre 2 e 12 meses após o final do tratamento (Emidio et al., 2010).

Radioterapia e quimioterapia levam a uma mudança qualitativa (aumento da viscosidade e aparência amarela/opaca) e saliva quantitativa, o que terá consequências na cavidade bucal: (Lowal et al., 2015 ; Thariat et al., 2010 ; Lu, 2019)

- Diminuição do pH que se torna ácido.
- Uma modificação da flora oral com um aumento de gram + bactérias comparadas a grama -
- Problemas com mastigação, deglutição e fala.
- Disgeusia.
- Dor da mucosa bucal devido à erosão labial e lingual.
- Um risco aumentado de desenvolver candidíase, cáries e problemas periodontais.

Demora 12 a 24 meses para sentir a recuperação da função salivar que é progressiva.

2.1.1.3 NÁUSEAS E VÔMITOS

Náuseas e vômitos fazem parte das complicações digestivas encontradas durante um tratamento de quimioterapia e radioterapia. A sua frequência e severidade é avaliada de acordo com o CTCAE. São descritos como agudos, tardios (aparecendo 16 a 18h após o tratamento), antecipados ou refratários (Lu, 2019).

Eles resultam em: (Block et al., 2017)

- Uma alteração da qualidade de vida
- Desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos (insuficiência renal, hipocalemia, hipocolesterolemia, entre outros) que obrigam a estabelecer uma via parenteral.
- Desnutrição
- Interrupção de medicamentos orais
- Esofagite

2.1.1.4 DOR

A dor é uma sensação difícil de definir de maneira simples e precisa: "é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesões teciduais reais ou possíveis, ou descrita por referência a essas lesões" (Vitor et al., 2008).

Dor em crianças com cancro geralmente está relacionada à doença ou ao seu tratamento. Depende do envolvimento físico, mas também das interações complexas entre os nervos periféricos da dor e os nervos que não transmitem a dor, e a atividade dos sistemas inibitórios centrais que descendem da dor.

Assim, o mesmo tipo de lesão tecidual pode causar dor de natureza e intensidade diferentes em crianças.

Além disso, há também fatores ambientais, psicológicos, familiares e culturais que podem desempenhar um papel importante na percepção da dor (Bauvet, Klastersky, Awada, 2008).

A dor associada à doença pode ser aguda ou crônica. As neoplasias infantis mais comuns, como leucemia, linfoma maligno e neuroblastoma, produzem dor óssea e articular difusa. Leucemia e linfomatose, juntamente com tumores cerebrais e alguns tumores sólidos, podem levar a dores de cabeça devido à irritação e obstrução das meninges, acompanhadas por um aumento da pressão intracraniana. A dor relacionada ao tratamento pode ser causada diretamente por intervenções físicas ou como efeito colateral do tratamento. Por exemplo: aspirações da medula óssea, punções lombares, operações cirúrgicas, bem como efeitos colaterais relacionados à quimioterapia ou radioterapia.

Avaliação da dor: (Boureau & Luu, 1988)

Considera-se como norma de boa prática na avaliação da dor:

- a) Acreditar sempre na criança que refere dor;
- b) Privilegiar a auto-avaliação a partir dos 3 anos, sempre que possível;
- c) Dar tempo à criança para expressar a sua dor;
- d) Ter sempre presente o comportamento habitual da criança ou de uma criança sem dor da mesma idade;
- e) Dialogar com a criança (a partir dos 3 anos) / pais / cuidador principal, observar a criança e utilizar um instrumento de avaliação da dor;
- f) Efetuar o histórico de dor aquando da admissão da criança no hospital e na primeira consulta;
- g) Manter o mesmo instrumento em todas as avaliações da mesma criança, excepto se a situação clínica justificar a mudança;
- h) Utilizar de forma rigorosa as instruções metodológicas específicas de cada instrumento;
- i) Em situação de dor intensa dar prioridade ao tratamento em detrimento da sua avaliação.

De acordo com a idade, e por ordem de prioridade, recomenda-se a utilização dos seguintes instrumentos:

Recém-nascidos:

- EDIN (*Échelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-Né*). De referência para Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais;
- NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*). Mais apropriada para prematuros e recém-nascidos de termo;
- PIPP (*Premature Infant Pain Profile*). Útil para a avaliação da dor em procedimentos;
- N-PASS (*Neonatal Pain, Agitation & Sedation Scale*). Útil para recém-nascidos em ventilação assistida.

Menores de 4 anos ou crianças sem capacidade para verbalizar FLACC (rosto, pernas, atividade, grito, consolabilidade).

Entre 4 e 6 anos:

- FPS-R (*Faces Pain Scale - Revised*). Válida de costas 4 anos;
- *Wong-Baker Faces* Escala. Válida de volta 3 anos.

A partir dos 6 anos:

- EVA (Escala Visual Analógica);
- EN (Escala Numérica);
- FPS-R (*Faces Pain Scale - Revised*);
- *Wong-Baker Faces* Escala: Criança com multideficiência

2.1.1.5 MUCOSITE ORAL

A mucosite oral é uma inflamação do revestimento da cavidade oral de várias etiologias. Continua a ser uma complicação frequente e incapacitante em crianças da quimiorradioterapia de cancro da cabeça e pescoço e transplante de células-tronco hematopoiéticas. Altera a qualidade de vida de pacientes e familiares e dificulta o desenvolvimento de várias infeções. As crianças são as mais afetadas porque o seu epitélio tem uma taxa mitótica mais alta. No entanto, a cicatrização é mais rápida numa criança do que num adulto devido à velocidade da mitose epitelial (Di Fiore & Rigal, 2009).

A incidência e intensidade da mucosite oral também depende do protocolo de tratamento do cancro (dose, duração e tipo de administração). É de 40 a 76% dos pacientes que recebem quimioterapia e podem afetar 90% dos pacientes que recebem radioterapia de cabeça e pescoço. Estas percentagens aumentam quando a quimioterapia é combinada com radioterapia (Deneufbourg & Lupo, 1986).

A mucosite quimicamente induzida pode causar problemas nutricionais no paciente. A mucosite induzida quimicamente desenvolve-se em três estágios sucessivos de intensidade crescente: estágio inflamatório, estágio do envolvimento epitelial e estágio da ulceração e proliferação bacteriana.

Resumidamente, a fase inflamatória é caracterizada pela produção precoce de radicais livres e de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1- β , IL-6) resultando em danos celulares (inibição mitótico, alteração de adesão celular, etc.) e danos no DNA.

O envolvimento epitelial é caracterizado pelo envolvimento das células da fase S, em particular das células progenitoras basais, levando à sua apoptose. O envolvimento epitelial é máximo em 4-8 dias, correspondendo à renovação fisiológica do epitélio.

Finalmente, a última fase é caracterizada por ulcerações com depósitos fibrosos ou lesões necróticas. Este passo pode ser complicado, sobretudo nos casos de neutropenia, uma colonização por bactérias (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* sp.), os vírus (herpes simplex) ou elementos de fungos (*Candida*) oportunista envolvendo das mucosas exacerbando o envolvimento mucoso. Com a ajuda dos tratamentos, a cicatrização das lesões geralmente ocorre em três a cinco dias (Di Fiore & Rigal, 2009).

Classificação: (El Bousaadani et al., 2016)

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), a mucosite é classificada em diferentes graus:

Grau 0: Aspeto da mucosa oral normal

Grau 1: Eritema com sensação dolorosa

Grau 2: Placas pseudomembranas com menos de 1,5 cm e não confluentes, eritema e úlceras, dor, mas possível nutrição

Grau 3: Placas pseudomembranas confluentes maiores que 1,5 cm, úlceras e dor intensa, somente dieta líquida.

Grau 4: Ulceração com necrose e dor intolerável, alimentação oral impossível, nutrição enteral ou parenteral, incapaz de falar.



Figura 5 - Aspeto clínico da mucosite oral de acordo com a classificação da OMS adaptado de (Curra, 2016)

Sinais clínicos: (El Bousaadani et al., 2016)

A mucosite está localizada em diferentes locais da cavidade oral, dependendo da sua etiologia. Se é quimio-induzida, encontra-se bastante ao nível da mucosa não-queratinizada: palato mole, mucosa labial, lado ventral da língua, assoalho da boca, face interna das bochechas.

Se for induzido por radiação, é mais frequente ao nível da mucosa queratinizada: palato duro, gengiva, superfície dorsal da língua.

Os sinais clínicos são os seguintes:

- Inflamação das membranas mucosas
- Sensação de queimaduras
- Dor mais ou menos intensa dependendo do estágio.
- Disfagia que pode levar à perda de peso, desnutrição e desidratação.
- Disgeusia.

- Disfonia.
- Hiposialia apenas para radioterapia.

Se os sinais clínicos forem muito importantes, o oncologista pode decidir interromper o tratamento, que tem como consequência a ameaça à vida.

Diversas possibilidades terapêuticas contra a mucosite oral estão disponíveis, mas não há consenso terapêutico claro, especialmente para a população pediátrica. O laser de baixa energia, descoberto há duas décadas, é uma terapia promissora.

2.1.1.6 INFEÇÕES OPORTUNISTAS: FUNGOS, VÍRUS, BACTÉRIAS

Prevalência e etiologia: Quimioterapia e tratamentos associados a transplantes de células-tronco células hematopoiéticas geram uma imunodepressão que resulta no aparecimento de infecções oportunistas no corpo do paciente. Estas duas infecções são mais frequentes em pacientes com onco-hematologia (9-12%) do que em pacientes com cancro (6-7%).

A quimioterapia do cancro, de maneira muito geral, predispõe a infecções pela diminuição do bactericida, a fagocitose e a quimiotaxia dos polinucleares. A neutropenia induzida pela quimioterapia favorece infecções bacterianas e micóticas (Blot et al., 2003).

Neutropenia curta: < 7-10 dias, predisposição a infecções Gram-negativas, Digestivas, Gram-positivas, otorrinolaringológicas ou cutâneas, e *Candida spp.*

A neutropenia prolongada: > 7-10 dias, também predispõe à aspergilose e à candidíase disseminada.

A neutropenia também promove infecções recorrentes pelo vírus do herpes. O risco de infecção está correlacionado com a duração e profundidade da neutropenia:

- <500 mm⁻³, risco multiplicado por 2,5
- <100 mm⁻³, risco multiplicado por 10

O aloenxerto expõe a grandes complicações infecciosas e imunológicas: 3 fases sucedem-se.

Fase 1: Aplasia Medular: relacionada com a neutropenia profunda (<100PMN) e prolongada (20 dias). O risco infeccioso é principalmente bacteriano, fúngico ou mesmo herpético e pode estar correlacionado com o uso profilático ou sistémico de antibióticos. Além disso, as manifestações infecciosas respiratórias podem ser agravadas pela hemorragia intra-alveolar, promovida pela trombocitopenia.

Fase 2: imunodepressão tipo celular (2 a 4-6 meses). Ligado à expressão da doença do enxerto contra o hospedeiro; infeções bacterianas e virais (citomegalovírus).

Fase 3: Imunodepressão a longo prazo, que causa infeções oportunistas, como o vírus varicela zoster. Durante este período, pode haver asplenia funcional, devido à irradiação.

Infeções bacterianas: bactérias gram + e gram -

Sinais clínicos: febre, septicemia, celulite perineal e, mais raramente, periodontite e mucosite severa.

Infeções fúngicas: candida albicans e aspergillus

Sinais clínicos: microabscessos hepatoesplênicos múltiplos, mucosite grave (Dunyah, 2007)

Infeções Virais: Herpes Simplex: Vírus Varicela Vírus HSV 1 e 2 / Cistos Citomegalovírus Vírus Epstein-Barr

Sinais clínicos:

- Herpes simplex:

> infeção primária:

- assintomática em 90% dos casos
- Localização: mucosa móvel e não móvel e mucosa inflamatória edematosa, hemorrágica

- Pequenas ulcerações superficiais cobertas com uma película fibrinosa amarela
- Adenopatias angulomaxilares bilaterais
- A disfagia
- Febre

> Infecção recorrente:

Localização: lábios, palato, gengiva ligada e pequenas vesículas agrupadas num buquê, sensação de queimadura, formigueiro

- Vírus varicela zoster: vesículas agrupadas transformando-se em úlceras unilaterais com sintomas de dor, cefaleia e febre.
- Citomegalovírus: assintomático em 90% dos casos localizado na gengiva ou na língua com sintomas de ulcerações dolorosas, febre e cefaleia.
- Vírus Epstein-Barr: leucoplasia pilosa oral que é assintomático em 90% dos casos.

2.2 COMPLICAÇÕES TARDIAS

2.2.1 OSTEORADIONECROSE

A osteoradionecrose é uma necrose óssea secundária às radiações ionizantes utilizadas para fins terapêuticos (tumores do sistema nervoso, linfoma, ...) quando as radiações irradiam a cavidade oral e/ou a orofaringe. Isso resulta em uma alteração das habilidades de defesa e cura do tecido ósseo mandibular ou maxilar. Afeta mais frequentemente o osso mandibular (devido à fraca rede vascular) (Raoul, Maes, Pasquier, Nicola, Ferri, 2005).

A expressão clínica é variável dependendo dos pacientes, mas a dor geralmente está presente e, portanto, as exposições ósseas, fístulas, e fraturas patológicas podem ser vistas durante a evolução. Os sinais radiológicos não aparecem imediatamente. De facto, é necessário obter uma taxa significativa de desmineralização (30 a 50%) para observar esses sinais radiológicos.

No nível maxilar, as consequências funcionais e estéticas são geralmente menos graves. A osteorradionecrose maxilar é geralmente menos extensa e pode resultar em comunicação oral ou buco-sinusal.

Ao nível da mandíbula, a osteoradionecrose desenvolve-se preferencialmente ao nível da região angular e do ramo horizontal (Gallegos-Hernández, 2016).

Segundo Marx, existem dois tipos principais de osteorradionecrose: o tipo precoce (1 a 2 anos) após trauma cirúrgico, ou espontâneo em relação a uma alta dose de irradiação, e o tardio (após 3 anos) após traumatismo endovival (avulsão, prótese, biópsia, vestibuloplastia) em tecidos enfraquecidos por radiação ionizante e apresentando hipovascularização significativa (Thariat et al., 2010).

É 65% devido a trauma (osteoradionecrose secundária) e 35% espontânea (osteoradionecrose primária). Pode ocorrer poucos meses após a irradiação (de três a seis meses) ou após vários anos.

Esta zona de osso irradiado e desvitalizado é caracterizada por: (Raoul et al, 2005)

- 3H: hipocelularidade, hipovascularização, hipoxia. Os "3Hs" resultam numa falha das capacidades metabólicas do tecido irradiado e uma diminuição significativa nas suas capacidades de cura e reparação.
- 2I: infecção e isquemia. A infecção está presente no osso exposto.

Osteoradionecrose é favorecida por: (Rokhssi, Rokhssi, Sikkou, Merzouk, Bentahar, 2012)

- Quando o tumor primário está localizado na língua ou no assoalho da boca, o risco de osteorradionecrose mandibular é maior.
- O trauma cirúrgico no tratamento do tumor primário induz a degeneração e deteriora a vascularização da mandíbula e dos tecidos moles adjacentes.
- Início da radioterapia antes do final da cicatrização alveolar
- Má higiene bucal com a presença de dentes dilapidados ou cariados.

- Uma dose de radioterapia superior a 65 Gy e um grande volume de irradiação.
- Hipofracção (utilização de dose por sessão superior a 2 Gy) aumenta significativamente o risco de osteorradionecrose
- Trauma secundário à radioterapia, como a extração dentária.
- Hiposialia

Gestão da osteoradionecrose: (Raoul et al, 2005)

O tratamento preventivo da osteoradionecrose é imperativo. Todo o paciente que se submeteu a radioterapia cervicofacial deve ser submetido a uma rigorosa monitorização e acompanhamento no contexto da osteoradionecrose.

A prevenção dentária é essencial antes da irradiação para osteonecrose, que geralmente é desencadeada por trauma ou infecção dentária.

A profilaxia dentária deve incluir:

- O tratamento de focos infecciosos latentes ou patentes (cistos, granulomas, bolsas periodontais, dentes móveis, cárie);
- Destartarização completa com cuidado de cárie superficial;
- A tomada de impressões dentárias para a realização da calha de fluoretação.

No final da radioterapia, o paciente deve usar goteiras com flúor durante o resto da sua vida, afim de preservar os seus órgãos dentários.

Fisiopatologia: (Fermé et al., 2017)

A mandíbula é mais afetada que a maxila devido a várias características. A mandíbula tem um osso mais compacto do que esponjoso, com córtex alveolar espesso. Acima de tudo, a sua vascularização é pouco anastomosada, o que dá origem a hipóxia e hipovascularização devido à diminuição do potencial vascular pela radiação ionizante. A artéria alveolar inferior não pode mais vascularizar o ramo ascendente e o centro da mandíbula. Como resultado, osteoblastos e osteoclastos não podem mais desempenhar o seu papel de remodelação óssea. O osso é descalcificado e necrótico.

Os sinais clínicos: (Fermé et al., 2017)

Inicialmente, os sinais são radiológicos: a densidade do osso aumenta, o periósteo é mais espesso e algumas áreas hipodensas aparecem. Essas áreas irão evoluir como flocos com partes hiperdensas e margens confusas. A dor instala-se lentamente. Esses sinais refletem a osteólise entre 30 e 50%. Num segundo momento, aparecem fraturas e infecções orais bacterianas (*Actinomyces*), fúngicas (*Candida*), virais (HSV1), trismus, fistulas e dificuldade para mastigar.

Grau 0: nenhum

Grau 1: densidade óssea reduzida, assintomática

Grau 2: dor ou sensibilidade moderada, esclerose óssea irregular

Grau 3: dor intensa, esqueleto ósseo denso

Grau 4: necrose, fratura espontânea

Grau 5: mortes diretamente relacionadas às complicações radiológicas ósseas

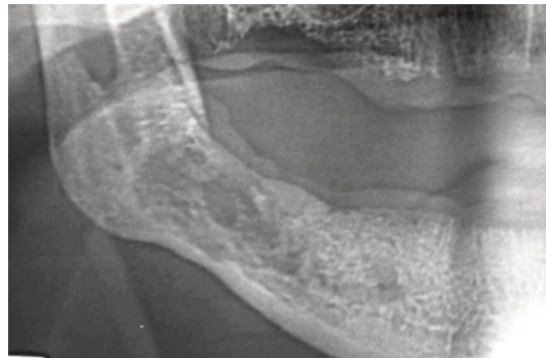


Figura 6- Raio-x de uma osteoradionecrose da mandíbula adaptado de (Ostéonécrose aseptique de la mandibule et biphosphonate. Un cas et revue de la physiopathologie. Guillaume B, 2008)



Figura 7- Osteoradionecrose da mandíbula adaptado de (Ostéoradionécrose aseptique de la mandibule et biphosphonate. Un cas et revue de la physiopathologie. Guillaume B, 2008)

2.2.2 TRISMUS

A constrição temporária das arcadas dentárias pode aparecer após alguns meses de tratamento radioterápico. A radiação causa esclerose dos músculos mastigatórios e fibrose dos tecidos de revestimento.

Outros sinais estão associados como:

- Dor muscular nas inserções dos músculos mastigatórios
- Dor cutânea no lábio e no mento e em regiões orbitais
- Disfagia
- Linfadenopatia cervical

Um trismus é qualificado como leve com uma limitação da abertura da boca a 20 mm, moderado entre 10 e 20 mm e apertado para uma abertura inferior a 10 mm (abertura normal: 47 mais ou menos 7 mm) (Astradsson et al., 2018).

2.2.3 COMPLICAÇÕES DA MORFOGENESE DENTÁRIA

Dependendo da idade do paciente e dos métodos de administração da radioterapia e quimioterapia, as conseqüências sobre os germes dos dentes permanentes são mais ou menos graves. Um paciente com menos de 5 anos de idade com radioterapia de cabeça e pescoço tem maior probabilidade de desenvolver deformidades dentárias (Neil et al., 2015).

Os ameloblastos e os odontoblastos estão danificados, o que tem as seguintes consequências: (Valéra, Noirrit-Esclassan, Pasquet, Vaysse, 2015)

- Hipomineralização e hipomaturação do esmalte.
- Microdontia.
- Agenesia
- Displasia do esmalte e/ou dentina.
- Paragem do crescimento das raízes.
- Fechamento apical prematuro.
- Problemas de crescimento da mandíbula (radiação ionizante).

Estas malformações devem ser consideradas durante um tratamento ortodôntico.



Figura 8- Hipomineralização do esmalte adaptado de (étude Opinion Way/Signal, mai 2011)



Figura 9- Alteração de cor, dentinogênese imperfeitas adaptado de (Seabra. M et al., 2010)

2.2.4 A REAÇÃO DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO: GVHD (GRAFT VERSUS HOST DISEASE)

A reação do enxerto contra o hospedeiro é uma complicação imunológica aguda ou crónica do transplante alogénico de células-tronco hematopoiéticas. Causa morbidade e mortalidade pós-transplante. O reconhecimento dos antígenos do receptor pelos linfócitos T das células-tronco enxertadas resulta na destruição das células tumorais, bem como reações imunológicas deletérias em certos órgãos-alvo do hospedeiro. A GVHD ocorre em 90 a 95% dos casos no primeiro ano após o transplante e afeta de 25 a 75% dos pacientes com enxertos originários dos irmãos. Em média, a incidência de GVHD é de 30 a 50% (Haimes et al., 2019).

A heterogeneidade das manifestações clínicas pode ser explicada por uma modulação do fenótipo por vários fatores:

- Fatores intrínsecos: a alta idade do paciente e o estágio de malignidades hematológicas.
- Fatores extrínsecos: tipo de enxerto (um enxerto de sangue placentário causa menos GVHD) e histocompatibilidade entre dador e receptor.

Os sintomas são: (Beylot-Barry et al., 2010)

- Envolvimento da pele (Eritema)
- Envolvimento gastrointestinal (diarreia)
- Lesão hepática (colestase)
- Lesão ocular (seca e irritação)
- Lesão oral (disgueusia, dor, hiposialia, ulcerações)



Figura 10- Pápulas eritematosas arroxeadas adaptado de (Beylot-Barry & Milpied, 2010)

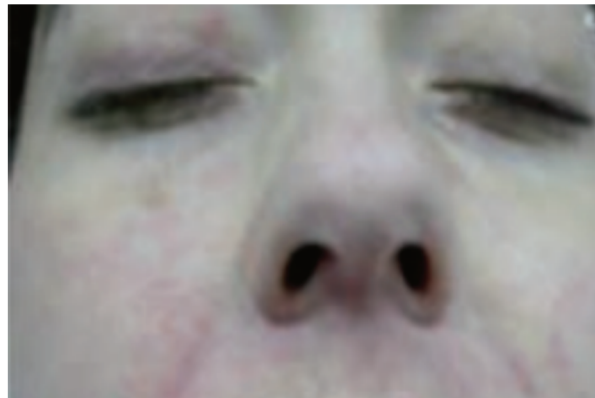


Figura 11- Lesão periorbital que sugere dermatomiosite adaptado de (Beylot-Barry & Milpied, 2010)

Fisiopatologia:

Para que ocorra a reação do enxerto contra o hospedeiro, três princípios devem ser respeitados: (Lee, 2017)

- O enxerto deve ter células imunocompetentes.
- O hospedeiro deve ter antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) reconhecidos como estranhos pelas células doadoras.
- O hospedeiro deve ser suficientemente imunocomprometido para não rejeitar as células da imunidade adaptativa e inata do dador.

GVHD pode ser aguda ou crónica. A fase aguda precoce manifesta-se antes do 100º dia após o transplante, enquanto a fase tardia é estabelecida após esses 100 dias. Este último é descrito como: (Lee, 2017)

- Persistente: se é a continuidade da fase aguda precoce.
- Recorrente: reaparecimento dos sintomas da fase aguda precoce após a cicatrização.
- De novo: se a fase aguda precoce estava ausente. Em 30% dos casos, a GVHD crónica não é precedida pela fase aguda. O seu diagnóstico é feito cerca de um ano após a interrupção do tratamento. A doença aguda do enxerto contra o hospedeiro é o resultado da produção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto a fase crónica é uma doença auto-imune.

3. O PAPEL DO MÉDICO DENTISTA DURANTE UM TRATAMENTO ONCOLÓGICO

3.1 GESTÃO NA QUIMIOTERAPIA

3.1.1 GESTÃO ANTES DA QUIMIOTERAPIA

3.1.1.1 AVALIAÇÃO ORAL PARA A ELIMINAÇÃO DE FOCOS INFECIOSOS

O objetivo da avaliação oral é procurar focos infecciosos dentários e/ou periodontais para reduzir a ocorrência de efeitos colaterais da quimioterapia, como infeções oportunistas, hemorragias espontâneas e dor. Além disso, um foco oral pode ser a fonte de septicémia em pacientes imunocomprometidos, se não for tratado (Da Silva et al., 2010).

Se a quimioterapia começar menos de 15 dias após o paciente visitar o dentista e os cuidados forem necessários, uma decisão colegiada com o oncologista será feita com base no estágio do tumor, tamanho, grau de aplasia do tratamento e o estágio nutricional do paciente. A quimioterapia será adiada ou, em contrapartida, será feita antes dos tratamentos orais. Na última situação, restaurações temporárias serão colocadas. Os focos infecciosos podem ser tratados sob anestesia geral (especialmente em crianças pequenas) ou por outras técnicas de sedação (MEOPA, midazolam) para crianças ansiosas e/ou dependendo do número de dentes a serem extraídos ou tratados.

O exame clínico aprofundado dos tecidos moles e duros será completado por um exame radiológico (ortopantomografia, raio-x retro alveolar) para definir o grau de envolvimento da cavidade oral.

Durante a avaliação, o médico dentista deve informar os pais sobre os efeitos colaterais da quimioterapia ao nível oral, precoce (mucosite, infecções oportunistas, hipertrofia gengival, disgeusia, náusea, dor) e tardia (complicações morfológicas dentárias) (Bonnot & Pillon, 2013).

Aparelhos ortodônticos e mantenedores de espaço devem ser removidos se a criança tiver pouca higiene, pois são fatores de retenção da placa (desenvolvimento de mucosite e infecções oportunistas) (Da Silva et al., 2010 ; Da Fonseca, 2004).

Numa criança com boa higiene oral, o ortodontista deve, no entanto, respeitar algumas regras para o acompanhamento do tratamento: (Da Fonseca, 2004)

- O risco de resorção do canal deve ser baixo.
- As forças aplicadas devem ser leves.
- O tratamento deve ser encurtado.
- O tratamento escolhido é o mais simples possível.
- A mandíbula não deve ser tratada.

Manejo antes da quimioterapia, radioterapia e transplante de células-tronco hematopoiéticas:

- Exame clínico e radiológico para definir o grau de envolvimento da cavidade oral
- Eliminação de focos infecciosos
- Conselhos sobre alimentação e higiene oral
- Prevenção da mucosite
- Informação sobre complicações secundárias ao tratamento

Na presença de focos infecciosos: (Bonnot & Pillon, 2013)

- Análises de sangue (exceto em radioterapia)
- Destartarização
- Extrações

- Tratamento de lesões cariosas
- Tratamentos endodônticos
- Lesões traumáticas

Se não houver foco infeccioso: (Bonnot & Pillon, 2013)

- Destartarização
- Eliminação de lesões traumáticas

3.1.1.2 HIGIENE ORAL E RESTRIÇÕES ALIMENTARES

Uma boa higiene oral é essencial para prevenir o aparecimento da mucite.

Se o paciente tem a sua boca saudável, vai modificar a sua dieta para evitar ter uma boca seca com bebidas frias e com gás, águas gelificadas se há perturbações para engolir, frutas, sorvetes e doces sem açúcar.

Pelo contrário, se tem má higiene oral, deve fazer estimulação da produção da saliva (cubos de gelo, goma de mascar sem açúcar, bastões de glicerina neutros, pomadas artificiais, entre outros), usar lubrificantes nos lábios (vaselina, manteiga de coco) e bochechos bucais com bicarbonato de sódio a 1,4% (Cheng, Chang, Yuen, 2004).

Colutórios antifúngicos ou antissépticos não são recomendados, somente aqueles com 1,4% de bicarbonato. O objetivo é limitar o secar da boca e eliminar focos infecciosos. A profilaxia depende do estado oral inicial (Bensadoun, Durand, Di Palma, Scotté, Mayeur, 2011).

O laser de baixa energia e a crioterapia podem ser usados mesmo que não haja recomendações no momento. O laser usa radiação vermelha e/ou infravermelha que causa um fenómeno chamado fotoestimulação ou fotorreação bioquímica. O efeito é analgésico e anti-inflamatório e irá melhorar a capacidade de reparar tecidos danificados (através da estimulação de fibroblastos, queratócitos e produção de fatores de crescimento e ATP). O tratamento é realizado a cada 2 dias, dependendo do grau de mucosite (Caillot & Denis, 2012).

A crioterapia é uma técnica que causa vasoconstrição oral local que reduzirá a quantidade de citotoxinas nas células orais e, portanto, reduzirá a inflamação oral. Cubos de gelo são colocados na boca do paciente 5 minutos antes de iniciar a quimioterapia e mantidos por 45-50 minutos durante o tratamento (Caillot & Denis, 2012).

3.1.2 GESTÃO DURANTE A QUIMIOTERAPIA

3.1.2.1 MONITORIZAÇÃO ORAL DURANTE A QUIMIOTERAPIA

A monitorização oral a cada 3 a 4 meses é essencial durante os tratamentos dos câncros. Durante a quimioterapia, a escovagem torna-se mais complexa devido ao aparecimento de complicações secundárias aos tratamentos. Portanto, recomenda-se usar compressas ou bastões com esponjas embebidas em solução salina ou bicarbonato de sódio ou clorexidina. Um tipo de anestésico de contato com xilocaína pode estar associado (Vigarios, 2018).

3.1.2.2 OS TRATAMENTOS ODONTOLÓGICOS INVASIVOS DURANTE A FASE APLÁSICA

Durante a quimioterapia, o paciente está na fase aplásica de 4-7 dias após o início do tratamento até 14-21 dias depois desta. Durante esta fase, qualquer tratamento dentário invasivo é estritamente proibido devido ao risco de hemorragia (trombocitopenia) e infecciosa (neutropenia) muito importante. No entanto, as extrações de emergência podem ser realizadas com a concordância do oncologista de acordo com a avaliação hematológica (Vigarios, 2018 ; Bonnot & Pillon, 2013).

Embora as recomendações variem, sugere-se que a antibioticoterapia profilática seja prescrita na presença de contagem de neutrófilos de 1000 / mm³ a 2000 / mm³. Se a contagem for inferior a 1000 / mm³, recomenda-se adiar tratamentos de higiene oral, dentários ou não urgentes (Aquilina-Arnold et al., 2008).

A intervenção será adiada se o oncologista estimar que a avaliação hematológica é insuficiente (pelo número de plaquetas ou PNN). A terapia antibiótica é então colocada em prática. Em todos os casos, durante uma extração de emergência, a antibioticoprofilaxia e a antibioticoterapia são prescritas, suturas seladas devem ser realizadas e o paciente deve ser monitorado até a cicatrização (Vigarios, 2018).

3.1.2.2.1 TRATAMENTOS DAS MUCOSITES

Uma boa observação da higiene oral é essencial com elixires orais regulares. Quando mucosites aparecem, elas necessitam a associação de vários meios, por vezes, em combinação: (Vigarios, 2018 ; Collangettes, Berger, Jadaud, Tequi, 2014)

- Anti-séptico bucal de vários dias com uma solução de 1,4% de bicarbonato de sódio, sem a adição de outro produto;
- Aplicação de um corticosteroide tópico (clobetasol);
- Enxilar bucal com corticosteroide (prednisolona);
- Tomar analgésicos sistêmicos;
- Sessões de fotobiomodulação (terapia a laser de baixo nível) para mucosite grau 1 a 2;
- Bochechos à base de morfina a 0,2%;

3.1.2.2.2 TRATAMENTOS DAS INFECÇÕES FÚNGICAS

Para a candidíase oral, o tratamento de escolha é a terapia antifúngica tópica: suspensão oral (Anfotericina B - Nistatina), comprimido gengival mucoadesivo ou gel oral (Miconazol). Para candidíase disseminada ou grave ou sem melhora com o tratamento tópico em 8 dias, a terapia sistêmica está disponível como cápsula ou suspensão injetável (fluconazol) (Kempf, Scotté, Krakowski, 2011).



Figura 12- Mucosite oral generalizada em doente com leucemia mielóide aguda adaptado de (Wong, 2014)

A citologia não é recomendada a menos que não haja melhoria após 8 dias de tratamento com Nistatina.

Algumas recomendações devem ser dadas aos pacientes para tratamentos tópicos: (Kempf et al., 2011)

- As suspensões orais devem ser colocadas em contato com a cavidade bucal por pelo menos 2 a 3 minutos.
- Não fazer bochechos com base em bicarbonato de sódio imediatamente após o uso de antifúngicos.
- A aspergilose estará a cargo do pneumologista ou pelo oncologista.

3.1.2.2.3 TRATAMENTOS DAS INFEÇÕES VIRAIS

A infecção viral mais comum é o Herpes Simplex. É tratado topicamente ou sistemicamente, dependendo do tipo de infecção: infecção primária ou recorrente. Para o vírus varicela zoster, a terapia antiviral pode ser usada para ulcerações importantes. Na maioria dos casos, as infecções pelo vírus Epstein-Barr (leucoplasia pilosa oral) e pelo citomegalovírus cicatrizam espontaneamente. Se persistirem após vários dias, é dado um tratamento antiviral do tipo aciclovir (para o vírus Epstein-Barr) e do tipo ganciclovir (para o citomegalovírus) (Bonnot & Pillon, 2013).

2.3.1.2.2.4 HIPERTROFIA GENGIVAL

A quimioterapia causa trombocitopenia central, com hipertrofia gengival oral resultando em gengivorragia, petéquias e hematomas (Muller, Blaise, Vey, 2018).

O suporte é feito por várias etapas: (Boschin et al., 2004).

- Motivação para a higiene do paciente: devido às gengivorragias a escovagem torna-se dolorosa. É por isso que soluções de lidocaína e adrenalina através de compressas e bastões são mais aconselháveis. Bochechos com base em ácido tranexâmico usado 2 a 3 vezes ao dia após a escovagem são recomendados.
- Eliminação do biofilme subgengival em pacientes com higiene precária e quando a dor não é muito intensa: irrigação à base de clorexidina à superfície e subgengival.
- Eliminação de fatores locais agravantes, como lesões traumáticas no nível gengival (restaurações debordantes ou mal-ajeitadas).
- Transfusão de plaquetas pelo oncologista para reduzir as hemorragias espontâneas e o aparecimento de petéquias e contusões.

3.1.2.2.5 ALTERAÇÕES NAS GLÂNDULAS SALIVARES

A saliva parótida representa 20% da saliva total secretada de maneira não estimulada, precedida pelas glândulas submandibulares (65%), glândulas salivares secundárias posteriores (10%) e glândulas sublinguais (5%).

A hiposialia pode ser encontrada durante um tratamento de quimioterapia ou radioterapia superior a 25-30 Gy para pelo menos um dos parótidos e 39 Gy para a glândula submandibular. Os iões entram nas glândulas e agem sobre os fosfolípidos presentes na membrana citoplasmática com uma alteração na transdução de sinal intracelular. Assim, os recetores que causam a libertação da saliva não são ativados. A partir do 10º dia após o início do tratamento, aparece uma hiposialia. Torna-se cada vez mais acentuada e transforma-se em asialia e depois em xerostomia, à medida que os dutos salivares são dilatados com detritos salivares e infiltrados das células inflamatórias (Ortholan, Benezery, Bensadoun, 2010).

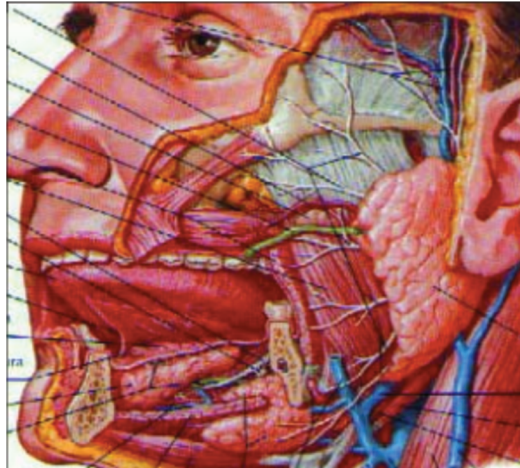


Figura 13- As glândulas salivares principais adaptado de (Anatômico. R, 2002)

O manejo multidisciplinar da hiposialia ou xerostomia é feito de acordo com o grau de gravidade da doença.

Na prevenção, uma educação terapêutica é feita para informar os pacientes sobre os riscos que eles podem ter com essa hiposialia (cárie, desmineralização do esmalte, sensibilidade dentária, candidíase, doenças periodontais) e conselhos de higiene e dietética. São feitas instruções de higiene bucal com controle de placa e aconselhamento de dieta. Podem ser usados colutórios com clorexidina e flúor, substitutos tópicos da saliva: gomas de mascar sem açúcar; humidificadores; pilocarpina para as terapias sistêmicas (Fávaro, Ferreira, Martins, 2006).

Além disso, a fluoroprofilaxia é estabelecida com:

- Hiposialias moderadas: um gel de flúor de alta dose usado como creme dental ou em calhas (pelo menos 13.500 ppm).
- Hiposialias graves: a colocação de vernizes fluoretados a cada 6 meses (5% de fluoreto de sódio, 22.600 ppm).

Para os tratamentos curativos, o grau de concentração de saliva é aumentado através do uso de substitutos salivares (gel de boca seca GC ou GUM Hydral em bochechos, gel umectante ou spray umectante) e sialologos como Sulfarlem cuja dosagem para uma criança é de:

- Para uma criança dos 6 aos 10 anos: 2 comprimidos por dia.
- Para uma criança dos 10 aos 15 anos: 3 comprimidos por dia. Os comprimidos são tomados meia hora antes das refeições.

Estimulantes salivares (cubos de gelo, goma de mascar sem açúcares, bastões de glicerina neutros, entre outros) ou lubrificantes salivares como o gel de parafina são prescritos para hipossaliva leve a moderada. Eles ajudam a:

- Diminuir o desconforto devido a boca seca, limitando a fricção da língua na mucosa oral e nos dentes.
- Manter a hidratação oral.

3.1.2.2.6 ALTERAÇÃO DOS CORPÚSCULOS GUSTATIVOS

Essa alteração é transitória e atualmente não há tratamento específico para esse sintoma. Na maioria dos casos, o paciente recupera ao interromper o tratamento quimioterápico. Um caminho está a voltar-se para tratamentos mio-supressivos (Thouvenin-Doulet, Fayoux, Broucqsaault, Bernier-Chastagner, 2015).

3.1.2.2.7 NÁUSEAS E VÓMITOS

As náuseas e os vômitos são induzidos pelo oncologista de acordo com seu caráter agudo, tardio ou antecipado.

O dentista deve explicar aos pais e/ou crianças que é essencial bochechar com água ou uma solução leve após cada fase do vômito para permitir a limpeza da cavidade bucal e assim evitar a desmineralização da cavidade bucal e a irritação do esmalte e dos tecidos moles causada pelo refluxo ácido (Slimane, Perez, Ruffié, Di Palma, 2004).

3.1.2.2.8 A DOR

O tratamento sintomático será prescrito dependendo da intensidade da dor. Medicamentos adjuvantes anti-inflamatórios (AINEs, corticosteróides) são prescritos para cada nível de dor se o paciente tiver inflamação grave e/ou metástases ósseas. Os efeitos colaterais adversos graves (náuseas, vômitos, prurido, desconforto respiratório, entre outros), bem como a dor dentária, devem indicar para nós uma falha do tratamento sistêmico da dor. A consulta colaborativa com o oncologista deve ser feita para adaptar o tratamento mais orientado para a analgesia intratecal. As moléculas ativas são: morfina, ropivacaína / bupivacaína e ziconotida (Orbach, Schmitt, Sakiroglu, Boutard, 2007).

3.1.3 GESTÃO APÓS A QUIMIOTERAPIA

As visitas de controle são realizadas a cada 3 a 6 meses até o final do crescimento da criança. O objetivo desta manutenção é: (Bonnot & Pillon, 2013)

- Controlar a observância de tratamentos profiláticos, como o ensino de higiene bucal, a fluoroprofilaxia e o respeito ao aconselhamento dietético.
- Realizar uma destartarização.
- Fazer um exame clínico para detectar novas lesões cáries (muito frequentes em crianças que tiveram uma malignidade hematológica).
- Detetar recorrências da doença ou cancro secundário, como carcinoma de células escamosas (dor dentária em ambos os casos).

A quimioterapia tem consequências no longo prazo na cavidade oral. A desmineralização do esmalte (por causa da náusea e hiposialia) é uma das principais consequências desse tratamento. Além disso, se ocorreu durante a fase de odontogênese, aparecem malformações dentárias (agenesia, anomalia de formação das raízes e coroas (hipoplasia; microdontia), colorações, entre outros).

O tipo de anormalidade depende do estágio de formação dos dentes no momento do diagnóstico. Essas anomalias causam problemas estéticos, funcionais e oclusais.

Após remissão completa e maturação dentária, estão previstos tratamentos para contrariar estas anomalias: (Boyer, Robert, Gandemer, Bonnaure-Mallet, 2016)

- Tratamento ortodôntico
- Restaurações estéticas
- Próteses

3.2 GESTÃO NA RADIOTERAPIA

3.2.1 GESTÃO ANTES DA RADIOTERAPIA

3.2.1.1 AVALIAÇÃO ORAL PARA A ELIMINAÇÃO DE FOCOS INFECCIOSOS

Boas práticas antes da radioterapia têm em conta parâmetros conhecidos, como estado dentário, campos e dose de radiação, e parâmetros como a colaboração do paciente e seus cofatores psicológicos e sociais. Os objetivos são a prevenção de complicações e a preservação da qualidade de vida do paciente.

O objetivo é eliminar focos infecciosos orais a fim de reduzir a ocorrência de efeitos precoces (mucosite, hiposialia, disgeusia, náusea, dor) e tardios (osteorradição necrose, trismus). Ao contrário da quimioterapia, um hemograma é feito quando a radioterapia é complementar à quimioterapia no tratamento da leucemia. Em relação às extrações dentárias, não há prazos a respeitar entre o início do tratamento e as extrações, exceto quando a dose de irradiação é superior a 35 Gy (Santos et al., 2010).

No entanto, é melhor iniciar cuidados invasivos precocemente, ou seja, 3 semanas antes, para permitir uma melhor cicatrização da mucosa bucal.

Recomendações de como lidar com a mucosite foram estabelecidas. Fluoroprofilaxia cinco minutos por dia para toda a vida reduz o risco de complicações após a irradiação convencional. O flúor reforça a resistência do esmalte aos ataques ácidos devido à hiposialia. A escovagem com pasta de flúor (Fluodontyl 1350®) é para crianças, cuidados odontológicos e pacientes com náusea.

Uma consulta odontológica é necessária de três a seis meses nos dois anos seguintes no fim da irradiação, depois uma a duas por ano (Thariat et al., 2010).

3.2.1.2 HIPOSIALIA

O paciente pode fazer estimulação com substâncias ácidas ou amargas ou gomas de mascar sem açúcar, estimulando também o sabor e a mastigação. Substitutos de saliva (saliva secundária) como Aequasyl® / artisial, saliva contendo carboximetilcelulose ou mucina e xantangum ou BioXtra® gel são usados (Thariat et al., 2010).

3.2.1.3 EXTRAÇÃO PREVENTIVA

Chang et al. relataram 24% de osteorradionecrose no caso de extrações após a irradiação, em comparação com 11% na ausência de extrações após irradiação e 14% em pacientes inicialmente desdentados. Os autores lembraram o tempo de cicatrização necessário de três semanas entre extrações e irradiação (Thariat et al., 2010).

3.2.1.4 PREVENÇÃO DA OSTEORADIONECROSE

Uma oxigenoterapia hiperbárica preventiva pode ser feita após extrações realizadas na sequência da irradiação quando a mandíbula recebeu mais de 50 Gy (Thariat et al., 2010).

3.2.2 GESTÃO DURANTE O TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA

Avaliação oral cada 3-4 meses: (Thariat et al., 2010)

- Fazer um ponto sobre a higiene bucal
- Revisão do aconselhamento alimentar
- Procurar novos focos infecciosos

A antibioticoterapia sistemática pode ser recomendada antes da cirurgia em osso de suporte irradiado (Augmentin® 2 g por peso inicial dois dias antes do procedimento e continuando por 10 dias depois para a maxila e 15 dias ou mais para a mandíbula) (grau B ou C).

Os anti-inflamatórios podem ser usados sob antibioticoterapia durante ataques inflamatórios. No caso da exposição bucal oral, são utilizados colutórios anti-sépticos. Analgésicos são muitas vezes essenciais e a prescrição de opiáceos é possível.

Tratamentos que lutam contra a fibrose e reabsorção óssea podem ser prescritos (vitamina E, pentoxifilina, clodronato) para atendimento odontológico em risco. Evidentemente, o monitoramento próximo é necessário até à cura (Thariat et al., 2010)

3.2.3 GESTÃO APÓS O TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA

3.2.3.1 CUIDADOS DENTÁRIOS BUCAIS

As visitas de verificação são feitas a cada 3-6 meses durante 2 anos e todos os anos para irradiação de mais de 30 Gy, para verificar a higiene bucal e o respetivo aconselhamento dietético.

Devem ser tomadas precauções para os cuidados orais dependendo da dose administrada e do campo de irradiação. Além disso, Chang et al demonstraram que, durante uma extração pós-tratamento, há uma chance de 24% de desenvolver osteorradionecrose, enquanto que esta porcentagem diminui em 11% se foi realizada antes.

Quanto à quimioterapia, a radioterapia causa complicações morfológicas dentárias, problemas de crescimento mandibular, bem como complicações ósseas (osteorradionecrose) e musculares (trismus) (Thariat et al., 2010).

3.2.3.1.1 OSTEORADIONECROSE

A osteoradionecrose é gerada por vários meios: (Thariat et al., 2010)

- Na prevenção: fluoroprofilaxia. A técnica de escolha é baseada em goteiras fluoretadas com Fluocaril 2000® ou Fluodontyl 1350® fluorados. Essas goteiras devem ser usadas diariamente por 5 minutos. Cremes dentais altamente fluoretados podem ser prescritos. No entanto, ter cuidado avaliando a taxa de flúor ingerida pela criança no cotidiano para evitar fluorose.

Um estudo mostrou que $\frac{3}{4}$ dos pacientes pararam o tratamento após 6 meses. Por isso, é importante fazer lembretes durante os exames odontológicos.

- Com analgésicos de grau 3
- No tratamento curativo: eliminação do tecido necrótico para encontrar um osso vascularizado.
- No tratamento médico de fibrose e reabsorção óssea: Vitamina E, drogas bifosfonadas.
- Com oxigenoterapia: atualmente não há consenso em relação a esta terapia. Tem a propriedade de ser bactericida, bacteriostática, angiogênica e permite a multiplicação de fibroblastos e a síntese de colágeno.

3.2.3.1.2 O TRISMUS

Entre os efeitos colaterais da radioterapia, o trismus (limitação da abertura da boca associada a dor) é uma das complicações mais frequentes da radioterapia na região da cabeça e pescoço, ocorrendo entre 5% e 38% dos pacientes. A reabilitação maxilofacial por um fisioterapeuta ou um especialista em ortopedia é necessária para o tratamento de complicações musculares. Essa reeducação pode ser auxiliada por outras terapias, como eletroterapia, ultrassom e termoterapia. O objetivo é restaurar a função normal das articulações e músculos e eliminar a dor.

Atualmente, existem inúmeros tratamentos para a resolução dessa disfunção pós-radioterapia; entre eles, a fotobiomodulação (PBM) com laser de baixa intensidade tem apresentado resultados satisfatórios, sendo uma alternativa contemporânea e eficaz para o tratamento do trismus pós-radioterapia. O Therabite ou o sistema Dynasplint são úteis e eficazes no tratamento do trismus (Astradsson et al., 2019 ; Bernal Rodriguez, Eduardo, Aranha, de Freitas, 2019).

3.3 GESTÃO NO TRATAMENTO DE ENXERTO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

3.3.1 GESTÃO ANTES O ENXERTO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Uma ortopantomografia da maxila e da mandíbula é indispensável no momento da primeira visita.

Os procedimentos de rotina pré-transplante da cavidade oral devem envolver basicamente a identificação e eliminação de focos ativos e potenciais infeções dentro do sistema estomatognático e a eliminação de fatores locais que podem provocar traumatismos, dor e sangramento.

Os pacientes devem ser instruídos sobre os métodos de prevenção dessas complicações e tratamentos. As práticas de higiene bucal devem sempre ser adaptadas às necessidades individuais dos pacientes e ao estado clínico. A instrução é dada tanto aos pacientes quanto à família ou aos médicos.

Dentes:

- Limpar os dentes: duas vezes por dia, após cada refeição, se possível
- Escova de dentes: macia ou média, manual ou elétrica, substituída uma vez por mês.
- Pasta de dentes: sem lauril sulfato. Se o paciente não tiver problemas com o sangramento da gengiva, pode usar fio dental, palitos dentários e irrigadores.

Mucosa:

- Lavar a boca: duas vezes ao dia com solução de clorexidina: 0,2% (10 ml) ou 0,12% (18 ml). O paciente pode diluir o líquido com água fervida (1: 1).

- Començar o bochecho pelo menos 7 dias antes do início da quimioterapia / radioterapia. Manter 1 hora de distância entre a irrigação com a solução de clorexidina e a escovagem dos dentes.
- usar agentes antifúngicos.
- comer, beber.

(Bogusławska-Kapała, Hałaburda, Rusyan, Gołąbek Strużycka, 2017)

3.3.2 GESTÃO DURANTE O ENXERTO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Cuidados orais dentais invasivos só podem ser realizados após o oncologista ter validado o relatório hematológico do paciente. O número de neutrófilos e plaquetas deve ser o mesmo que durante as extrações dentárias durante a fase aplástica durante a quimioterapia. Os tratamentos curativos dados para complicações precoces são os mesmos que durante um tratamento de quimioterapia.

Em relação à reação enxerto versus hospedeiro, é instituído um tratamento curativo direcionado ao tratamento odontológico.

Dentes:

- Limpar duas vezes por dia após cada refeição e antes da noite
- Usar a escova de dentes super macia, substituir uma vez por semana e pasta de dentes sem lauril sulfato. Inicialmente, bochechar com solução salina. Após a cicatrização das alterações da mucosa, é permitido bochechar com água. Usar fio dental uma vez por dia.

Mucosa:

- Lavar a boca com uma solução salina a cada 3 horas. Em caso de seca severa, usar substâncias adicionais como saliva artificial
- Evitar elixires bucais contendo álcool, ácido cítrico e glicerol
- Limpar a língua com uma escova de dentes macia ou gaze com soro fisiológico. O médico pode pedir para enxaguar a boca com agentes antifúngicos
- Não comer, beber, lavar os dentes ou usar outros remédios médicos por pelo menos uma hora após a aplicação.

Outras recomendações: (Bogusławska-Kapała et al., 2017)

- Mastigar suavemente os alimentos
- Limpar a boca depois de vomitar
- Evitar comportamentos anormais (por exemplo, morder a mucosa oral com os dentes)
- Evitar café, tabaco, bebidas açucaradas (refrigerantes, sucos, chá) e alimentos doces
- Usar pomadas como vaselina, alantoína ou vitamina A

3.3.3 GESTÃO APÓS O ENXERTO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Uma visita de acompanhamento é realizada a cada 4-6 meses e para os mesmos fins que durante a avaliação oral após o tratamento quimioterápico. Destartarização e raios-X são realizados. Ao contrário dos tratamentos de quimioterapia e radioterapia, não haverá sequelas a longo prazo na morfogênese dentária.

Dentes: (Bogusławska-Kapała et al., 2017)

- Limpeza dos dentes: pelo menos duas vezes por dia (após cada refeição e antes da noite é recomendado)
- Escova de dentes: macia ou média, manual ou elétrica, substituir uma vez por mês
- Pasta de dentes: sem lauril sulfato prescrita pelo dentista. Se você sofre de hipersensibilidade dentária, usar pasta de dentes dedicada a este problema.
- Acessórios adicionais: fio dentário com flúor, palitos dentários, escovillões interdentários.

São necessários métodos adicionais de proteção contra cárie em casa: (El Bousaadani et al., 2016)

- Bochechos com fluor sem álcool (pelo menos semanalmente) 2 a 3 minutos na boca e depois cuspir ou gel de Fluoreto de sódio (duas vezes por dia), não enxaguar.

- Não comer nem beber durante uma hora após a aplicação de flúor. Em caso de dúvida, pedir aconselhamentos ao médico dentista.
- Durante o primeiro ano após o transplante, recomenda-se a visita ao dentista a cada 3 meses ou mais, se necessário

Mucosa: (Bogusławska-Kapala et al., 2017)

- Estimular a secreção de saliva:
 - Gomas de mascar sem açúcar (por exemplo com xilitol),
 - Um pedaço de abacaxi fresco congelado. Não usar o abacaxi em caso de mucosite.
 - Humidificação do ar em casa.

4. O SUPORTE DA ALIMENTAÇÃO E DA HIGIENE ORAL NA DOENÇA

4.1 SUPORTE DA ALIMENTAÇÃO

Devido às complicações orais causadas pela quimioterapia, radioterapia ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (mucite, infecções secundárias, hipertrofia gengival, xerostomia, disgeusia, náuseas), a criança tem falta de apetite, dificuldade de mastigação e má assimilação de macro elementos (Colomb, 2001).

Essas dificuldades são acentuadas por distúrbios digestivos (diarreia, constipação) (Ferreira & Scarpa, 2008).

Esta falta de ingestão de nutrientes tem um impacto sobre: (Colomb, 2001)

- O crescimento da criança.
- O seu desenvolvimento neurológico e imunológico.
- Odontogênese.

Além disso, a energia do paciente é usada para combater infecções secundárias causadas pelo cancro, bem como por diferentes tratamentos. A fim de manter as necessidades de energia do corpo, é aconselhável fazer refeições com base em alimentos ricos em amido, carboidratos complexos e gordura (De las Peñas et al., 2019).

A ingestão de alimentos é de acordo com o desejo das crianças, mesmo que seja aconselhável manter hábitos alimentares com três refeições por dia: pequeno-almoço, almoço, jantar, com alguns lanches intervalados. O objetivo principal é evitar uma queda acentuada no peso. É preferível que a quimioterapia intervenha entre as curas e não durante, porque pode produzir uma repugnância de alimentos pela criança devido a vômitos e/ou náuseas causadas durante esse período (Ferreira & Scarpa, 2008).

4.1.1 GESTÃO NUTRICIONAL

A adaptação dos alimentos deve ser feita o mais breve possível, assim que é feito o anúncio da doença.

Este apoio é introduzido em diferentes etapas: (Colomb, 2001)

- Avaliação nutricional sistemática: realizada por um cuidador (médico, cirurgião dentista, nutricionista, etc.).

Ela avalia:

- O peso do paciente e o seu tamanho, o que permite traçar a curva de crescimento.
- O perímetro craniano (PC) e braquial (PB) para crianças menores de 4 anos anos.

A criança é desnutrida se tem: (Colomb, 2001)

- Perda de peso maior ou igual a 5%
- Relação peso / altura inferior a 90% do valor normal
- Se a idade for <2 anos: diminuição do teor de gordura em relação aos valores esperados com base em critérios antropométricos
- Hipoalbuminemia inferior a 32g / L

Conselhos dietéticos personalizados são fornecidos por um nutricionista durante todo o tratamento. Em geral, aconselhamento dietético personalizado incorpora várias consultas dietéticas. Em caso de prescrição de suplementos nutricionais orais, recomenda-se associar a esta receita um aconselhamento dietético personalizado.

Em radioterapia ou quimioradioterapia para fins curativos, o aconselhamento dietético personalizado permite uma melhoria do estado nutricional, a qualidade de vida e reduz as toxicidades secundárias ao tratamento.

Este conselho é fornecido durante todo o tratamento e adaptado de acordo com o hábitos alimentares originais. As consequências dos tratamentos em alimentos também são discutidas. Em cada consulta, uma avaliação nutricional é feita. As consultas são mais ou menos espaçadas de acordo com o tipo de cancro, os problemas de desnutrição ou sobrepeso da criança (por causa dos esteroides) e a vontade das famílias. O médico dentista deve explicar aos pais que eles devem seguir as recomendações dietéticas do nutricionista, bem como os que dizem respeito à higiene oral, mesmo que eles tendam a ser mais tolerantes com o filho. (Hébuterne, 2015).

4.1.2 DICAS PARA UMA PRÁTICA DESPORTIVA

No final do tratamento, muitos pacientes experimentam a síndrome de exaustão física e psicológica, acompanhada por extrema fadiga e um profundo sentimento de ansiedade. Por causa dessa fadiga, os pacientes com câncros são frequentemente aconselhados a não fazer esforços físicos desnecessários durante e após o tratamento.

No entanto, essa inatividade causa perda muscular e, portanto, pode acentuar a fadiga. A perda de massa muscular, bem como a falha do sistema cardiorrespiratório e musculoesquelético, reduzem a capacidade funcional de esforço, fazendo com que as atividades quotidianas também causem fadiga.

Juntamente com aconselhamento psicológico, social e relacional de qualidade, bem como aconselhamento dietético e de estilo de vida relevante, este programa de treino terá um efeito positivo na adequação dos pacientes com cancro que completaram o seu tratamento.

Andar a pé, jogging, natação, ciclismo são particularmente indicados. O sono regular tem uma influência positiva na recuperação pós-exercício e na capacidade de desempenho final. Deve ser levado em conta que depois de uma atividade física ou desporto, o corpo precisa de pelo menos 2 horas para se recuperar completamente (Ducassou, Genelini, Rochard, Pérel, 2016).

4.2 SUPORTE DA HIGIENE ORAL

4.2.1 ACONSELHAMENTO DIETÉTICO

Os pacientes devem evitar os alimentos perigosos que causam contaminação com patógenos do tipo: *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Aspergilose* ... que podem estar presentes na comida com o corte, manipulada várias vezes, permanece do dia anterior (De las Peñas et al., 2019).

Para prevenir a desnutrição, diferentes soluções são propostas sucessivamente: (Moursi, Fernandez, Daronch, Zee, Jones, 2010)

- Enriquecimento com lipídios, carboidratos complexos (manteiga, óleo, creme fresco).
- Complemento sem substituição oral (por exemplo, mucite oral de grau 3).
- Nutrição enteral via sonda nasogástrica (para uma nutrição enteral menos de 3 meses) ou uma gastrotomia (para nutrição enteral de mais de 3 meses ou com vômitos fortes) se há perda de peso maior que 20%.
 - Nutrição parenteral (via venosa).

4.2.2 A PERDA DE APETITE

- Favorecer refeições agradáveis, variadas e coloridas
- Dividir a dieta em 5 ou 6 doses em pequenos volumes de acordo com os seus desejos (3 refeições, mais um lanche às 10h, um lanche à tarde e um lanche à noite, se necessário)
- Enriquecer a dieta (queijo, manteiga, gema de ovo, presunto, leite em pó desnatado)
- Concentrar em alimentos energéticos (alimentos ricos em amido, frutas secas, etc,...)
- Usar suplementos dietéticos, se necessário

(Colomb, 2001)

4.2.3 PROBLEMAS DIGESTIVOS: NÁUSEA, VÓMITO

- Ventilar a sala antes de comer

- Tomar as refeições à distância das sessões de quimioterapia
- Evitar consumir alimentos com sabor forte (couve, queijos fermentados, etc.), alimentos de digestão difícil (alimentos fritos), pratos muito condimentados ou muito doces
- Dividir os alimentos em 5 ou 6 vezes
- Beber regularmente pequenos volumes de líquido e de preferência entre as refeições
- Privilegiar alimentos mornos ou frios e bebidas frias ou geladas

(Han-Markey, 2000)

4.2.4 OBSTIPAÇÃO

- Beber pelo menos 1,5 L de líquido entre as refeições: água rica em magnésio, sumos de frutas, infusões, sopas
- Promover o consumo de fibras de acordo com os conselhos médicos: verduras preparadas como purê de batatas, gratinado, creme, suflê, entre outros
- Consumir produtos lácteos: iogurte, queijo, creme
- Ameixas ou suco de ameixa
- Crudités: frutas ou vegetais crus
- Retirar arroz, cenoura, banana e chocolate
- Tentar manter uma pequena atividade física

(Colomb, 2001)

4.2.5 DIARREIA

- Beber 1,5 L de água para evitar a desidratação
- Promover uma dieta à base de carnes grelhadas, cenouras, alimentos ricos em amido, queijos cozidos, compotas, banana
- Eliminar o consumo de molhos e batatas fritas, legumes, leite e produtos lácteos, bebidas e alimentos que são muito frios ou gelados

(Han-Markey, 2000)

4.2.6 ALTERAÇÃO DE SABOR E CHEIRO

- Ventilar a sala das refeições para evitar misturar cheiros

- Se um gosto metálico persistir na boca, usar talheres de plástico duro e dar preferência a peixe, ovos, laticínios, alimentos ricos em amido (macarrão, arroz, purê, etc.), limonada

(Han-Markey, 2000)

Os alimentos com alto teor de proteína, como o feijão e a carne, costumam ter um alto índice de rejeição por parte dos doentes em tratamento quimioterápico, mas qualquer alimento pode provocar aversão (Ferreira & Scarpa, 2008).

4.3 SUPORTE DA HIGIENE DENTÁRIA

A criança com cancro deve ter a higiene bucal mais cuidada. Alguns efeitos colaterais de tratamentos como xerostomia ou alguns medicamentos cariogênicos, como amoxicilina (mais de 5g de açúcar em uma dose de 15ml), podem aumentar o risco de lesões cariosas. A escovagem é recomendada pelo menos duas vezes por dia durante um mínimo de 2 minutos. Deve ser supervisionada pelos pais até aos 7-8 anos de idade. A escova de dentes deve ser trocada a cada 3 meses ou quando o cabelo é removido (Thouvenin-Doulet et al., 2015).

Uma pasta de dentes com flúor adaptada à idade da criança também é recomendada para minimizar o aparecimento de lesões cariosas (<0,5 mg de flúor / g pasta em crianças com menos de 3 anos, 0,5 mg para crianças de 3 a 6 anos, 1,5 mg de 6 anos) (Thouvenin-Doulet et al., 2015).

Em crianças com alto risco de cárie, gotas de flúor ou comprimidos podem ser prescritos em adição. Da mesma forma, um médico dentista pode aplicar, se necessário, um verniz ou gel de flúor a cada três a seis meses. Para algumas crianças, selar o sulco é um ato preventivo benéfico (Mercier, Bocquet, Danguy, Rousset, 2011).

Este procedimento, que exige que o dente esteja perfeitamente saudável, consiste em selar os sulcos com uma resina de polímero, formando assim uma espécie de verniz protetor. Deve ser realizado desde o início dos molares permanentes até aos 14 anos de idade.

Os colutorios fluoretados não alcoólicos são prescritos como solução de bicarbonato e devem ser usados ao longo da escovagem. A medicação deve ser evitada à noite e é recomendada durante as refeições. Bochechar ou escovar deve ser feito após cada medicação (Mercier et al., 2011).

III- CONCLUSÃO

A paragem dos tratamentos de radioterapia ou de quimioterapia com a ajuda dos tratamentos odontológicos permitem evitar complicações orais relacionadas com o cancro e tratamentos contra o cancro, reduzindo a dor e o desconforto, o risco infeccioso, o risco hemorrágico, a inflamação dos tecidos moles e o restabelecimento das funções mastigatórias.

Nas complicações precoces, encontramos mucosite, infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais), hipertrofia gengival, disgeusia, hiposialia, náusea, vômito e dor.

Uma nova complicação, desta vez tardia, pode ocorrer com o transplante de células-tronco hematopoiéticas: a reação enxerto versus hospedeiro.

Osteorradionecrose e trismus são dois efeitos encontrados tardiamente após o tratamento de radioterapia. Esses tratamentos podem também ter implicações no longo prazo sobre a morfogénese dentária.

O médico dentista deve fazer parte integrante da equipa multidisciplinar de profissionais de saúde (oncologista, hematologista, enfermeira, nutricionista, psicólogo, radiologista, entre outros), que trata a criança com cancro, por forma a contribuir para a prevenção e tratamento das manifestações orais do tratamento oncológico, aliviar a sua sintomatologia e minimizar a gravidade das suas consequências para a saúde oral, geral e bem-estar da criança.

O médico dentista deve conhecer e ter em conta o possível impacto dos tratamentos ao nível orofacial e informar o doente dos riscos que podem surgir durante o tratamento e as precauções a tomar, como uma escovagem irrepreensível e uma ingestão de flúor se a hiposialia pós-radiação persistir. No entanto, as complicações também podem ocorrer mesmo após o tratamento e, portanto, a monitorização e a prevenção devem ser privilegiadas nas fases de remissão.

Assim, o médico dentista deve:

- Desempenhar um papel ativo na prevenção e tratamento de problemas orais nas crianças com cancro
- Conhecer as complicações orais decorrentes do tratamento oncológico e como e quando intervir
- Estar familiarizado com os protocolos de atendimento específicos para as crianças com cancro
- Comunicar com a equipa médica

IV- BIBLIOGRAFIA:

Aguado, A., Ristagno, R., Towbin, A. J., Gupta, A., Haberle, S., Qi, Z., ... & Geller, J. I. (2018). Transarterial radioembolization with yttrium-90 of unresectable primary hepatic malignancy in children. *Pediatric blood & cancer*, e27510

Alessi, S., Grignani, M., & Carone, L. (2011). Ganglioneuroblastoma: case report and review of the literature. *Journal of ultrasound*, 14(2), 84-88

Aquilina-Arnold, J., & Grater-Nakamura, C. (2008). Chemotherapy: Considerations for dental hygienists. *Canadian Journal of Dental Hygiene*, 42(5)

Astradsson, T., Laurell, G., Ahlberg, A., Nikolaidis, P., Johansson, H., & Ehrsson, Y. T. (2018). Trismus in patients with head and neck cancer and 5-year overall survival. *Acta oto-laryngologica*, 138(12), 1123-1127

Bauvet, F., Klastersky, J., & Awada, A. (2008). Soins de support en oncologie: concepts, accomplissements et nouveaux défis. *Bulletin du cancer*, 95(3), 381-388

Bensadoun, R. J., Durand, J. P., Di Palma, M., Scotté, F., & Mayeur, D. (2011). Prise en charge préventive et curative des mucites du tractus digestif: mucites buccopharyngées, œsogastro-intestinales et anorectales. *Oncologie*, 13(12), 825-832. France: Lavoisier.

Bernal Rodriguez, C. G., Eduardo, C. de P., Aranha, A. C. C., & de Freitas, P. M. (2019). Photobiomodulation with Low-Level Laser in the Treatment of Trismus After Radiotherapy: A Case Report. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, 37(4), 240-243

Beylot-Barry, M., & Milpied, N. (2010). Symptômes cliniques et biologiques associés à la GVHD chronique. *Correspondances en onco-hématologie*, 5(1), 18-26

Block, V., Empereur, F., Farsi, F., Klein, I., Krakowski, I., Labrosse, H., & Rhouni, S. (Eds.). (2017). Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support: Nausées et Vomissements Radio-Induits (NVRI). *Oncologie*, 19(9-10), 285-300. France: Lavoisier.

Blot, F. (2003). Pronostic des infections en oncohématologie. *Réanimation*, 12(3), 235-247

Bogusławska-Kapala, A., Hałaburda, K., Rusyan, E., Gołabek, H., & Strużycka, I. (2017). Oral health of adult patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Pre-transplant assessment and care. *Annals of Hematology*, 96(7), 1135–1145

Bom, A. P. K. P., Deponte, C. S., Lima, I. C., Piasecki, L., Pierin, A. J., & Bonatto, J. V. (2014). Neuroblastoma cervical – Um relato de caso. *Residência Pediátrica* 4(1):17-21.

Bonnot, J., & Pillon, F. (2013). Chimiothérapie anticancéreuse et prise en charge bucco-dentaire. *Actualités pharmaceutiques*, 52(522), 49-52

Boschin, F., Boutigny, H., & Delcourt-Debruyne, E. (2004). Maladies gingivales induites par la plaque. *EMC-Dentisterie*, 1(4), 462-480

Bourdeaut, F., & Coupier, I. (2016). Prédispositions génétiques en oncologie pédiatrique. *Oncologie*, 18(11-12), 583-589

Boyer, É., Robert, G., Gandemer, V., & Bonnaure-Mallet, M. (2016). Prise en charge orthodontique en oncologie pédiatrique. *Revue d'Orthopédie Dento-Faciale*, 50(4), 385-394

Boureau, F., & Luu, M. (1988). Les méthodes d'évaluation de la douleur clinique. *Douleur et analgésie*, 1(2), 65-73

Caillot, E., & Denis, F. (2012). Mucites radio-induites buccopharyngées: actualités sur la prise en charge. *Cancer/radiothérapie*, 16(5-6), 358-363

- Carrie, C., & Mahe, M. A. (2009). Organisation de la radiothérapie pédiatrique en France. *Cancer/Radiothérapie*, 13(6-7), 525-526
- Chastagner, P. (2010). Les tumeurs malignes extraconiques de l'orbite chez l'enfant. *Neurochirurgie*, 56(2-3), 281-286
- Cheng, K. K. ., Chang, A. ., & Yuen, M. . (2004). Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy. *European Journal of Cancer*, 40(8), 1208–1216
- Childers, N. K., Stinnett, E. A., Wheeler, P., Wright, J. T., Castleberry, R. P., & Dasanayake, A. P. (1993). Oral complications in children with cancer. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 75(1), 41-47
- Claude, L., & Schell, M. (2009). Maladie de Hodgkin: spécificités de la prise en charge en pédiatrie. *Cancer/Radiothérapie*, 13(6-7), 527-529
- Collangettes, D., Berger, P., Jadaud, E., & Tequi, B. (2014). Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites. *Douleurs provoquée par les soins: 9 ème journée du CNRD*, 16
- Colomb, V. (2001). Nutrition en cancérologie: aspects pédiatriques. *Nutrition clinique et métabolisme*, 15(4), 325-334
- D'andon A, Vassal G, Oberlin O, Hartmann O. (2004). Les tumeurs osseuses. *Villejuif: Institut Gustave Roussy*.
- Da Fonseca, M. A. (2004). Dental care of the pediatric cancer patient. *Pediatric dentistry*, 26(1), 53-57
- Da Silva, P. L. N., Ruas, P. R., Barbosa, H. A., Mendes, L., & Soares, G. G. D. R. (2013). O significado do câncer: percepção de pacientes. *Revista de Enfermagem* 10.5205.

De Andrade, M., & da Silva, S. R. (2007). Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. *Revista Brasileira de enfermagem*, 60(3), 331-335

De Carvalho, A. X., Maiato, H., Maia, A. F., Ribeiro, S. A., Pontes, P., Bickmore, W., ... & Sambade, C. (2015). Reed-Sternberg cells form by abscission failure in the presence of functional Aurora B kinase. *PloS one*, 10(5), e0124629

Delacrétaz, F., Baur, A. S., & Schmidt, P. M. (2001). L'analyse de la moelle osseuse en pratique clinique: intérêt de l'examen combiné, aspiration et biopsie. *Rev Med Suisse*, 3, 21732

Demoor-Goldschmidt, C., Claude, L., Carrie, C., Bolle, S., Helfre, S., Alapetite, C., ... & Le Prisé, É. (2016). Organisation française de la radiothérapie pédiatrique: résultats d'une enquête du comité radiothérapie de la Société française des cancers de l'enfant (SFCE). *Cancer/Radiothérapie*, 20(5), 395-399

Deneufbourg, J. M., & Lupo, A. (1986). Evaluation des troubles salivaires et gustatifs après radiothérapie de cancers de la tête et du cou. *Revue Médicale de Liège*, 41(17), 649-653

De Pontual, L., Lyonnet, S., Amiel, J., & INCa-DHOS, R. (2010). Anomalies de développement et prédisposition aux tumeurs de l'enfant. *Archives de pédiatrie*, 17(8), 1220-1227

De las Peñas, R., Majem, M., Perez-Altozano, J., Virizuela, J. A., Diz, P., Donnay, O., ... & Ocon, M. J. (2019). SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clinical and Translational Oncology*, 21(1), 87-93

Desandes E, Clavel J, Berger C et coll. (2004) Cancer incidence among children in France 1990-99. *Pediatr Blood Cancer* 43(7):749-757

Desjardins, L. (2000). *Les tumeurs en ophtalmo-pédiatrie*. France : Elsevier Masson Vol 23 P.649-742.

Di Fiore, F., & Rigal, O. (2009). Difficultés alimentaires liées à la chimiothérapie. *Oncologie*, 11(4), 204-210

Doz, F. (2006). Rétinoblastome: aspects récents Retinoblastoma: a review. *Archives de pédiatrie*, 13, 1329-1337

Ducassou, S., Genelini, F., Rochard, C., & Pérel, Y. (2016). L'activité physique en cancérologie pédiatrique en pratique - Comment se portent les enfants ?. *Oncologie*, 18(11-12), 573-578

Dulioust, J., Pépin, P., & Grémy, I. (2007). Epidémiologie des cancer chez l'enfant de moins de 15 ans. *Actualité et Dossiers en Santé Publique*, (61), 62

Dumba, M., Jawad, N., & McHugh, K. (2015). Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review. *Cancer Imaging*, 15(1), 5

Dunyach, C., Eiden, C., Jalabert, A., Margueritte, G., Bernard, F., Reynes, J., & Hansel, S. (2007). Prise en charge thérapeutique des infections fongiques invasives dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Montpellier. *Journal de Mycologie Médicale*, 17(1), 8-15

El Bousaadani, A., Eljahd, L., Abada, R., Rouadi, S., Roubal, M., & Mahtar, M. (2016). Prevention and treatment of mucositis in children with oral cancers: Practical recommendations . *Actualités de la prévention et du traitement des mucites orales chez les enfants cancéreux*.

Emidio, T. C., Maeda, Y. C., Caldo-Teixeira, A. S., & Puppim-Rontani, R. M. (2010). Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment-a literature review (part II). *Braz J Health*, 1(2), 136-49

Fávaro, R. A. A., Ferreira, T. N. R., & Martins, W. D. (2006). Xerostomia: etiologia, diagnóstico e tratamento. Revisão. *Archives of Oral Research*, 2(4)

Ferreira, N. M. L. A., & Scarpa, Ä. (2008). Quimioterapia antineoplásica e nutrição: uma relação complexa. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, 10(4)

Fermé, C., Thomas, J., Brice, P., Casasnovas, O., Vranovsky, A., Bologna, S., ... & Eghbali, H. (2017). ABVD or BEACOPP baseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)–Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *European Journal of Cancer*, 81, 45-55

Gallegos-Hernández, J. F., Reyes-Vivanco, A., Arias-Ceballos, H., Minauro-Muñoz, G. G., Ortiz-Maldonado, A. L., García-Ruiz, D. I., & Juan, H. S. (2016). Mandibular osteoradionecrosis (ORN) as a side effect of head and neck cancer treatment: Factors that induce it. *Gaceta medica de Mexico*, 152(6), 730-733

Gauthier-Villars, M., & Stoppa-Lyonnet, D. (2011). Les prédispositions génétiques aux cancers de l'enfant en 2011. *Bulletin du Cancer*, 98(5), 459-475

Haimes, H., Morley, K. W., Song, H., Okhovat, J. P., Schmidt, B., & Huang, J. T. (2019). Impact of skin biopsy on the management of acute graft-versus-host disease in a pediatric population. *Pediatric dermatology*

Han-Markey, T. (2000, May). Nutritional considerations in pediatric oncology. In *Seminars in oncology nursing* Vol. 16 (No. 2) pp. 146-151. DOI:10.1053

Hébuterne, X. (2015). Nutrition et cancer: pourquoi intervenir avant 5% de perte de poids?. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 29(2), 126-131

Henze, G. (2006). *Cancer in children and adolescents in Europe-Foreword* (Elsevier's). USA

Hubert, D. (1999). Cancer risks near nuclear installations ?. *Risque de cancer a proximité d'installations nucléaires* ?.p. 60-68

Illade, L., Hernandez-Marques, C., Cormenzana, M., Lassaletta, A., Catalán, M. A., Ruano, D., ... & López, L. M. (2018). Wilms' tumour: A review of 15 years recent experience. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 88(3), 140-149

Imbert, M., & Wagner-Ballon, O. (2015). Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës: de l'hémogramme à la classification OMS. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2015(471), 83-90

Institut national du cancer. (2011). *La situation du cancer en France en 2011*. France: Boulogne-Billancourt : INCa

Institut national du cancer. (2015). *Comprendre le lymphome hodgkinien*. France: Boulogne-Billancourt: INCa.

Kanold, J., Halle, P., Tuppin, P., & Deméocq, F. (2004). Thérapie cellulaire dans le traitement du cancer de l'enfant. *Archives de pédiatrie*, 11(2), 130-143

Kempf, E., Scotté, F., & Krakowski, I. (2011). Mucites et candidoses oropharyngées: différences et intrications. *La Lettre du cancérologue*, 20(8), 514-518

Kramárová, E., & Stiller, C. A. (1996). The international classification of childhood cancer. *International journal of cancer*, 68(6), 759-765.

Lee, S. J. (2017). Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 129(1), 30-37

Lejus, C. (2006, April). Spécificités anesthésiques liées à la prise en charge anesthésique de l'enfant porteur d'une tumeur. In *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* (Vol. 25, No. 4, pp. 424-431). France: Elsevier Masson

Lowal, K. A., Alaizari, N. A., Tarakji, B., Petro, W., Hussain, K. A., & Altamimi, M. A. A. (2015). Dental considerations for leukemic pediatric patients: an updated review for general dental practitioner. *Materia socio-medica*, 27(5), 359

Lu, H., Zhao, Q., Guo, J., Zeng, B., Yu, X., Yu, D., & Zhao, W. (2019). Direct radiation-induced effects on dental hard tissue. *Radiation Oncology*, *14*(1), 5

Mathur, V. P., Dhillon, J. K., & Kalra, G. (2012). Oral health in children with leukemia. *Indian journal of palliative care*, *18*(1), 12

Mercier, M., Bocquet, E., Danguy, M., & Rousset, M. M. (2011). Planification des soins bucco-dentaires et des traitements ODF chez les enfants atteints d'une hémopathie maligne. *L'Orthodontie Française*, *82*(3), 299-306

Michalowski, M. B., Rubie, H., Michon, J., Montamat, S., Bergeron, C., Coze, C., ... & Piolat, C. (2004). Neuroblastomes localisés du nouveau-né: 52 cas traités de 1990 à 1999> Neonatal localized neuroblastoma: 52 cases treated from 1990 to 1999. *Archives de pédiatrie*, *11*, 782-788

Milhaud, G. (1985). Les résidus de chloramphénicol et leur toxicité. In *Annales de Recherches Vétérinaires* (Vol. 16, No. 2, pp. 132-148)

Miralbell, R., Lomax, A., Cella, L., & Schneider, U. (2002). Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *54*(3), 824-829

Montravers, F., De Bazelaire, C., Kerrou, K., Farges, C., Huchet, V., Talbot, J. N., ... & de Kerviler, E. (2008). Imagerie radiologique et TEP scanner des lymphomes de l'adulte et de l'enfant. *Journal de radiologie*, *89*(3), 371-386

Moursi, A. M., Fernandez, J. B., Daronch, M., Zee, L., & Jones, C. L. (2010). Nutrition and oral health considerations in children with special health care needs: implications for oral health care providers. *Pediatric dentistry*, *32*(4), 333-342.

Muller, R., Blaise, D., & Vey, N. (2018). Un scorbut d'acquisition hospitalière mimant une leucémie aiguë réfractaire. *La Revue de Médecine Interne*, *39*, A217-A218

- Dhédin, N., Vernant, J-P. (2010). Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques: réalisation et complications. *Hématologie*, Vol 13-061-A-10, pp. 1-19.
- O'neil, JB., 2005. *Surgical approaches to childhood cancered*. Berlin : Springer
- Orbach, D., Schmitt, C., Sakiroglu, O., & Boutard, P. (2007). Les douleurs liées au cancer chez l'enfant. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 8(2), 81-89
- Ortholan, C., Benezery, K., & Bensadoun, R. J. (2010). Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: les glandes salivaires. *Cancer/Radiothérapie*, 14(4-5), 290-294
- Imbach, P., Kühne, T., Arceci, R. (2014). *Pediatric Oncology: A comprehensive guide*. Berlin: Springer
- Palmlund, I. (1996). Exposure to a xenoestrogen before birth: the diethylstilbestrol experience. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 17(2), 71-84
- Raoul, G., Maes, J. M., Pasquier, D., Nicola, J., & Ferri, J. (2005). Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire). *EMC-Stomatologie*, 1(4), 255-276
- Ribeiro, I. L. A., Valença, A. M. G., Bonan, P. R. F., & de Carvalho Carlo, F. G. (2015). Oral monitoring of a pediatric patient during chemotherapy treatment. *Rev Cubana Estomatol*, 52(2), 62-65
- Rokhssi, H., Rokhssi, S., Sikkou, K., Merzouk, N., & Bentahar, O. (2012). la gestion du patient irradié en prothese amovible complete. *African Journal of Dentistry & Implantology*, (13)
- Rosolen, A., Perkins, S. L., Pinkerton, C. R., Guillerman, R. P., Sandlund, J. T., Patte, C., ... & Cairo, M. S. (2015). Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system. *Journal of Clinical Oncology*, 33(18), 2112

Santos, M. G., Silva, L. C. F. D., Lins, C. D. A., Passos, D. D., Oliveira Neto, J. N. D., & Santos, T. D. S. (2010). Fatores de risco em radioterapia de cabeça e pescoço. *RGO. Revista Gaúcha de Odontologia (Online)*, 58(2), 191-196

Santos, A. J., Franco, C. M. R., Borges, L. R. R., Malheiros, S. M. F., & Gabbai, A. A. (2001). Metástases cerebrais. *Rev Neurociências*, 9(1), 20-26

Simpson, S., Dunning, M. D., de Brot, S., Grau-Roma, L., Mongan, N. P., & Rutland, C. S. (2017). Comparative review of human and canine osteosarcoma: morphology, epidemiology, prognosis, treatment and genetics. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 59(1), 71

Slimane, K., Perez, A., Ruffié, P., & Di Palma, M. (2004). Prise en charge des nausées et des vomissements chez les patients cancéreux. *Bulletin du cancer*, 91(5), 403-408

Société Française d'hématologie. (2004). *Leucémie aiguë myéloblastique*. France:Lavoisier

Specht, K., & Hartmann, W. (2018). Ewing sarcomas and Ewing-like sarcomas: New aspects. *Der Pathologe*, 39(2), 154-163

Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., Lacour, B., & Kaatsch, P. (2005). International classification of childhood cancer. *Cancer*, 103(7), 1457-1467.

Thariat, J., De Mones, E., Darcourt, V., Poissonnet, G., Dassonville, O., Savoldelli, C., ... & Ortholan, C. (2010). Dent et irradiation: denture et conséquences sur la denture de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. *Cancer/Radiotherapie*, 14(2), 128-136

Therrien, R., Delisle, JF., Ferland, G et coll. (2013). Le cancer chez l'enfant. *Pharmactuel*, 46(3):192-202

Thouvenin-Doulet, S., Fayoux, P., Broucqsault, H., & Bernier-Chastagner, V. (2015). Séquelles sensorielles, esthétiques et dentaires après traitement pour un cancer dans l'enfance. *Bulletin du Cancer*, 102(7-8), 642-647

Valéra, M.C., Noirrit-Esclassan, E., Pasquet, M., & Vaysse, F. (2015). Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 44(7), 483-489

Vargas, P. (2000). Cáncer en pediatría: Aspectos generales. *Revista chilena de pediatría*, 71(4), 283-295

Vigarios, E. (2018). Soins bucco-dentaires des patients en oncologie. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(579), 27-31

Vigneron, C., Schwartz, É., Trojé, C., Niederst, C., Meyer, P., Lutz, P., ... & Noël, G. (2013). Anesthésie générale en radiothérapie pédiatrique. *Cancer/Radiothérapie*, 17(5-6), 534-537

Vitor, A. O., da Ponte, E. L., Soares, P. M., Carvalho, K. D. M., de Sousa Rodrigues, M. E., Patrocínio, M. C. A., ... & de Vasconcelos, S. M. M. (2008). Psicofisiologia da dor: uma revisão bibliográfica. *Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde*, 2(1).

Zhang, J., Walsh, M. F., Wu, G., Edmonson, M. N., Gruber, T. A., Easton, J., ... & Wilkinson, M. R. (2015). Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(24), 2336-2346