

Panorama das manifestações bucais decorrente do tratamento do câncer infantil:

Uma revisão integrativa

Overview of oral manifestations resulting from the treatment of childhood cancer: An integrative review

Resumen de las manifestaciones orales resultantes del tratamiento del cáncer infantil: Una revisión integradora

Recebido: 11/06/2021 | Revisado: 22/06/2021 | Aceito: 01/07/2021 | Publicado: 14/07/2021

Larissa Silva Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3802-2603>
Universidade Metropolitana de Santos, Brasil
E-mail: lary017silva@gmail.com

Maria Salete Nahás Pires Córrea

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3607-7152>
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: msnppcorr@usp.br

José Carlos P. Imparato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-2851>
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: jimparato@usp.br

Karla Mayra Rezende

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4340-0699>
Universidade de São Paulo, Brasil
Universidade Metropolitana de Santos, Brasil
E-mail: karla.rezende@usp.br

Resumo

Crianças submetidas ao tratamento oncológico apresentam muitos sintomas e doenças que se manifestam na de maneira aguda e crônica. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a seguinte pergunta clínica: Os tratamentos oncológicos (quimioterapia e radioterapia) em crianças podem ter repercussões bucais? Realizou-se uma pesquisa de artigos científicos na base de dados Medline, sem a utilização de limites temporais. Foram considerados as publicações disponibilizadas na íntegra e em inglês. Dos 399 títulos identificados, 37 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos na revisão. Foram removidos 11 artigos que não atendiam o desfecho ou estava de acesso fechado e sem retorno dos autores, finalizando 26 artigos para estudo final. Há evidências significativas de que crianças e adolescentes apresentam numerosos e complexos sintomas e problemas durante e após o tratamento do câncer. As doenças podem ser manifestadas durante o tratamento como mucosite, ulcerações, xerostomia, cárie e doença periodontal. Para essas doenças o uso de laser, orientação do dentífrico fluoretado e restaurações devem ser realizados para melhorar na alimentação e recuperação da saúde e, ao longo prazo, de acordo com a dose, tempo e medicação, o tratamento promove atraso no crescimento da criança, e conseqüentemente o tempo de erupção dentária e anomalias dentárias. Portanto, a compreensão da trajetória dos sintomas, alicerçada nas vivências da criança e da família, é fundamental para o cuidado integral e sensível à criança com câncer e sua família, sendo o odontopediatra profissional fundamental para acompanhar e tratar essas crianças até sua fase adulta.

Palavras-chave: Oncologia; Odontopediatria; Manifestações orais.

Abstract

Children undergoing cancer treatment have many symptoms and diseases that manifest themselves in an acute and chronic manner. The aim of this study was to carry out an integrative literature review on the following clinical question: Can cancer treatments (chemotherapy and radiotherapy) in children have oral repercussions? A search of scientific articles in the Medline database was carried out, without the use of time limits. Publications made available in full and in English were considered. Of the 399 titles identified, 37 articles met the inclusion criteria and were included in the review. Eleven articles that did not meet the outcome or had closed access and no return from the authors were removed, finalizing 26 articles for the final study. There is significant evidence that children and adolescents experience numerous and complex symptoms and problems during and after cancer treatment. Diseases can be manifested during treatment as mucositis, ulcerations, xerostomia, caries and periodontal disease. For these diseases, the use of laser, orientation of fluoridated toothpaste and restorations should be performed to improve

nutrition and health recovery and, in the long term, according to the dose, time and medication, the treatment promotes delay in the child's growth, and consequently the time of tooth eruption and tooth anomalies. Therefore, understanding the trajectory of symptoms, based on the experiences of the child and family, is essential for comprehensive and sensitive care for children with cancer and their families, with the professional pediatric dentist being essential to monitor and treat these children until their adulthood.

Keywords: Oncology; Pediatric dentistry; Oral manifestations.

Resumen

Los niños que se someten a un tratamiento contra el cáncer tienen muchos síntomas y enfermedades que se manifiestan de forma aguda y crónica. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión integradora de la literatura sobre la siguiente pregunta clínica: ¿Pueden los tratamientos oncológicos (quimioterapia y radioterapia) en niños tener repercusión oral? Se realizó una búsqueda de artículos científicos en la base de datos Medline, sin uso de límites de tiempo. Se consideraron las publicaciones disponibles en su totalidad y en inglés. De los 399 títulos identificados, 37 artículos cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en la revisión. Se eliminaron once artículos que no cumplieron con el resultado o que tenían acceso cerrado y sin retorno de los autores, finalizando 26 artículos para el estudio final. Existe evidencia significativa de que los niños y adolescentes experimentan numerosos y complejos síntomas y problemas durante y después del tratamiento del cáncer. Las enfermedades pueden manifestarse durante el tratamiento como mucositis, ulceraciones, xerostomía, caries y enfermedad periodontal. Para estas enfermedades se debe realizar el uso de láser, orientación de dentífrico fluorado y restauraciones para mejorar la nutrición y la recuperación de la salud y, a largo plazo, según la dosis, el tiempo y la medicación, el tratamiento promueve el retraso en el crecimiento del niño, y, en consecuencia, el momento de la erupción y las anomalías dentarias. Por tanto, comprender la trayectoria de los síntomas, a partir de las vivencias del niño y la familia, es fundamental para la atención integral y sensible del niño con cáncer y sus familias, siendo fundamental el odontopediatra profesional para el seguimiento y tratamiento de estos niños hasta la edad adulta.

Palabras clave: Oncología; Odontología pediátrica; Manifestaciones orales.

1. Introdução

A Odontopediatria baseada em evidências envolve três pilares: aplicação apropriada da melhor ciência disponível, acúmulo de conhecimento por meio de experiências clínicas e valores do paciente. O objetivo principal é sempre oferecer cuidados que otimizem resultados (Chi, 2017). No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) são registrados 12 mil novos casos de câncer infantil ao ano. Os tipos mais comuns são as leucemias, tumores do sistema nervoso central, linfomas e tumores sólidos como o neuroblastoma, sarcomas e o tumor de Wilms.

O câncer infantil possui características próprias e bem diferentes em relação ao câncer em adultos. As células que sofrem a mutação no material genético não conseguem amadurecer como deveriam e permanecem com as características semelhantes da célula embrionária, multiplicando-se de forma rápida e desordenada. Por isso, a proliferação do tumor é mais rápida em crianças. Por outro lado, respondem melhor à quimioterapia aumentando 80% de cura.

A quimioterapia e/ou radioterapia para o tratamento do câncer pode causar muitos efeitos colaterais agudos e de longo prazo na cavidade bucal. Além disso, devido à imunossupressão que ocorre nos pacientes, qualquer fonte existente ou potencial de infecções orais/dentárias e/ou trauma de tecidos moles pode comprometer o tratamento médico, levando à morbidade, mortalidade e custos mais altos de hospitalização.

De ordem geral, as crianças sob esses tratamentos podem apresentar complicações de ordem gerais como insuficiência cardíaca, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, comprometimento no crescimento, distúrbios hormonais e de ordens orais e dentárias devido o tratamento comprometendo a qualidade de vida (Effinger et al., 2014; Zubowska, Wyka, Fendler, Mlynarski, & Zalewska-Szewczyk, 2013). De ordem bucal, uma grande parte das crianças submetidas ao tratamento oncológico, desenvolvem complicações devido à falta de prevenção, deficiência da higiene oral, mudança na alimentação e a destruição de células benignas da mucosa bucal.

Durante o tratamento pode manifestar algumas alterações na cavidade bucal, como: xerostomia, candidíase, aftas, sangramento gengival e mucosite, onde se o odontopediatra estiver inserido na equipe multidisciplinar, cuidará evitando

comprometimentos do sistema imunológico (Ritwik & Chrisentery-Singleton, 2020; Carvalho, Medeiros-Filho, & Ferreira, 2018, LOPES, 2012). Assim, o objetivo desse trabalho foi fazer uma revisão integrativa das repercussões bucais que podem acontecer com crianças submetidas ao tratamento oncológico

2. Metodologia

O estudo trata-se de uma pesquisa qualitativa, realizado por meio de uma revisão integrativa de literatura (Estrela, 2018; Ludke, 2013).

A pesquisa e busca dos artigos foi realizada na base de dados Medline (PubMed). Os descritores foram escolhidos por sua importância na delimitação do tema de acordo com termos do *Medical Subject Headings (MeSH)*. A última atualização aconteceu no dia 07 de junho de 2021. As seguintes palavras-chave foram empregadas: " (Child, Preschool OR children Or childhood) AND (chemotherapy OR radiotherapy) AND (dental abnormalities) OR (dental development) OR (pediatric dentistry)) OR (caries)) OR (mucositis)) OR (xerostomia) OR (aphthous stomatitis) OR (Candidiasis, Oral) AND (observational studies) OR (case report). Os dados foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: trabalhos completos em língua inglesa que estivessem de acordo com a narrativa do tema e disponível de forma íntegra sobre câncer infantil e manifestações bucais. Para a escolha foram considerados os seguintes tipos de artigos: casos clínicos e estudos observacionais em crianças, submetidas ao tratamento oncológico. A seleção dos estudos foi realizada de maneira independente por dois revisores, por meio da plataforma de seleção Rayyan. Inicialmente os artigos foram selecionados após a leitura do título, resumo e os que atenderam os critérios de elegibilidade para então a leitura íntegra para inclusão ou exclusão na revisão. As discordâncias na fase da leitura na íntegra foram resolvidas por consenso por um terceiro revisor.

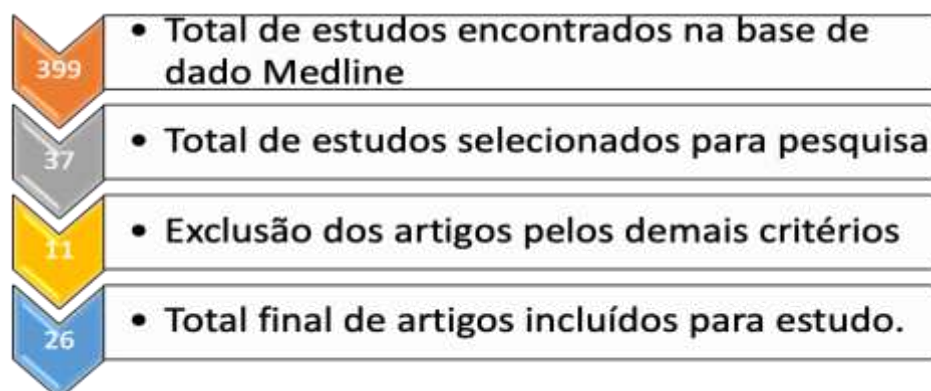
3. Resultados e Discussão

Foram encontrados 399 artigos, dos quais após a exclusão, 37 foram lidos. Os artigos analisados variaram sua publicação entre os anos de 1968 até 2021.

Ao fazer a leitura, foram excluídos 7 artigos porque não estava relacionado ao desfecho ou apenas descrevendo um caso clínico de criança submetida ao tratamento radioterápico ou quimioterápico não relacionando com as manifestações bucais. Outro ponto que fez a exclusão de quatro artigos, foram só estavam disponíveis o título ou resumo por serem artigos muito antigo. Mesmo assim, tentou-se entrar em contato com os autores responsáveis para pedir o texto, mas não se obteve retorno.

A Figura 1 ilustra o diagrama dos estudos selecionados.

Figura 1. Estudos selecionados.



Fonte: Autores.

Tabela 1. Descrição das características dos estudos incluídos neste trabalho.

Número	Autores	Ano	País publicado	Título	N	Idade das crianças	Etnia da população estudada	Tipo de câncer	Alterações bucais
1	Juárez-Lópes et al.	2018	Cidade do México	Oral diseases in children with acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy treatment	103	3-15 anos	Não mencionado	Leucemia linfobástica aguda	Mucosite, candidíase, gengivite, úlceras
2	Kowlessar et al.	2019	República de Trindade e Tobago	Oral health among children attending an oncology clinic in Trinidad	71	1-15 anos	Não mencionado	Leucemia linfobástica aguda + prevalente	carie, gengivite, mucosite
3	Lucena et al.	2019	Brasil	The contribution of motor changes to oral mucositis in pediatric cancer patients: a cross-sectional study	40	02 ate 19	Não mencionado	tumores hematológicos	Mucosite, candidíase, gengivite, úlceras
4	Guimaraes et al.		Brasil	The incidence of several oral mucositis and its occurrence sites in pediatric oncologic patients	56	01 ate 18	Não mencionado	Tumores hematológicos e sólidos	mucosite
5	Peretz	2014	Israel	Chemotherapy Induced Dental Changes in a Child with Medulloblastoma: A Case Report	1	3 anos e 8 meses	branca	meduloblastoma	raízes dentárias finas e cirtas, microdontia, anodontia, lesão de cárie, gengivite
6	Farsi	2016	Arabia Saudita	Children undergoing chemotherapy: is it too late for dental rehabilitation?	1	5	Não mencionado	neuroblastoma	mucosite, lesão de carie, candidose
7	Rimulo	2011	Brasil	Chemotherapy-induced oral mucositis in a patient with acute lymphoblastic leukaemia	1	5	Branca	leucemia	mucosite
8	Fleming	1991	Dublin	Dental management of the pediatric oncology patient.	1	3	Não mencionado	leucemia	desenvolvimento anormal dental e craniofacial
9	Zarina	2005	Malásia	Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case	1	10	Não mencionado	tumor hematológico	raízes finas, cárie, atraso na erupção e exfoliação,
10	Venkataraman	2013	India	Abnormal odontogenesis following management of	1	8	Não mencionado	retinoblastoma	microdontia

				childhood cancer (retinoblastoma): review and a new variant					
11	Jalali	2012	Estados Unidos	Management of dental complications in a child with rhabdomyosarcoma	1	5	Não mencionado	rabdomiossarcoma	cárie, xerostomia
12	Cheng	2000	Taiwan	Effects of cancer therapy on dental and maxillofacial development in children: report of case	1	4	Não mencionado	linfoma de burkitt	atraso no crescimento somático geral e ossos maxilares, dentes com raízes curtas e mal desenvolvidas
13	Ariffin	1999	Malásia	Successful treatment of Candida albicans endocarditis in a child with leukemia-case report	1	5	Não mencionado	Leucemia linfobástica aguda	candidose
14	Aielli	2014	Itália	Rapid Resolution of Refractory Chemotherapy-Induced Oral Mucositis With Platelet Gel-Released Supernatant in a Pediatric Cancer Patient: A Case Report	1	5	Não mencionado	rabdomiossarcoma	mucosite
15	Hwang	2011	Estados Unidos	Developmental Dental Defects Linked with Chemoradiotherapy: A Case Report.	1	8	Não mencionado	rabdomiossarcoma	agenesia dentária, alteração radicular, microdontia, mandíbula subdesenvolvida,
16	Yamada	2009	Japão	Osteomyelitis of mandible secondary to infantile osteopetrosis: a case report	1	2 anos e 8 meses	Não mencionado	osteopetrose	osteomielite, abscesso dental
17	Damm	1988	Estados Unidos	Dentinal candidiasis in cancer patients	1	2 anos e 3 meses	Não mencionado	leucemia	cárie, candidiase
18	Svoboda	1991	Estados Unidos	North American Burkitt's lymphoma presenting with intraoral symptoms	1	4	Branca	linfoma de burkitt	lesões osteolíticas na mandíbula, mobilidade e dor dentária
19	Takinami	1994	Japão	Radiation-induced hypoplasia of the teeth and mandible	1	4	Não mencionado	Hogroma cístico - linfático	hipoplasia dentária, microdontia, exfoliação precoce
20	Katalin	1995	Hungria	Dental complications of radiotherapy of tumors of the nasal cavity in childhood	1	4	Não mencionado	Tumor endodérmico seio nasal	dentes com amelogênese e dentinogênese

21	Carl	1980	Estados Unidos	Effects of radiation on the developing dentition and supporting bone	2	4 e 9 anos	Não mencionado	rabdomiossarcoma	cárie, falta de formação radicular, subdesenvolvimento mandíbula
22	Kaste	1994	Estados Unidos	Micrognathia after radiation therapy for childhood facial tumors. Report of two cases with long-term follow-up	2	4 e 5 anos	Não mencionado	rabdomiossarcoma	hipoplasia, anodontia, micrognatia
23	Berkowitz	1989	Estados Unidos	Developmental orofacial deficits associated with multimodal cancer therapy: case report	1	2 anos e 5 meses	Não mencionado	rabdomiossarcoma	agenesia dentária, mal formação radicular, dentes ectopico, coroa malformada
24	Laudenbach	1979	França	Disturbances in development of the maxilla following interstitial radium therapy for a facial rhabdomyosarcoma at the age of 3 years (author's transl)	1	3	Não mencionado	rabdomiossarcoma	mal formação radicular , dente
25	Weuman	1968	Inglaterra	The effect of irradiation on developing teeth	1	3	Não mencionado	nevus congenital	dentes hipoplásicos, mal formação radicular,
26	Doline	1980	Estados Unidos	The effect of radiotherapy in the treatment of retinoblastoma upon the developing dentition	2	6 e 7 anos	Não mencionado	rabdomiossarcoma	retrognatismo, carie, desenvolvimento e coroa dos molares anormais, mal formação radicular,

Fonte: Autores.

Fazendo o panorama do câncer infantil, os mais frequentes são as leucemias, tumores no sistema nervoso central, no sistema linfático, nos rins, nos ossos e na retina. O diagnóstico e consequentemente o tratamento precoce aumenta a sua probabilidade em até 70% (de Oliveira, DRM, Ramos, & Curado, 2020). Nos estudos analisados nesta revisão, além das leucemias e tumores do sistema nervoso, observamos que as crianças também apresentaram tumores no tecido muscular estriado esquelético, mencionado em 8 artigos (Aielli et al., 2014; Berkowitz et al., 1989; Carl & Wood, 1980; Doline, Needleman, Petersen, & Cassady, 1980; Hwang & Yoon, 2011; Jalali, Unkel, & Reed, 2012; Kaste & Hopkins, 1994; Laudenbach, Boudiere, & Heubes, 1979).

Em todos os artigos, os autores citaram que o tratamento oncológico pode ocasionar possíveis complicações e efeitos colaterais nos pacientes, e que na criança pode ser na forma aguda ou crônica, uma vez que ela está na fase de crescimento e desenvolvimento (Juarez-Lopez, Solano-Silva, Fragoso-Rios, & Murrieta-Pruneda, 2018; Ponce-Torres, Ruiz-Rodriguez Mdel, Alejo-Gonzalez, Hernandez-Sierra, & Pozos-Guillen Ade, 2010). Outro ponto que houve uma concordância entre os pesquisadores foi sobre a ocorrência de complicações bucais em crianças ser de três vezes maior que em adultos, devido à alta atividade celular mitótica (Rimulo, Ferreira, Abreu, Aguirre-Neto, & Paiva, 2011; Svoboda, Aaron, & Albano, 1991).

Os efeitos das terapias antineoplásicas podem ser reversíveis (quimioterapia) ou progressivos e irreversíveis (radioterapia) e dependem de fatores do próprio paciente, tempo de tratamento, volume do tratamento, dose de distribuição e o uso concomitante com outras terapias (Avsar, Elli, Darka, & Pinarli, 2007; Gandhi, Datta, Ahuja, Saxena, & A, 2017). A saúde bucal e a saúde geral têm uma relação sinérgica e dinâmica em que a manutenção de uma boa saúde bucal é crítica para o sustento da saúde geral e vice-versa (Kapoor, Goswami, Sharma, Mehta, & Dhillon, 2019). Analisando os artigos incluídos, as lesões bucais agudas mais prevalentes em crianças durante o tratamento foi a mucosite, ulcerações, sangramento espontâneo e candidíase. Lesões essas dolorosas, porém já estabelecidas na literatura científica (Juarez-Lopez et al., 2018; Kowlessar et al., 2019; Lucena, Damascena, Ribeiro, Lima-Filho, & Valenca, 2019), para o manejo da mucosite, o cirurgião dentista pode ajudar no tratamento, que pode ser dividida em: suporte nutricional, controle da dor, descontaminação oral, palição da boca seca, gerenciamento de sangramento oral e intervenções terapêuticas (Lalla, Sonis, & Peterson, 2008). Outra alteração também observada nos artigos foi a presença da xerostomia, perda do paladar e hipossalivação (Jalali et al., 2012; Lucena et al., 2019, Velten, Zandonade, & Monteiro de Barros Miotto, 2017). Todos esses fatores agem em conjunto para recorrência da mucosite, alteração no paladar, dificuldade na ingestão, mastigação e degustação dos alimentos, resultando em perda de peso (Cohen, Wakefield, & Laing, 2016). Quando correlacionamos o tratamento oncológico com as manifestações bucais nas crianças, observamos a ocorrência de cárie e a gengivite, uma vez que há mudança na alimentação e diminuição na frequência da higiene bucal.

Portanto, a importância do acompanhamento com odontopediatria nesse grupo de crianças em tratamento é essencial para instruir o paciente quanto aos cuidados de higiene bucal durante todo o tratamento oncológico e quanto à sua manutenção posterior. Até porque o uso dos dentífrícios mais comuns é frequentemente suspenso, pois se torna intolerável para pacientes com mucosa oral inflamada, muitas vezes sofrendo também de disgeusia e xerostomia. O desconforto se deve principalmente aos componentes irritantes da maioria dos cremes dentais comerciais, como abrasivos, surfactantes, aromas, agentes antibacterianos. Cremes dentais leves sem mentol - que é um álcool monoterpênico cíclico com conhecidas características refrescantes e irritantes - foram introduzidos no mercado porque podem ser usados durante o tratamento e sempre, escolher aqueles que apresentam flúor acima de 1000 ppm (K. K. Cheng, Chang, & Yuen, 2004; Lalla et al., 2008).

As evidências existentes nos estudos incluídos indicam que os medicamentos quimioterápicos no tratamento do câncer infantil estão associados a distúrbios do desenvolvimento dentário (agenesia dentária, descoloração dentária, retardo no desenvolvimento dentário, hipoplasia do esmalte, microdontia, apicificação precoce)(Carl & Wood, 1980; C. F. Cheng, Huang,

Tsai, Ko, & Liao, 2000; Farsi, 2016; Fleming, 1991; Hwang & Yoon, 2011; Kaste & Hopkins, 1994; Katalin, Mihaly, & Arpad, 1995; Peretz, Sarnat, & Kharouba, 2014; Venkataraghavan, Patil, Guvva, Karthik, & Bhandi, 2013; Zarina & Nik-Hussein, 2005). A dentição humana pode apresentar variações de tamanho, formas, estrutura, número e cor, determinadas geneticamente, mas grandemente influenciadas por fatores extrínsecos. Desta maneira, é evidente a ocorrência de diferentes desvios de desenvolvimento na dentição decídua e/ou permanente, não sendo rara sua frequência encontrada no dia a dia clínico, determinando problemas funcionais, como na mastigação e fonação, e estéticos. Após análise dos estudos incluídos neste trabalho, foi possível observar que as crianças submetidas ao tratamento de quimioterapia ou radioterapia podem apresentar manifestações bucais clínicas durante o tratamento e alterações de forma crônicas. Essa pesquisa inicial fez um panorama sobre as repercussões bucais que podem acometer em crianças submetidas ao tratamento contra os diversos tipos de câncer infantil. Como limitação, analisamos apenas artigos em língua inglesa, portanto, utilizamos apenas um banco de dados no qual encontraríamos texto em inglês. Mesmo pensando que tivemos uma escassez de materiais publicados encontrados, as evidências apontadas podem ser úteis para discussões sobre a temática, bem como para o desenvolvimento de futuras pesquisas de revisão sistemática incluindo outros banco de dados de pesquisa, além de literatura cinza, no qual poderão vir a acrescentar ou refutar os achados deste estudo. Assim sendo, esse artigo contribui de forma a ampliar o acesso à informação, reforçando o conhecimento dos profissionais e trazendo uma nova perspectiva sobre a importância do tema. Por esse estudo inicial, fica evidente que o odontopediatra possui uma atuação ampla e fundamental para o acompanhamento clínico de manifestações bucais em crianças submetidas no tratamento dos diversos tipos de câncer.

4. Conclusão

O recomendável é que antes mesmo de iniciar o tratamento oncológico, a criança passe por uma avaliação odontológica como maneira preventiva para tratar possíveis infecções já instaladas, fazer a devida adequação do meio bucal e receber orientações sobre a higiene oral, alimentação, cuidados e orientações sobre as possíveis alteração que a criança possa apresentar durante e após o tratamento.

Referências

- Aielli, F., Giusti, R., Rughetti, A., dell'Orso, L., Ficorella, C., & Porzio, G. (2014). Rapid resolution of refractory chemotherapy-induced oral mucositis with platelet gel-released supernatant in a pediatric cancer patient: a case report. *J Pain Symptom Manage*, 48(5), e2-4. 10.1016/j.jpainsymman.2014.06.015
- Avsar, A., Elli, M., Darka, O., & Pinarli, G. (2007). Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 104(6), 781-789. 10.1016/j.tripleo.2007.02.029
- Berkowitz, R. J., Neuman, P., Spalding, P., Novak, L., Strandjord, S., & Coccia, P. F. (1989). Developmental orofacial deficits associated with multimodal cancer therapy: case report. *Pediatr Dent*, 11(3), 227-231. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2638010>
- Carl, W., & Wood, R. (1980). Effects of radiation on the developing dentition and supporting bone. *J Am Dent Assoc*, 101(4), 646-648. 10.14219/jada.archive.1980.0368
- Carvalho, C. G., Medeiros-Filho, J. B., & Ferreira, M. C. (2018). Guide for health professionals addressing oral care for individuals in oncological treatment based on scientific evidence. *Support Care Cancer*, 26(8), 2651-2661. 10.1007/s00520-018-4111-7
- Cheng, C. F., Huang, W. H., Tsai, T. P., Ko, E. W., & Liao, Y. F. (2000). Effects of cancer therapy on dental and maxillofacial development in children: report of case. *ASDC J Dent Child*, 67(3), 218-222, 161. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10902084>
- Cheng, K. K., Chang, A. M., & Yuen, M. P. (2004). Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer*, 40(8), 1208-1216. 10.1016/j.ejca.2003.10.023
- Chi, D. L. (2017). The Science and Art of Evidence-Based Pediatric Dentistry. *Dent Clin North Am*, 61(3), xi-xii. 10.1016/j.cden.2017.04.001
- Cohen, J., Wakefield, C. E., & Laing, D. G. (2016). Smell and Taste Disorders Resulting from Cancer and Chemotherapy. *Curr Pharm Des*, 22(15), 2253-2263. 10.2174/1381612822666160216150812
- de Oliveira, M. M., DRM, E. S., Ramos, F. R., & Curado, M. P. (2020). Children and adolescents cancer incidence, mortality and survival a population-based study in Midwest of Brazil. *Cancer Epidemiol*, 68, 101795. 10.1016/j.canep.2020.101795

- Doline, S., Needleman, H. L., Petersen, R. A., & Cassady, J. R. (1980). The effect of radiotherapy in the treatment of retinoblastoma upon the developing dentition. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 17(2), 109-113. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7391897>
- Effinger, K. E., Migliorati, C. A., Hudson, M. M., McMullen, K. P., Kaste, S. C., Ruble, K., & Castellino, S. M. (2014). Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. *Support Care Cancer*, 22(7), 2009-2019. 10.1007/s00520-014-2260-x
- Estrela, C. Metodologia científica: ciência, ensino, pesquisa. Porto Alegre: Artes Médicas. 3ed. 2018.
- Farsi, D. J. (2016). Children Undergoing Chemotherapy: Is It Too Late for Dental Rehabilitation? *J Clin Pediatr Dent*, 40(6), 503-505. 10.17796/1053-4628-40.6.503
- Fleming, P. (1991). Dental management of the pediatric oncology patient. *Curr Opin Dent*, 1(5), 577-582. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1839663>
- Gandhi, K., Datta, G., Ahuja, S., Saxena, T., & A, G. D. (2017). Prevalence of Oral Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients receiving Chemotherapy. *Int J Clin Pediatr Dent*, 10(2), 166-171. 10.5005/iD-journals-10005-1428
- Hwang, S. Y., & Yoon, R. K. (2011). Developmental dental defects linked with chemoradiotherapy: a case report. *J Clin Pediatr Dent*, 35(3), 309-313. 10.17796/jcpd.35.3.t127p755m568x023
- Jalali, G., Unkel, J. H., & Reed, J. A. (2012). Management of dental complications in a child with rhabdomyosarcoma. *Pediatr Dent*, 34(7), 506-509. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265172>
- Juarez-Lopez, M. L. A., Solano-Silva, M. N., Fragoso-Rios, R., & Murrieta-Pruneda, F. (2018). Oral diseases in children with acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy treatment. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 56(2), 132-135. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29901909>
- Kapoor, G., Goswami, M., Sharma, S., Mehta, A., & Dhillon, J. K. (2019). Assessment of oral health status of children with Leukemia: A cross-sectional study. *Spec Care Dentist*, 39(6), 564-571. 10.1111/scd.12419
- Kaste, S. C., & Hopkins, K. P. (1994). Micrognathia after radiation therapy for childhood facial tumors. Report of two cases with long-term follow-up. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 77(1), 95-99. 10.1016/s0030-4220(06)80115-5
- Katalin, G., Mihaly, O., & Arpad, C. (1995). [Dental complications of radiotherapy of tumors of the nasal cavity in childhood]. *Fogorv Sz*, 88(12), 387-391. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8713940>
- Kowlessar, A., Naidu, R., Ramroop, V., Nurse, J., Dookie, K., Bodkyn, C., & Lalchandani, S. (2019). Oral health among children attending an oncology clinic in Trinidad. *Clin Exp Dent Res*, 5(6), 665-669. 10.1002/cre2.232
- Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E. (2008). Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*, 52(1), 61-77, viii. 10.1016/j.cden.2007.10.002
- Laudenbach, P., Boudiere, J. P., & Heubes, J. (1979). [Disturbances in development of the maxilla following interstitial radium therapy for a facial rhabdomyosarcoma at the age of 3 years (author's trans)]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 80(3), 174-177. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/288161>
- Lucena, N. N. N., Damascena, L. C. L., Ribeiro, I. L. A., Lima-Filho, L. M. A., & Valenca, A. M. G. (2019). The Contribution of Motor Changes to Oral Mucositis in Pediatric Cancer Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*, 16(18). 10.3390/ijerph16183395
- Ludke, M. & Andre, M. E. D. A. (2013). Pesquisas em educação: uma abordagem qualitativa. São Paulo: E.P.U.
- Peretz, B., Samat, H., & Kharouba, J. (2014). Chemotherapy induced dental changes in a child with medulloblastoma: a case report. *J Clin Pediatr Dent*, 38(3), 251-254. 10.17796/jcpd.38.3.c707838527x3155q
- Ponce-Torres, E., Ruiz-Rodriguez Mdel, S., Alejo-Gonzalez, F., Hernandez-Sierra, J. F., & Pozos-Guillen Ade, J. (2010). Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent*, 34(3), 275-279. 10.17796/jcpd.34.3.y060151580h301t7
- Rimulo, A. L., Ferreira, M. C., Abreu, M. H., Aguirre-Neto, J. C., & Paiva, S. M. (2011). Chemotherapy-induced oral mucositis in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur Arch Paediatr Dent*, 12(2), 124-127. 10.1007/BF03262792
- Ritwik, P., & Chrisentery-Singleton, T. E. (2020). Oral and dental considerations in pediatric cancers. *Cancer Metastasis Rev*, 39(1), 43-53. 10.1007/s10555-020-09842-5
- Svoboda, W. E., Aaron, G. R., & Albano, E. A. (1991). North American Burkitt's lymphoma presenting with intraoral symptoms. *Pediatr Dent*, 13(1), 52-58. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1945986>
- Velten, D. B., Zandonade, E., & Monteiro de Barros Miotto, M. H. (2017). Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health*, 17(1), 49. 10.1186/s12903-016-0331-8
- Venkataraghavan, K., Patil, S., Guvva, S., Karthik, S., & Bhandi, S. (2013). Abnormal odontogenesis following management of childhood cancer (retinoblastoma): review and a new variant. *J Contemp Dent Pract*, 14(2), 360-364. 10.5005/jp-journals-10024-1328
- Zarina, R. S., & Nik-Hussein, N. N. (2005). Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case. *J Clin Pediatr Dent*, 29(2), 167-174. 10.17796/jcpd.29.2.hq7307703428nt3v
- Zubowska, M., Wyka, K., Fendler, W., Mlynarski, W., & Zalewska-Szewczyk, B. (2013). Interleukin 18 as a marker of chronic nephropathy in children after anticancer treatment. *Dis Markers*, 35(6), 811-818. 10.1155/2013/369784