

GERLÍDIA ARAÚJO RODRIGUES

ANÁLISE DAS CONDIÇÕES BUCAIS EM CRIANÇAS SOBREVIVENTES AO
CÂNCER INFANTIL

BRASÍLIA-DF

2009

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

GERLÍDIA ARAÚJO RODRIGUES

**ANÁLISE DAS CONDIÇÕES BUCAIS EM CRIANÇAS SOBREVIVENTES AO
CÂNCER INFANTIL**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^ª.Dr^ª. **Nilce Santos de Melo**
Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. **Heliana Dantas Mestrinho**

BRASÍLIA-DF

2009

Dedico essa dissertação a minha família.

Agradecimentos

A Deus, por me permitir concluir esse trabalho tão enriquecedor.

Aos meus pais, pelo amor, carinho, torcida e incentivo.

Às minhas irmãs, pelo exemplo e pelo apoio.

Ao meu esposo Sérgio, pela sua compreensão e generosidade em tantos e muitos aspectos relacionados a esse trabalho no decorrer desses anos e pela sua demonstração de amor através disto.

Aos meus filhos, que tentaram entender minha ausência e estudo durante esse tempo.

Aos meus familiares e amigos que sempre torceram por mim.

A Paula, minha querida colega de pesquisa, que se tornou minha amiga e da minha família. Meu muito obrigada por toda sua ajuda e dedicação neste trabalho.

Ao amigo César, pela sua contribuição na estatística do trabalho. Obrigada pela paciência e pelas explicações.

A minha orientadora, pela confiança, generosidade, estímulo e exemplo. Obrigada pela convivência harmoniosa, pela sua integridade e amor pela ciência. É sempre muito bom ouvi-la.

A minha co-orientadora, minha conterrânea, a melhor odontopediatra que conheço. Obrigada pelo exemplo de amor às crianças, pelo extremo zelo com que cuidou de cada detalhe de seus tratamentos e pela grande ajuda na elaboração desse trabalho.

Aos profissionais do Hospital de Apoio de Brasília, especialmente Dr. Gilson Marra, pela confiança em mim depositada.

Aos funcionários do Hospital Universitário de Brasília, pela ajuda e disponibilidade no decorrer desse trabalho, especialmente a Eliane.

Aos pacientes do Centro de Câncer Bucal e seus familiares, cuja colaboração e interesse foram fundamentais para a realização desse trabalho.

Aos amigos do Mestrado e do Centro de Câncer Bucal, especialmente aos professores André Ferreira Leite e Paulo Tadeu de Sousa Figueiredo, pela ajuda, disponibilidade e generosidade, mesmo em momentos de tempo escasso, tornando esse trabalho possível.

Sumário

Lista de ilustrações	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de siglas de abreviaturas	x
Resumo	xi
Abstract	xii
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
Odontogênese	16
Formação da Coroa Dentária	17
Formação da Raiz Dentária	18
Cronologia do desenvolvimento dentário	19
Distúrbios no desenvolvimento dentário	21
Distúrbios na erupção dentária	22
Efeitos da terapia ânticancer no desenvolvimento dentário	23
Câncer infantil	24
Incidência do câncer infantil	24
Etiologia do câncer infantil	25
Princípios da Terapia anticâncer	26
Sobrevida do câncer infantil	29
Efeitos tardios bucais da terapia onco/hematológica	29
Alterações da Coroa	30
Alterações do Tamanho	33
<i>Microdontia</i>	33
Alterações da Raiz	34
<i>Taurodontia</i>	35
<i>Encurtamento radicular</i>	37
<i>Encurtamento radicular em forma de V</i>	38
Alterações de Irrupimento	39
<i>Atraso de Erupção Dentária</i>	39
Agenesia dentária	41
Fatores relacionados à prevalência das anomalias dentárias no câncer infantil	43
Tipo de câncer	43
Modalidade da terapia	48
<i>Quimioterapia</i>	48
<i>Radioterapia</i>	49
Duração e dose da terapia onco/hematológica	52

Idade da criança no início da terapia onco/hematológica	54
3. OBJETIVOS	56
Objetivo geral	56
Objetivos específicos	56
4. MATERIAIS E MÉTODO	57
Amostra	57
Casos de estudo	57
Critérios de inclusão	58
Critérios de exclusão	58
Controles	58
Exame clínico	59
Exames complementares	60
Critérios de diagnóstico das anomalias dentárias	61
Desenvolvimento dental	61
Alterações do esmalte dentário	62
Alterações do tamanho	64
Alterações da raiz	64
Alterações de irrompimento dentário	65
Alterações de número de dentes	65
Análise estatística	66
5. RESULTADOS	67
Distribuição demográfica	68
Caracterização da amostra	69
Prevalência das anomalias dentárias nos casos de estudo e nos controles	74
Associação das anomalias dentárias e o tipo de terapia onco/hematológica	80
Associação das anomalias dentárias com a dose da radioterapia	80
Associação das anomalias dentárias com a duração da terapia onco/hematológica	81
Idade da criança no início do tratamento de câncer	83
Relato de casos	84
Descrição do caso I	84
<i>Prancha I</i>	86
<i>Prancha II</i>	87
Descrição do caso II	88
<i>Prancha III</i>	91
<i>Prancha IV</i>	92
<i>Prancha V</i>	93

Descrição do caso III	94
<i>Prancha VI</i>	96
<i>Prancha VII</i>	97
6. DISCUSSÃO	98
7. CONCLUSÕES	122
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	123
ANEXOS	144
APÊNDICES	153

Lista de ilustrações

Figura 1 - Gráfico da distribuição da prevalência das anomalias dentárias nos casos de estudo e no grupo controle, com o (n) e a porcentagem na população estudada.	74
Figura 2 - Gráfico da distribuição da prevalência do DDE nos casos de estudo e no grupo controle, com o n e a porcentagem na população estudada.	76
Figura 3 - Gráfico da distribuição da prevalência do tipo de terapia onco/hematológica nos casos de estudo.	77
Figura 4 - Gráfico da distribuição da prevalência da dose da radioterapia nos casos de estudo.	78
Figura 5 - Gráfico da distribuição da prevalência da duração da terapia onco/hematológica nos casos de estudo.	78
Figura 6 - Gráfico da distribuição da prevalência da idade da criança no início da terapia onco/hematológica nos casos de estudo.	79
Prancha I – Características faciais e dentárias do caso clínico I.	86
Prancha II – Características radiográficas do caso clínico I.	87
Prancha III – Características faciais e dentárias do caso clínico II	91
Prancha IV – Características radiográficas do caso clínico II.	92
Prancha V – Fotografias do primeiro pré-molar superior esquerdo do caso clínico II.	93
Prancha VI - Características faciais e dentárias do caso clínico III.	96
Prancha VII - Características radiográficas e dentárias do caso clínico III.	97
Figura 7 - Representação gráfica do desenvolvimento da dentição humana desde os seus primórdios intra-uterinos, até a fase adulta. Fonte: Schrouer e Massler, 1940.	145
Figura 8 - Representação gráfica do desenvolvimento da dentição humana desde os seus primórdios intra-uterinos, até a fase adulta. Fonte: Schrouer e Massler, 1940.	146
Figura 9 – Representação gráfica dos dez estágios de desenvolvimento de Nolla. Fonte: Ferreira, 1998.	147
Figura 10 – Representação gráfica dos dez estágios de desenvolvimento de Nolla. Fonte: Ferreira, 1998.	148

Lista de tabelas

Tabela 1 - Prevalência das anomalias dentárias em sobreviventes do câncer infantil de acordo com a literatura.	55
Tabela 2 - Índice DDE Simplificado Modificado. Fonte: Clarkson, 1992.	63
Tabela 3 - Combinações do Índice DDE Simplificado Modificado. Fonte: Clarkson, 1992.	63
Tabela 4 - Classificação da superfície envolvida de acordo com o Índice DDE Simplificado Modificado. Fonte: Clarkson, 1992.	64
Tabela 5 - Distribuição dos casos de estudo e controles de acordo com o gênero.	69
Tabela 6 - Distribuição dos casos de estudo e controles de acordo com a idade e renda familiar, dados apresentados pelo valor da mediana, 1º e 3º quartil.	68
Tabela 7 - Caracterização dos casos de estudo de acordo com o tipo de câncer, idade na terapia, terapia recebida, duração da terapia, dose e local da radioterapia. Anomalias dentárias observadas, suas quantidades e dentes afetados também são apresentados.	70
Tabela 8 - Associações significantes das anomalias dentárias com os casos de estudo: p valor, qui-quadrado, razão de chances, intervalo de confiança e coeficiente de contingência.	75
Tabela 9 - Distribuição da frequência dos casos de estudo na associação significativa entre raiz em V e tipo de terapia, valores apresentados com números absolutos.	80
Tabela 10 - Distribuição da frequência dos casos de estudo (n) na associação significativa entre as anomalias dentárias e a dose da radioterapia.	82
Tabela 11 - Associação significativa entre anomalias dentárias e a dose da radioterapia: p valor, qui-quadrado e coeficiente de contingência.	81
Tabela 12 - Distribuição da frequência dos casos de estudo (n) na associação significativa entre raiz em V e a duração da terapia onco/hematológica.	83

Lista de siglas de abreviaturas

ATM's = Articulações Temporomandibulares

C = Cirurgia

CC = Coeficiente de Contingência

DDE = Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte

DF = Distrito Federal

DNA = Ácido Desoxirribonucléico

EUA = Estados Unidos da América

FGF = *Fibroblastic growth factor*

Gy = *Gray*

HAB = Hospital de Apoio de Brasília

HUB = Hospital Universitário de Brasília

IC = Intervalo de Confiança

INCA = Instituto Nacional do Câncer

LLA = Leucemia Linfocítica Aguda

LNH = Linfoma Não-Hodgkin

mg/Kg = Miligrama por quilo

mg/l = Miligrama por litro

NBL = Neuroblastoma

QT = Quimioterapia

RC = Razão de chances

ROC = *Receiver Operating Characteristic*

RMS = Rabdomiosarcoma

RT = Radioterapia

SNC = Sistema Nervoso Central

TGF β = *Transforming growth factor β*

χ^2 = Qui-quadrado

Wnt = *Wingless*

> = Maior

< = Menor

\leq = Menor ou igual

Resumo

O objetivo desse estudo foi analisar as condições bucais em crianças sobreviventes ao câncer infantil, caracterizar a amostra, comparar a prevalência das anomalias dentárias nos casos de estudo com o grupo controle e verificar as possíveis associações entre as anomalias dentárias nos dentes permanentes com a modalidade, a duração e a idade à época da terapia onco/hematológica. Esse trabalho foi um estudo caso-controle realizado com 43 pacientes de oito a vinte anos de idade, submetidos a tratamento quimioterápico e/ou radioterápico até os sete anos de idade, devido ao câncer. O grupo controle foi constituído de 129 crianças com mesma idade, gênero e renda familiar dos casos de estudo. Os pacientes foram avaliados clínica e radiograficamente. O estudo da prevalência de defeitos de esmalte foi registrado de acordo com o índice DDE Simplificado Modificado e distúrbios no desenvolvimento dental foram diagnosticados nas radiografias panorâmicas, baseado na classificação sugerida por Dahllöf *et al.* (1988a), entre novembro de 2004 a janeiro de 2009, no Centro de Câncer Bucal do Hospital Universitário de Brasília, Distrito Federal. Nos casos de estudo observou-se uma maior prevalência, estatisticamente significativa, de defeitos de desenvolvimento de esmalte, microdontia, encurtamento radicular, raiz em V, atraso de erupção dentária e agenesia dentária comparado ao grupo controle. A radioterapia, principalmente em doses radioterápicas >30Gy, foi o fator mais impactante na frequência das alterações dentárias nos casos de estudo. A duração da terapia não mostrou associação com uma maior ou menor prevalência das anomalias, independente de ser por seis, 12 ou 24 meses. De acordo com os testes aplicados nessa amostra, não houve associação entre a idade da criança no início do tratamento e a prevalência das anomalias. A terapia onco/hematológica em crianças de zero a sete anos de idade mostrou-se um fator que aumentou a prevalência das anomalias dentárias nessa amostra estudada.

Palavras-chave: sobreviventes do câncer infantil, efeitos tardios bucais, anomalias dentárias, terapia antineoplásica.

Abstract

The aim of this investigation was to examine the oral conditions in childhood cancer long-term survivors, characterize the sample, comparing the prevalence of dental anomalies in the case studies with the control group. Possible correlations between the type and duration of the antineoplastic treatment as well as the patient's age during the treatment and the presence of dental abnormalities in permanent teeth were analyzed. In a case-control study, 43 patients ranging 8 to 20 years of age, who undergone cancer related chemio and/or radiotherapy from 0 to 7 years of age were included. Control group was comprised of 129 children matching the case group's age, gender and family income. The patients were assessed both clinically and radiographically. Prevalence analysis of developmental defects of enamel was recorded according to the DDE index and dental development was diagnosed by panoramic x-ray, based on Dahllof's classification. A significant higher prevalence was found for developmental defects of enamel, hypoplasia, microdontia, short root, V-shaped root, late tooth eruption and agenesis in the case group. Radiotherapy, specially in doses below 30 Gy, had the strongest influence in the frequency dental abnormalities. On the other hand neither the patient's age nor the length of the treatment showed any influence on the appearance of such conditions. Antineoplastic therapy in children up to 7 years of age has been shown to increase the prevalence of dental abnormalities in the studied sample.

Key-words: Childhood cancer, long-term survivor, lated dental effects, dental abnormalities, antineoplastic therapy.

1. INTRODUÇÃO

Desde 1970, vem-se observando um aumento linear das taxas de cura dos tumores da infância (Jemal *et al.*, 2007). Com o aumento da sobrevida, a atenção agora é voltada para o sobrevivente e os efeitos tardios decorrentes de terapia. Depois de uma média de 17 anos, 62% a 75% dos sobreviventes do câncer infantil têm um ou mais efeitos tardios adversos, e 27% a 40% têm pelo menos um distúrbio severo (Oeffinger *et al.*, 2006).

A falta de especificidade dos agentes quimioterápicos e radioterápicos em termos de diferenciar as células neoplásicas das células metabolicamente ativas pode resultar em anormalidades nos desenvolvimentos dental e facial (Alpaslan *et al.*, 1999). Essas seqüelas bucais tardias causadas pelo uso da terapia antineoplásica podem ser devastadoras e diminuir significativamente a qualidade de vida do paciente (Hong e Fonseca, 2008). Os efeitos são mais severos em pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço, onde 77% a 100% deles têm danos leves a severos nos tecidos moles e ossos decorrentes da radiação (Paulino *et al.*, 2000).

O desenvolvimento dentário pode ser afetado por um fator ambiental, como a radiação, e por fatores sistêmicos, que incluem a quimioterapia, terapia antibiótica, febres e desequilíbrios nutricionais, causando distúrbios metabólicos. Se há atividade no desenvolvimento dentário durante o período do tratamento onco/hematológico, a quimioterapia e a radioterapia podem causar danos ao desenvolvimento do dente dependendo da idade da criança no início da terapia, da duração e da dose da terapia recebida (Maguire *et al.*, 1987). A extensão dessas anormalidades depende do número de células em

fases susceptíveis do ciclo celular (Alpaslan *et al.*, 1999). As seqüelas tardias bucais associadas à terapia antineoplásica na infância já descritas na literatura, incluem agenesia dentária, microdontia, hipoplasia de esmalte, malformação radicular, erupção dentária tardia, (Purdell-Lewis *et al.*, 1988; Nunn *et al.*, 1991), bem como distúrbios no crescimento facial (Sonis *et al.*, 1990; Dahllof *et al.*, 1998b).

Em estudos prévios, o uso de irradiação craniana profilática e a quimioterapia multimodal resultaram numa maior prevalência de defeitos de desenvolvimento dental em sobreviventes comparados com controles saudáveis (Maguire *et al.*, 1987; Purdell-Lewis *et al.*, 1988; Nunn *et al.*, 1991; Pajari *et al.*, 1988b; Oguz *et al.*, 2004). Entretanto, há poucos estudos realizados nessa área, no Brasil, e em ambos não houve grupo de controle para comparação (Minicucci *et al.*, 2003; Lopes *et al.*, 2006).

O aumento do conhecimento sobre anormalidades dentais em crianças com câncer e seus fatores causais e precipitadores podem contribuir para um diagnóstico precoce e também para que medidas preventivas possam ser tomadas. Como atualmente mais crianças estão sobrevivendo ao câncer infantil, estudos clínicos sobre os efeitos tardios são importantes para dar suporte aos programas preventivos, mostrar os problemas de saúde correntes e determinar as necessidades para prevenção das sequelas (van der Pas-van Voskuilen *et al.*, 2009).

Nessa perspectiva, o presente estudo tem por objetivo analisar as condições bucais em crianças sobreviventes ao câncer infantil, comparando a prevalência das anomalias dentárias nos casos de estudo com o grupo controle; caracterizando a amostra; analisando as possíveis associações

entre as anomalias dentárias e a modalidade, a duração e a idade à época da terapia onco/hematológica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Odontogênese

A odontogênese é um processo complexo mediado por interações epitélio-mesenquimais seqüenciais e recíprocas (Thesleff *et al.*, 1995; Thesleff, 2003). O conhecimento atual acerca da odontogênese baseia-se, fundamentalmente, no estudo da odontogênese em roedores, uma vez que os eventos iniciais do desenvolvimento dentário sugerem ser muito similares aos dos mamíferos (Miletich e Sharpe, 2003).

Entretanto, quanto aos mecanismos biológicos envolvidos no desenvolvimento radicular, existem diferenças significativas entre as diferentes espécies e os dados não podem ser extrapolados para modelos humanos (Thomas, 1995). Evidências de desenvolvimento do dente humano podem ser observadas tão cedo quanto na sexta semana de vida intra-uterina, quando a lâmina dental prolifera e termina aproximadamente aos 21 anos de idade, envolvendo a formação da coroa e da raiz dentária. Para a dentição permanente, o início da formação se dá entre a 20ª semana de vida intra-uterina e o 10º mês de vida após o nascimento (Schrouer e Massler, 1940).

Formação da coroa dentária

Durante a formação da coroa dentária podem ser evidenciadas morfologicamente as fases de lâmina dentária, botão, capuz, campânula e campânula tardia (Katchburian e Arana, 1999). As células da camada basal do epitélio bucal proliferam, causando um espessamento epitelial na região das futuras arcadas dentárias, resultando na chamada lâmina dentária (Thesleff, 2006).

Na fase de botão, surgem 10 tumefações esféricas ou ovóides em cada maxilar, na posição que vai ser ocupada pelos dentes decíduos. Esses surgem da lâmina dentária, assim como os molares permanentes. Os incisivos, caninos e pré-molares se formam a partir de botões oriundos de seus antecessores decíduos (McDonald e Avery, 1995).

A transição da fase de botão para capuz é um passo crítico, marcando o início da morfogênese da coroa dentária. No topo do botão dentário surge uma estrutura histologicamente reconhecível denominada de nó do esmalte, que é um centro de sinalização transitório formado por células ectodérmicas não-proliferativas (Jernvall *et al.*, 1994; Thesleff *et al.*, 2001).

Na fase de campânula, entre o retículo estrelado e o epitélio interno do órgão de esmalte surgem duas ou três camadas de células que compõem o estrato intermediário (Katchburian e Arana, 1999).

A forma final da coroa do dente é determinada quando as células que formarão os tecidos duros da coroa se diferenciam na interface epitélio-mesênquima, precisamente controladas em tempo e espaço, e começam a depositar a matriz extracelular desses tecidos, a chamada fase de campânula tardia (Jernvall e Thesleff, 2000; Thesleff *et al.*, 1995). Essas células são os odontoblastos e os ameloblastos, que formarão a dentina e o esmalte

respectivamente. Os odontoblastos se diferenciam a partir das células ectomesênquimais; os ameloblastos, a partir das células epiteliais. A sinalização entre os dois tecidos, o epitélio e o ecto-mesênquima, é o mecanismo regulatório chave que governa o desenvolvimento dentário (Thesleff, 2006). Os sinais provenientes do epitélio são pré-requisitos para a diferenciação terminal das células superficiais da papila dentária em odontoblastos. Por sua vez, sinais subseqüentes recíprocos dos odontoblastos e da matriz da pré-dentina secretada por eles governam a diferenciação das células do epitélio em ameloblastos (Thesleff *et al.*, 1995).

Uma vez completadas a morfogênese e a secreção e mineralização da matriz extracelular da dentina e do esmalte da coroa dentária, o germe do dente em desenvolvimento começa a formar sua raiz, ou seja, os tecidos que irão estabelecer sua inserção no osso alveolar circundante (Thomas, 1995).

Formação da raiz dentária

A formação da raiz dentária inicia-se a partir da proliferação celular da alça cervical, o ponto de encontro entre os epitélios interno e externo do órgão do esmalte. Essa proliferação forma uma dupla camada de células epiteliais conhecida como bainha epitelial de Hertwig, que prolifera e direciona o processo de formação radicular. O ectomesênquima também prolifera apicalmente, gerando não somente a população celular que contribuirá para o desenvolvimento da polpa radicular, mas também para o desenvolvimento daquelas células que formarão o periodonto de inserção. A bainha epitelial de Hertwig se estende, então, demarcando a região da polpa dentária radicular e

a do periodonto. À medida que ocorre a proliferação da bainha epitelial de Hertwig e vai sendo formada a raiz dentária, o dente começa o seu processo de erupção na cavidade oral. O processo de rizogênese só se completa após a total erupção dentária. Enquanto a raiz é formada, os tecidos de suporte dentário também estão se desenvolvendo (Thomas, 1995).

Os primeiros sinais de desenvolvimento radicular nos dentes permanentes são vistos nas radiografias panorâmicas por volta dos três anos de idade, com o início da formação radicular dos incisivos centrais e primeiros molares permanentes (Van der Pas-van Voskuilen *et al.*, 2009).

A odontogênese está sob um estrito controle genético que determina a posição, o número, a forma e o tamanho dos dentes. Várias moléculas sinalizadoras medeiam a comunicação celular durante a odontogênese. Os mesmos sinais são usados seqüencialmente ao longo da morfogênese da coroa e muitos sinais freqüentemente mostram co-expressão (Thesleff, 2003; Thesleff, 2006). Há cerca de 300 genes que regulam o desenvolvimento dentário, agindo na comunicação celular. Os mediadores são sinais moleculares que pertencem principalmente a quatro famílias: TGF β , Wnt, FGF e Hedgehog (Thesleff, 2003). Segundo Thesleff e Pirinen (2003), mutações em muitos desses genes causam defeitos dentais em homens (Thesleff e Pirinen, 2003).

Cronologia do desenvolvimento dentário

Schour e Massler (1940) descreveram o desenvolvimento da dentição decídua e permanente, como um processo complexo que inicia no período intra-uterino, atinge a completa formação nos dentes permanentes com o desempenho de suas funções e estende-se ao longo da vida. Os autores elaboraram um quadro (Anexo A) que mostra a época de formação, o grau de calcificação, o tamanho absoluto e relativo e a seqüência de erupção e substituição dos dentes decíduos e permanentes. Segundo esses autores, a mineralização dos incisivos centrais decíduos começa durante a 14ª semana de vida intra-uterina e continua nos dentes permanentes até o fechamento apical das raízes dos caninos e segundos molares permanentes que ocorrem dos 14 aos 15 anos de idade (Schour e Massler, 1940).

O importante para a avaliação da cronologia de um paciente é determinar a cronologia individual de erupção através de tomadas radiográficas para avaliar o desenvolvimento radicular em estágios subseqüentes de desenvolvimento. No estudo realizado por Nolla, em 1960, o autor utilizou uma série de radiografias com o objetivo de analisar o desenvolvimento da dentição, desde o início até o final da calcificação dentária. Nesse trabalho, foram elaboradas ilustrações com dez estágios de desenvolvimento dentário, onde, para cada estágio, foram descritas os valores médios de idades cronológicas. Nolla observou cada dente da mandíbula e da maxila, separadamente, tanto no gênero masculino como no feminino. Foi verificado que para cada dente o tipo de desenvolvimento foi semelhante, e que em média não foram observadas diferenças na seqüência geral de desenvolvimento entre os gêneros. Nolla dividiu o desenvolvimento dos dentes em 10 estágios conforme o Anexo B (Nolla, 1960).

Distúrbios no desenvolvimento dentário

O desenvolvimento dental é um processo único que leva de 15 a 16 anos para ser completado, excluindo os terceiros molares. Durante todo esse tempo os dentes são susceptíveis a distúrbios ambientais. Influências externas podem ser a irradiação e o trauma. Influências internas podem ser a quimioterapia (QT) antineoplásica, febres e distúrbios metabólicos, resultantes de desequilíbrios nutricionais ou de desordens genéticas (Jaffe *et al.*, 1984; Maguire *et al.*, 1987). Entre essas últimas, destacamos: a síndrome de trissomia do 21 ou Síndrome de Down, a disostose cleido-craniana e cleido-facial, a síndrome de Crouzon, a síndrome de Gardner, a atrofia hemi-facial, a fissura lábio-palatina e a fibromatose gengival.

Há doenças e fatores sistêmicos que também podem afetar o desenvolvimento dentário, como: hipoparatiroidismo, deficiência de vitaminas A e B, hipopituitarismo, raquitismo, hipotireoidismo, doenças febris e fatores idiopáticos (Van der Linden 1983; Valladares-Neto *et al.*, 1995).

Distúrbios na erupção dentária

Os dentes permanentes iniciam os movimentos eruptivos somente quando a coroa está completa. Passam pela crista do processo alveolar, quando aproximadamente dois terços da raiz estão formados, e perfuram a margem gengival, quando cerca de três quartos da raiz estão completos.

Tanto a seqüência quanto a época de erupção parecem ser, em grande parte, determinadas geneticamente (Van der Linden, 1986).

Os fatores locais que podem afetar o processo de erupção dentária podem ser variáveis, como, por exemplo, os distúrbios mecânicos e os processos patológicos localizados (Nolla, 1960). Outros fatores locais podem ser a erupção ectópica, trauma, raiz residual persistente, dente decíduo anquilosado, fibrose gengival, hematoma de erupção, cisto, dente supranumerário, dilaceração radicular, neoplasias, má formação de dentes permanentes ou decíduos incluindo a odontodisplasia, raiz supranumerária, macrodontia, seqüência alterada de erupção, cárie ou restauração defeituosa, fatores iatrogênicos e fatores idiopáticos (Van der Linden 1986; Valladares-Neto *et al.*, 1995).

A terapia antineoplásica pode causar distúrbios tanto na erupção quanto no desenvolvimento dentário. Os mecanismos moleculares exatos da terapia anticâncer que resultam em aberrações dentais não são completamente conhecidos. (Zarina *et al.*, 2005; Jaffe *et al.*, 1984).

Efeitos da terapia anticâncer no desenvolvimento dentário

A variedade de agentes quimioterápicos administrados aos pacientes pode interferir com a formação dentária, o que não nos permite distinguir esses efeitos adequadamente (Jaffe *et al.*, 1984; Duggal, 2003; Holtta *et al.*, 2005b). Também a falta de especificidade dos agentes quimioterápicos e radioterápicos em diferenciar as células neoplásicas das células metabolicamente ativas pode resultar em anormalidades do desenvolvimento

dental e facial (Alpaslan *et al.*, 1999). Associado a isso, a alta sensibilidade das células da cavidade oral às toxicidades dos agentes antineoplásicos, também contribui para o aparecimento dessas alterações (Hong e Fonseca, 2008).

As consequências dentais parecem depender da sensibilidade celular e da dose da radiação, já que dentes com o mesmo nível de desenvolvimento parecem não ser afetados na mesma extensão (Holttta *et al.*, 2005b; Dahllof *et al.*, 1988b). Assim, o mesmo tratamento pode causar agenesia dental ou microdontia em um estágio precoce do desenvolvimento dental, mas posteriormente, afetar o desenvolvimento radicular (Poyton, 1968; Maguire *et al.*, 1987; Holttta, 2005c). Os ápices de dentes irradiados fecham mais precocemente que o normal, e o tempo de erupção também pode ser afetado (Poyton, 1968). Essas alterações podem ser causadas pelo câncer infantil, pelo tratamento com quimioterapia (QT) ou pela irradiação (Zarina *et al.*, 2005).

Câncer infantil

Os tumores infantis, entendidos como o conjunto de neoplasias que acometem os menores de 15 anos, são classificados com base na morfologia e não pela topografia do tumor primário, exceto pelos tumores do Sistema Nervoso Central (SNC). A cada dia, porém, a classificação dos tumores pediátricos ganha mais detalhamento, devido aos avanços nas técnicas laboratoriais baseadas na Biologia Molecular, na Imunologia e na Genética

Celular (Reis *et al.*, 2007). A incorporação de novos conhecimentos e tecnologia disponíveis têm-se tornado essencial no diagnóstico precoce dos tumores, melhorando os resultados do tratamento e proporcionando maiores taxas de sobrevivência (Jemal *et al.*, 2007).

As neoplasias mais frequentes na infância são as leucemias, particularmente as leucemias linfocíticas, tumores do SNC, linfomas, neuroblastomas (NBL) e tumores renais (Reis *et al.*, 2007). No Brasil, a leucemia é o tipo de câncer mais frequente, seguido pelo linfoma e pelo tumor de SNC (INCA, 2009).

Incidência do câncer infantil

O câncer pediátrico representa entre 0,5% a 3% de todas as neoplasias na maioria das populações (Parkin *et al.*, 1988). Em geral, a incidência total de tumores malignos na infância é maior no gênero masculino. Com relação à idade, a incidência de malignidade infantil é maior no primeiro ano de vida, com um segundo pico entre dois e três anos de idade (Jemal *et al.*, 2007). Nos Estados Unidos da América (EUA), o câncer constitui a segunda causa de mortalidade entre crianças e adolescentes abaixo de 15 anos de idade, sendo superado apenas pelos acidentes (Jemal *et al.*, 2008). A taxa de incidência do câncer infantil tem crescido em torno de 1% ao ano. Esse crescimento tem sido inversamente proporcional ao crescimento da taxa de mortalidade e estima-se que a taxa de cura global esteja em torno de 85%. É esperado que, em 2010, um em cada 250 adultos seja um sobrevivente de câncer na infância (Rodrigues e Camargo, 2003).

Estimativa realizada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o biênio 2008/2009, baseado em referências dos registros de base populacional, revela que ocorrerão no Brasil cerca de 9.890 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até 18 anos de idade (INCA, 2009). No Distrito Federal (DF), 240 novos casos de câncer são diagnosticados por ano. Desses, 58% são de moradores da cidade. Atualmente, 489 crianças estão em tratamento na rede pública do DF. Das mortes na infância no DF, 14% são provocadas pelo câncer. É a doença que mais mata na capital do Brasil (Secretaria Estadual de Saúde do DF, 2009).

Etiologia do câncer infantil

Os tumores da infância diferem dos tumores típicos de adultos em relação à sua localização, tipo histológico e comportamento clínico (Little, 1999). Enquanto os tumores nos adultos estão, em geral, relacionados à exposição a vários fatores de risco como o tabagismo, estilos de vida, alimentação, ocupação e agentes carcinógenos específicos, nas malignidades da infância não se observa, claramente, essa associação. Apesar de alguns associarem o câncer infantil com fatores endógenos, principalmente fatores genéticos, e exógenos, como agentes físicos, químicos e biológicos, a maior parte das causas dos tumores pediátricos ainda é, completamente, desconhecida (Holttá, 2005c; Reis *et al.*, 2007). Sabe-se ainda que, do ponto de vista clínico, os tumores pediátricos apresentam menores períodos de latência, crescem mais rapidamente e são mais invasivos, porém respondem melhor ao tratamento e são considerados

de bom prognóstico (Little, 1999).

Princípios da terapia anticâncer

O tratamento do câncer infantil pela sua complexidade é efetuado em centro especializado, e compreende três modalidades principais: quimioterapia, cirurgia e radioterapia (RT), sendo aplicado de forma individualizada para cada tumor específico e de acordo com a extensão da doença (Little, 1999). A terapia curativa mais antiga para tumores sólidos é a cirurgia, que hoje é combinada com outras modalidades. Ela tem um papel crucial para Tumor de Wilms, neuroblastomas, sarcomas de partes moles e tumores ósseos (Holtta, 2005c). A cirurgia é uma parte integral do tratamento por duas razões. Primeiro, estabelece um diagnóstico preciso através de biópsia e tanto a cirurgia quanto à radioterapia são empregadas para eliminar o máximo de células tumorais daquela região. Porém, no caso de lesões microscópicas, a quimioterapia é a terapia mais indicada (Paulino e Okcu, 2008).

Nos anos 1960, a quimioterapia foi reconhecida como um complemento importante da cirurgia, podendo ser indicada como tratamento isolado ou ainda ser feita em conjunto com a cirurgia e a radioterapia, dependendo de fatores como tipo de tumor, localização e estágio da doença (Leaphart e Rodeberg, 2007). A partir dos anos 1980, a sobrevivência dos pacientes submetidos à terapia antineoplásica aumentou expressivamente. Esse avanço se deve em grande parte à adoção da poliquimioterapia (Reis, 2006).

A quimioterapia tem como mecanismo fundamental a inibição não-seletiva da proliferação celular. A maior parte dos alvos moleculares, sobre os quais os quimioterápicos atuam, também, estão presentes em células não-tumorais, de forma que esses agentes apresentam baixa ou nenhuma seletividade. As diferenças entre as doses que produzem o efeito antitumoral e as que causam toxicidade são pequenas. Assim sendo, freqüentemente é observada severa toxicidade nas doses que precisam ser administradas para que os efeitos terapêuticos sejam obtidos (Reis, 2006).

Durante os últimos 75 anos, a radioterapia foi incorporada ao tratamento inicial de muitos tumores pediátricos, quer como terapia adjuvante para tumores ressecados, tratamento definitivo para malignidades não ressecáveis ou como tratamento profilático para doenças microscópicas ocultas (Knab e Connell, 2007). Taylor, em sua revisão da literatura sobre abordagens radioterapêuticas no tratamento de câncer infantil, observou que a radioterapia é uma importante modalidade terapêutica que pode ser utilizada em 40% a 50% das crianças com câncer (Taylor, 1996). Além de seu papel em doenças como a leucemia linfocítica aguda e tumores cerebrais, a radioterapia também desempenha um importante papel no tratamento de cânceres como linfoma de Hodgkin, sarcoma de Ewing e rhabdomiosarcoma, em combinação com a quimioterapia e como cuidado paliativo nos tumores metastáticos (Gibbs *et al.*, 2006).

A utilização da radiação na clínica oncológica baseia-se na diferente sensibilidade entre o tecido são e o tecido neoplásico e na precisão com que hoje se irradia determinado alvo, poupando os tecidos adjacentes. O primeiro aspecto se deve a menor eficácia das células tumorais nos mecanismos de

reparação do DNA. O uso de várias sessões permite que essa diferença se acentue. A reparação faz-se para as lesões subletais, no intervalo entre uma sessão de irradiação e a seguinte. Esse é o fundamento da irradiação fraccionada em várias sessões. As células possuem mecanismo de reparo que, na maioria dos casos podem restaurar a estrutura original da molécula do DNA em poucas horas, causando danos celulares subletais. Mas danos extensos podem ser letais, causando apoptose e morte (Holtta, 2005c).

Segundo Reis *et al.* (2007), as alterações químicas provocadas pela radiação podem afetar uma célula de várias maneiras, resultando em morte prematura, impedimento ou retardo de divisão celular ou modificação permanente que é passada para as células de gerações posteriores. Os autores alertam ainda para os efeitos tardios desse tratamento: os efeitos decorrentes do uso das radiações ionizantes sobre o organismo variam de dezenas de minutos até dezenas de anos, dependendo dos sintomas. (Reis *et al.*, 2007).

Sobrevida do câncer infantil

Desde 1970, vem-se observando um aumento linear das taxas de cura dos tumores da infância (Jemal *et al.*, 2007). O valor médio da sobrevida cumulativa em cinco anos é cerca de 80% nos EUA (Jemal *et al.*, 2008). Já no Brasil, a sobrevida dos pacientes com câncer na infância está atingindo taxas semelhantes aos países desenvolvidos (Rodrigues e Camargo, 2003). Os recentes avanços no uso dos medicamentos quimioterápicos e o emprego de esquemas combinados de drogas permitiram elevar a sobrevida de

crianças com neoplasias, particularmente as hematológicas (Ries *et al.*, 1999). No Brasil, as crianças e jovens com Leucemia Linfocítica Aguda curam-se em 70% a 80% dos casos (INCA, 2009). Com o aumento da sobrevida, a atenção agora é voltada para o sobrevivente e os efeitos tardios decorrentes da terapia, entre eles os bucais.

Efeitos bucais tardios da terapia oncológica

Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil podem se manifestar mais precocemente ou em longo prazo, dependendo do tratamento utilizado e da idade da criança ao ser exposta ao tratamento (Lopes *et al.*, 2000). Antes da morfodiferenciação e da mineralização dos dentes, a radioterapia pode resultar em atraso no desenvolvimento do germe dental (Sonis *et al.*, 1990). Uma dose pesada de radiação nos estágios iniciais do desenvolvimento dentário, entretanto, pode causar uma falha completa do desenvolvimento do dente. No caso de dose média de radiação num estágio tardio de desenvolvimento, pode haver distúrbios na região apical do dente (Poyton, 1968). De acordo com Lopes *et al.* (2006), as anormalidades dentais observadas em crianças tratadas por câncer podem ser encontradas na forma, nas alterações no número e na formação radicular.

Alterações da coroa

Defeitos de desenvolvimento do esmalte podem ser definidos como distúrbios na formação da matriz, na função celular e na regulação do desenvolvimento, ocorridos durante a amelogenese. São alterações visíveis da translucidez e/ou da espessura normal do esmalte dentário (Suckling, 1989). Os defeitos de esmalte podem ser localizados afetando um único ou múltiplos dentes, em grau variável, tanto na dentição decídua como na permanente. Estes defeitos podem ser de dois tipos: as hipoplasias de esmalte e as opacidades, com etiologia variável: fatores locais, genéticos, ambientais e sistêmicos (Ainamo e Cutress, 1982; Pajari *et al.*, 1988b; Dallof *et al.*, 1988a; Seow, 1991; Seow, 1997).

A hipoplasia de esmalte é definida como um defeito quantitativo do esmalte, provocando uma redução da sua espessura. Pode ser identificada visual e morfológicamente como pontos rasos ou profundos, arranjados linearmente ou de forma difusa, envolvendo parte ou toda a superfície do esmalte; podendo apresentar ainda estrias curtas ou compridas, largas ou estreitas e pequenas ou grandes áreas com ausência de esmalte sobre a dentina (Ainamo e Cutress, 1982; Suckling, 1989; Seow, 1991; Seow, 1997).

As opacidades são defeitos qualitativos que alteram a translucidez do esmalte devido a distúrbios na mineralização (Ainamo e Cutress, 1982; Suckling, 1989; Seow, 1991; Seow 1997). As opacidades do esmalte podem ser demarcadas ou difusas. As opacidades difusas não possuem borda definida e podem ser lineares, ocupando pequenas áreas ou contínuas, com esmalte adjacente normal. As opacidades demarcadas têm uma borda bem definida, com esmalte adjacente normal e podendo ter coloração branca a marrom. Perda de esmalte pode ocorrer pós-erupção, quando o esmalte

enfraquecido deriva de uma mineralização/ maturação insuficiente (Seow, 1997).

O diagnóstico etiológico dos defeitos de esmalte é difícil devido à aparência não-específica dos defeitos, resultando de uma variedade de causas e os dados são limitados para avaliar a cronologia do desenvolvimento da dentição humana. Os defeitos de esmalte podem ser mascarados pela saliva, placa, iluminação incorreta e efeitos confundidores da cárie, atrição e perda traumática de estrutura dentária (Seow, 1997).

Na população geral, a prevalência de defeitos de desenvolvimento de esmalte é maior em dentes permanentes, podendo variar de 4% a 60% de acordo com a população estudada (Seow, 1991; Seow, 1997). Já em crianças depois da terapia antineoplásica, essa prevalência varia de 11,5% a 95% (Avsar *et al.*, 2007; Purdell-Lewis *et al.*, 1988; Pajari e Lanning, 1995). Em estudo realizado no Brasil, a prevalência de hipoplasia em sobreviventes do câncer infantil foi de 39%, em uma amostra com 76 pacientes (Minicucci *et al.*, 2003).

Welbury *et al.* (1984) descreveram os efeitos tardios do tratamento em crianças sobreviventes à doença maligna em um estudo transversal, através de exames clínicos e radiográficos em 64 crianças : 37 com leucemia e 27 com tumores sólidos, que estavam em remissão da doença. A hipoplasia foi encontrada em 36% dos pacientes e a hipodontia em 19% dos pacientes. Não houve diferença na prevalência dessas anomalias entre as crianças que tinham leucemia ou tumores sólidos.

Dahllof *et al.* (1994) relataram distúrbios no desenvolvimento dental com estudos radiográficos e histológicos em um paciente tratado por

leucemia. O exame histológico de dois dentes permanentes extraídos mostrou que a coroa do incisivo lateral superior exibiu numerosas linhas incrementais que correspondem ao período de tratamento com as drogas citotóxicas. O segundo pré-molar superior exibiu linhas incrementais espaçadas regularmente no esmalte e na dentina. Uma hipoplasia foi vista na parte cervical da coroa correspondendo à época de administração de irradiação de 10Gy no corpo todo. De acordo com os autores, a quimioterapia induz principalmente distúrbios qualitativos na dentina e esmalte, enquanto que a irradiação no corpo todo induziu alterações qualitativas e quantitativas. O efeito da radiação na formação radicular resultou em raízes curtas com áreas de reabsorção.

No recente trabalho de Van der Pas-van Voskuilen *et al.* (2009), os autores recrutaram 40 crianças, 30 meninos e 10 meninas, com idades entre dois e 18 anos, que fizeram transplante de medula óssea na Leiden University Medical Center, em Leiden, Holanda. As crianças tinham entre dois meses e nove anos de idade na época do transplante, com uma média de idade de três anos e meio e foram avaliadas por no mínimo dois anos após o transplante, com exames clínicos e radiografias panorâmicas para acompanhar seu desenvolvimento dental. Não foram encontrados pontos nem descolorações indicativos de defeitos de desenvolvimento do esmalte nesta população. Crianças que tinham menos de três anos de idade na época do transplante tiveram mais dentes ausentes que as crianças mais velhas e a média da idade dental foi mais alta que a idade cronológica no grupo estudado devido ao fechamento apical prematuro das raízes. Todas as crianças examinadas tinham distúrbios de desenvolvimento dental, incluindo

agenesia, raízes curtas, e arrastado desenvolvimento radicular (Van der Pas-van Voskuilen *et al.*, 2009).

Alterações do tamanho

Microdontia

Um dente é considerado pequeno quando comparado com o dente oposto (Nuez, 1960). A prevalência de microdontia de dentes permanentes em crianças sem tratamento antineoplásico é geralmente muito baixa, em torno de 4% (Vaughan *et al.*, 2005). Depois do tratamento de câncer infantil, entretanto, essa prevalência de microdontia encontrada na literatura aumenta, passando a variar entre 7% a 75% (Lopes *et al.*, 2006; Nasman *et al.*, 1997). Segundo Dahllof *et al.* (1988a), a microdontia e a agenesia são achados comuns em pacientes que receberam radioterapia durante o desenvolvimento do dente.

No estudo transversal de Jaffe *et al.* (1984) os autores reportaram as anormalidades dentais e maxilofaciais em 68 sobreviventes do câncer infantil no Texas, EUA. Os instrumentos de coleta de dados foram o exame físico, o exame clínico e a radiografia panorâmica. Em 45 pacientes também houve irradiação na região maxilofacial, além da quimioterapia. As anormalidades dentais e maxilofaciais foram detectadas em 37 dos 45 (82%) pacientes irradiados. Foram encontradas raízes curtas, desenvolvimento dental atrasado, trismo, relação oclusal anormal e deformidades faciais. As anormalidades foram mais severas nos pacientes que receberam radiação

numa idade precoce e em altas dosagens, especialmente os pacientes com rabdiosarcoma que usaram doses de radiação de 45 Gy a 65 Gy. Os possíveis efeitos da quimioterapia encontrados em cinco dos 23 pacientes foram amelogenese imperfeita, microdontia de pré-molares e uma tendência ao taurodontismo.

Alterações da raiz

Como o desenvolvimento radicular é um processo lento, pode ser esperado um período de um a dois anos antes que os primeiros sinais de possíveis distúrbios radiculares possam ser detectados em radiografias nos sobreviventes do câncer infantil (Van der Pas-van Voskuilen *et al.*, 2009). Taurodontia, encurtamento radicular e o encurtamento radicular em forma de V são exemplos desses distúrbios.

Taurodontia

Taurodontia é uma anomalia dentária de forma que resulta da invaginação atrasada das células da bainha epitelial de Hertwig, criando assim uma câmara pulpar alongada (Wright, 2007). É um distúrbio em que dentes multirradiculares apresentam uma extensão da câmara pulpar em direção ao ápice radicular e não apresentam constrição cervical, o que resulta em uma coroa com forma retangular e uma proporção alterada do tamanho da coroa em relação à raiz (Seow, 1993; Ackerman *et al.*, 1973). A taurodontia ocorre mais freqüentemente como uma anomalia isolada, mas se

apresenta também como um ponto marcante em algumas síndromes, principalmente naquelas que envolvem defeitos de origem ectodérmica, incluindo a síndrome de Klinefelter, odontodisplasia, displasia ectodérmica e síndrome de Down (Seow e Lai, 1989).

O valor médio da frequência de taurodontia reportada na literatura mundial é de 0,3 a 11,3% (Seow e Lai, 1989). Seow e Lai (1989) mostraram que a presença de taurodontia foi mais comum em indivíduos com hipodontia (34.3%) do que no grupo-controle (7.1%) com $p < 0,001$. No Brasil, alguns autores encontraram taxas de taurodontia na população de 2%, 6% e 8%, em amostras com cerca de 1000 pacientes (Lee, 1999; Girondi, 2001; Paula *et al.*, 2006).

Kuchler *et al.* (2008), verificaram a associação entre agenesia e taurodontismo através do exame de radiografias panorâmicas de 975 crianças saudáveis do Rio de Janeiro. Os pacientes tinham entre seis e 12 anos de idade e foram vistos entre janeiro de 1999 e julho de 2006. O taurodontismo foi encontrado em 16 pacientes (1,6%) e a agenesia dentária em 45 pacientes (4,6%). Seus resultados não suportaram a hipótese que agenesia dental é associada ao taurodontismo (Kuchler *et al.*, 2008).

Após a terapia antineoplásica, o índice de taurodontia varia de 6% a 27% (Kaste *et al.*, 1997; Nunn *et al.*, 1991). Em um estudo retrospectivo realizado no Brasil, Lopes *et al.* (2006) analisaram a prevalência de alterações dentais, através de radiografias panorâmicas em 137 pacientes que foram submetidos somente à quimioterapia ou concomitante à radioterapia de cabeça e pescoço. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: aqueles com neoplasias linfoproliferativas e aqueles com tumores

sólidos. A média da idade dos pacientes à época do início do tratamento, foi de cinco anos e meio. Anormalidades dentais foram encontradas em 29% dos pacientes, enquanto que 72% dos pacientes não apresentaram nenhuma anormalidade. As alterações encontradas foram: microdontia, anodontia, taurodontia, macrodontia e raízes curtas. Os autores concluíram que a taurodontia foi a anormalidade mais freqüente encontrada em crianças e adolescentes que se submeteram a tratamento antineoplásico, e esse índice de 14% foi significativamente maior que o encontrado na população brasileira sem história de câncer.

Encurtamento radicular

Os dentes são considerados com raízes curtas quando apresentam fechamento apical prematuro com ápices arredondados, de acordo com a classificação de Dahllof *et al.* (1988a). Condições congênitas associadas ao encurtamento radicular são displasia dentinária e casos selecionados de dentinogênese imperfeita, com características clínicas e radiográficas semelhantes. Também a talassemia, o hipotireoidismo, o hipoparatiroidismo e a microcefalia são associados com várias manifestações sistêmicas, incluindo o desenvolvimento radicular incompleto (Rosenberg *et al.*, 1987).

Estudos feitos em animais sobre os efeitos da quimioterapia e radiação concluíram que o comprimento radicular reduzido pode ser explicado pelo efeito lesivo sobre a atividade mitótica na zona de proliferação radicular, na bainha epitelial de Hertwig, ou sobre os pré-odontoblastos. O

fechamento do ápice é provavelmente causado pela formação de osteodentina nessa área (Nasman e Hammarstrom, 1996; Itoiz, 1983).

Uma maior prevalência de aberrações no desenvolvimento radicular foi encontrada entre os sobreviventes do câncer infantil (Dahllof *et al.*, 1988a; Nasman *et al.*, 1997; Holtta *et al.*, 2002). No estudo transversal de Maguire *et al.* (1987) os autores determinaram as condições dentais em 85 pacientes, com idades entre três a 22 anos, sobreviventes de doença maligna através de radiografias panorâmicas e exames clínicos em Newcastle, Inglaterra. Detalhes da história médica foram avaliados, para comparar as anormalidades dentais com o tempo e a duração da quimiorradioterapia. Setenta por cento dos pacientes mostraram anormalidades que incluíram hipodontia, microdontia, hipoplasia de esmalte e desenvolvimento radicular anormal. Em 28% da amostra o desenvolvimento radicular foi afetado. Todos puderam ser correlacionados com o tempo e a duração da QT/RT (Maguire *et al.*, 1987).

Encurtamento radicular em forma de V

A raiz em V foi previamente descrita em pacientes que receberam irradiação (Burke e Frame, 1979). Os dentes são considerados com raízes curtas em forma de V quando os ápices fecham prematuramente e estão em forma de V, de acordo com a classificação de Dahllof *et al.* (1988a). No caso do desenvolvimento do dente, a extensão dos danos depende da dose da radiação e do estágio de desenvolvimento em que a radiação é recebida (Poyton, 1968).

A prevalência dessa anomalia entre sobreviventes do câncer infantil varia de 19% a 94%, sendo maior entre as crianças submetidas a transplante de medula óssea (Nasman *et al.*,1997; Dahllof *et al.*,1988a). No Brasil, só um estudo avaliou a prevalência de raiz em V, sendo encontrado o valor de 4% (Lopes *et al.*, 2006).

No trabalho clássico de Dahllof *et al.* (1988a), os autores acompanharam durante seis anos 16 crianças que fizeram transplante de medula óssea. Destas, 12 tiveram LLA, três foram tratadas por severa anemia aplástica e um paciente fez transplante devido à Doença de Gaucher. Pelas radiografias panorâmicas foram detectados distúrbios no desenvolvimento dental em uma das três crianças que tiveram anemia aplástica, e em 12 crianças com LLA que passaram por radiação no corpo inteiro. Todas apresentaram defeitos de desenvolvimento dental, que incluíram raízes curtas em formas de V em 14 dos 16 pacientes, com uma prevalência de 88%. Em cinco dos 13 pacientes irradiados houve ausência de formação radicular e fechamento apical prematuro nos primeiros e segundos molares permanentes. A hipoplasia de esmalte também foi observada em quatro desses pacientes irradiados e apenas, os dentes cujas coroas não estavam completamente mineralizadas à época do transplante, foram afetados pela hipoplasia. Os autores observaram microdontia em três pacientes irradiados, todos com idade inferior a cinco anos à época do transplante. Mesmo com as anomalias encontradas, os autores afirmaram que os dentes afetados exibiram um irrompimento normal.

Alterações na erupção dentária

Atraso de erupção dentária

As opiniões dos autores diferem quanto ao efeito da quimioterapia na erupção tardia. Segundo Kopang *et al.* (1973a), o tempo da erupção dentária parece não ser afetado pela quimioterapia, porém Matakí (1981) citou que quando a quimioterapia coincide com a erupção dos dentes, pode haver atraso ou inibição da erupção e Goho (1993) afirmou que as modalidades de tratamento do câncer podem afetar a esfoliação e a erupção (Matakí, 1981; Goho, 1993).

Kaste *et al.* (1997) fizeram um estudo retrospectivo com 423 pacientes sobreviventes de LLA, tratados na Universidade do Tennessee, Memphis, EUA, para tentar definir a terapia associada a anormalidades dentais em pacientes sobreviventes de LLA. Os autores revisaram os registros clínicos e as radiografias panorâmicas de todos os pacientes que fizeram tratamento entre 1975 e 1991 e que estavam vivos em janeiro de 1993. Devido à dificuldade da técnica, radiografias panorâmicas foram obtidas de crianças que tinham no mínimo três anos de idade e que tinham até 13 anos quando diagnosticadas. A frequência das anormalidades foi determinada em relação à idade do início do tratamento: ≤ 8 anos e > 8 anos, correspondendo aos dois estágios de ativo desenvolvimento dental, e também em relação à adição de irradiação craniana e ao protocolo quimioterápico. Nesse estudo, 39% das crianças tiveram anormalidades. Essas incluíram encurtamento radicular, microdontia, hipodontia, taurodontia e retenção prolongada de dentes decíduos, com atraso na erupção da dentição permanente em 4% dos

pacientes. As crianças com idade menor ou igual a oito anos no diagnóstico ou que receberam irradiação craniana desenvolveram mais anormalidades dentais do que aqueles com idade superior a oito anos e que não foram irradiados.

Vasconcelos *et al.* (2009) avaliaram o desenvolvimento dental em 92 crianças com idades entre quatro e 12 anos de idade. As crianças foram divididas em dois grupos: 46 crianças, sendo 22 meninos e 24 meninas, que receberam terapia antineoplásica para LLA e um grupo controle com 46 crianças saudáveis. No primeiro grupo, 80% das crianças tinham menos de cinco anos de idade. Os autores revisaram, retrospectivamente, os registros médicos e as radiografias panorâmicas dos pacientes que foram tratados por razões dentais. A análise das radiografias foi feita usando o método de Demirjian *et al.* (1985). Os resultados desse estudo mostraram que houve uma diferença estatisticamente significativa entre a média da idade dental e cronológica em todos os pacientes tratados por LLA, comparada com o grupo controle. A maioria dos pacientes recebeu só QT e um pequeno grupo recebeu QT combinada com RT. Contudo, quando o t-teste foi aplicado para verificar a diferença entre a idade cronológica e a dental em ambos os grupos de pacientes tratados com diferentes protocolos, a diferença não foi significativa.

Agenesia dentária

A agenesia dentária é a ausência de formação do germe de dentes decíduos e/ou permanentes em decorrência de distúrbios no processo de

odontogênese, resultando em um número reduzido de dentes (Vastardis, 2000). A agenesia dentária é uma anomalia comum em humanos, sendo a mais freqüente anomalia dentária. Um dente é considerado congenitamente ausente se não erupcionou na cavidade bucal e não é visível em radiografia e excluída história de exodontia ou de perda do dente em decorrência de trauma. Agenesia dentária tem sido associada com outras anomalias dentais, incluindo taurodontismo (Seow e Lai, 1989).

Agenesia dentária é reportada em uma frequência que varia de 0,03% a 10%, excluindo os terceiros molares, já que estes estão ausentes em 20-24% da população em geral (Graber, 1978; Kaste *et al.*, 1998; Meza, 2003). Altas doses repetitivas de agentes quimioterápicos, como a ciclofosfamida por exemplo, podem resultar em agenesia radicular (Goho, 1993). O diagnóstico radiográfico para agenesia na dentição permanente pode ser feito a partir dos seis anos de idade, se os terceiros molares não forem incluídos, uma vez que as coroas de todos os dentes permanentes, exceto os terceiros molares, geralmente estão completamente mineralizadas entre cinco e sete anos de idade. A coroa dos terceiros molares geralmente começa sua mineralização entre oito e 11 anos de idade (Arte, 2001).

A prevalência de agenesia entre os sobreviventes do câncer infantil tem sido de 9% a 50% (Kaste *et al.*, 1997; Alpaslan *et al.*, 1999). Uma amplitude de valores de prevalência observada nos estudos populacionais indica diferenças geográficas (Polder *et al.*, 2004). No Brasil, a prevalência encontrada entre os sobreviventes da terapia antineoplásica foi de 6% (Lopes *et al.*, 2006).

No estudo transversal de Hollta *et al.* (2005b), os autores examinaram a ocorrência de agenesia dental e microdontia em 56 crianças com menos de 10 anos de idade, que se submeteram a transplante de medula óssea no Hospital de Crianças e Adolescentes da Universidade de Helsinki, Finlândia, entre 1980 e 1999, e que foram acompanhadas por um ano no mínimo, por meio de exames clínicos e radiografias panorâmicas. Os pacientes foram agrupados em irradiados e não irradiados e de acordo com a idade: (i) menor que três anos de idade; (ii) de três a cinco anos; (iii) maior que cinco anos. As alterações encontradas foram agenesia e microdontia. A agenesia ocorreu em 31% da população, excluídos os terceiros molares, com prevalência maior no grupo mais jovem, mas não diferiu entre o grupo irradiado e o não-irradiado. Para os autores, uma idade menor ou igual a cinco anos no período do transplante foi considerada um fator de risco mais importante que a irradiação para pacientes que necessitaram de transplante, apesar da irradiação causar danos adicionais.

Fatores relacionados à prevalência das anomalias dentárias no câncer infantil

A Tabela 1, no fim desse capítulo, apresenta as freqüências de anormalidades dentais em crianças submetidas a tratamento antineoplásico de trabalhos publicados na literatura. De acordo com os diversos autores, essas alterações também sofrem a influência de fatores tais como o tipo, a dose, a duração do tratamento e a idade da criança no início da terapia (Alpaslan *et al.*, 1999; Pajari e Lanning, 1995; Minicucci *et al.*, 2003;).

Tipo de câncer

Em relação ao tipo de câncer, a literatura distingue os tumores infantis em dois tipos: os linfoproliferativos e os tumores sólidos.

Alpaslan *et al.* (1999) avaliaram os efeitos da quimioterapia nas estruturas orais e dentais e no crescimento craniofacial em 30 crianças com idade entre quatro e 15 anos tratadas por linfoma e em remissão da doença. Um grupo com 20 crianças saudáveis da mesma faixa etária serviu de controle. Diferenças estatisticamente significantes, foram encontradas entre o grupo de estudo e o controle para índice de placa, hipoplasias de esmalte, descolorações e agenesia. Os resultados desse estudo sugerem que a terapia antineoplásica e/ou o câncer infantil podem resultar em alta prevalência de várias malformações nos dentes. Crianças tratadas nos anos iniciais de suas vidas apresentam os mais severos defeitos dentais, sugerindo que dentes imaturos têm maior risco de desenvolver distúrbios que dentes totalmente desenvolvidos.

Mais recentemente, Oguz *et al.* (2004) investigaram os efeitos tardios na saúde bucal e no desenvolvimento dental em 36 crianças (29 meninos e 7 meninas) que tiveram Linfoma Não-Hodgkin (LNH), com idades entre quatro e 17 anos e média de 10 anos de idade. No grupo controle foram incluídas 36 crianças com mesma idade e gênero daquelas do grupo teste. A média de idade em que as crianças do grupo teste iniciaram o tratamento oncológico foi de sete anos e o tempo médio de terapia quimioterápica de dois anos e seis meses. Todos os pacientes passaram por exames clínicos e

radiográficos. Os possíveis efeitos da idade precoce na época do diagnóstico sobre a severidade dos distúrbios também foram comparados. Os defeitos de esmalte foram encontrados em 56% dos pacientes do grupo teste e em 44% do grupo controle ($p>0,05$). Outra alteração importante foi a malformação radicular e a agenesia, presentes em 44% dos pacientes do grupo teste.

Em estudo transversal realizado no Brasil, Minicucci *et al.* (2003) determinaram a frequência dos diferentes tipos de anormalidades dentais em pacientes pediátricos com LLA que foram submetidos à quimioterapia com ou sem radioterapia. Os autores analisaram clínica e radiograficamente 76 pacientes do Hospital do Câncer de São Paulo. O desenvolvimento dental atrasado foi estabelecido pela comparação cronológica e dental usando a tabela cronológica de erupção dental de Schrouer e Massler (1940). Das 76 crianças, 13 mostraram anormalidades dentais, outras 63 crianças (82,9%) mostraram pelo menos uma anomalia dental, sendo a erupção tardia, a hipoplasia e a microdontia as anomalias mais detectadas. As anormalidades foram relacionadas ao tipo, intensidade, frequência do tratamento e idade dos pacientes à época do diagnóstico de LLA, o que trouxe consequências importantes para o desenvolvimento dental dessas crianças.

Dentre os tumores sólidos, os mais estudados são o neuroblastoma e o rhabdomyosarcoma. Marec-Berard *et al.* (2005), avaliaram radiografias panorâmicas e registros dentais de 27 crianças tratadas por NBL, em idade precoce entre 1994 e 1998. A frequência de microdontia, lesões de cárie, hipodontia, encurtamento de raiz e hipoplasia de esmalte foi comparada com a do grupo controle, composta por 78 crianças. Os autores observaram que

70% das crianças tratadas por NBL desenvolveram anormalidades dentais, incluindo encurtamento de raiz, hipoplasia de esmalte, microdontia e hipodontia. Estes resultados foram estatisticamente significativos quando comparados aos encontrados no grupo controle, especialmente em relação à microdontia e à taurodontia. Este estudo indica que a quimioterapia em crianças pode afetar o desenvolvimento dentário concomitante ao tratamento.

O rhabdomyosarcoma (RMS) é o tipo de sarcoma de tecidos moles mais comum durante as primeiras duas décadas de vida e acomete 4,5% de todos os casos de câncer infantil (Ries *et al.*, 2004). Aproximadamente 65% de todos os casos de RMS ocorrem em crianças menores de seis anos de idade. Segundo Leaphart e Rodeberg (2007), a maioria dos casos de RMS ocorre esporadicamente, mas a doença tem sido associada a síndromes familiares, incluindo Li Fraumeni e Neurofibromatose I.

Kaste *et al.* (1995) fizeram um estudo retrospectivo para definir as sequelas dentais tardias da terapia para rhabdomyosarcoma infantil de cabeça e pescoço e identificar possíveis fatores dessa ocorrência. Os autores investigaram 22 crianças sobreviventes do rhabdomyosarcoma de cabeça e pescoço acompanhadas por no mínimo cinco anos depois da quimiorradioterapia no St. Jude Children's Hospital e que tinham radiografias panorâmicas obtidas no diagnóstico. Os autores revisaram ainda os registros médicos de todos os pacientes, que foram divididos em quatro grupos baseados na idade à época da terapia e em três grupos, baseados na dose da radiação. Todos os pacientes tinham recebido multiagentes quimioterápicos semelhantes. Os dados demográficos incluíram idade no

diagnóstico, protocolo de tratamento, estágio da doença, localização e duração da terapia. As seqüelas dentais da oncoterapia ocorreram em 77% dos sobreviventes. As anormalidades incluíram encurtamento radicular, microdontia, hipodontia e múltiplas anormalidades, identificadas em 36% dos pacientes. A microdontia e as múltiplas anormalidades foram mais prevalentes em pacientes tratados em idade precoce, e as anormalidades tenderam a ser mais prevalentes com doses aumentadas de radiação. A intervenção cirúrgica e/ou ortodôntica foi necessária em 30% da população que desenvolveu severas seqüelas cosméticas e/ou funcionais (Kaste *et al.*, 1995).

Paulino *et al.* (2000) examinaram os efeitos tardios do tratamento em crianças que receberam radioterapia para rhabdomyosarcoma de cabeça e pescoço em um estudo ecológico com 17 crianças tratadas, no Children's Hospital of Iowa, Iowa City, EUA. Os autores coletaram dados de crianças que receberam radioterapia para tratamento de RMS de cabeça e pescoço entre 1967 e 1994, e, estavam, há cinco anos, fora de tratamento. A dose média de radioterapia para o sítio primário foi de 50Gy. Efeitos tardios do tratamento foram vistos em todos os pacientes e incluíram retardo de crescimento facial, disfunção neuroendócrina, problemas visuais/orbitais, anormalidades dentais, perda auditiva e hipotireoidismo. Atraso intelectual e escolar foram documentados em pacientes que receberam RT no crânio. Todos os pacientes tinham pelo menos uma anormalidade dental vista no exame clínico ou panorâmico. As anormalidades dentais incluíram microdontia, trismo, hipoplasia mandibular, hipodontia, encurtamento radicular, hipoplasia maxilar, xerostomia e cáries de radiação. Onze

pacientes (73%) desenvolveram assimetria facial. Segundo os autores, esse estudo mostra que a RT é responsável primariamente pelas seqüelas dentais e parcialmente responsável, juntamente com a cirurgia, pela assimetria facial. Dos sobreviventes de câncer tratados com RT de cabeça e pescoço, 77% a 100% têm danos leves a severos nos tecidos moles e nos ossos decorrentes da radiação (Paulino *et al.*, 2000).

Modalidade da terapia

Quimioterapia

Os agentes quimioterápicos usados no tratamento de malignidades infantis, como vincristina, vinblastina e ciclofosfamida desorganizam a formação dentária, afetando a odontogênese (Stene e Koppang, 1976; Vahlsing *et al.*, 1977; Nasman *et al.*, 1994; Kaste *et al.*, 1995; Kaste *et al.*, 1997; Kaste *et al.*, 1998). Os estudos experimentais comprovaram anormalidades no desenvolvimento da dentição causadas pela vincristina. Em animais, tiveram um efeito profundo na dentinogênese dos incisivos de ratos, e em crianças, estudos prévios de dentes extraídos têm indicado a vincristina como possível causa dos distúrbios encontrados (Vahlsing *et al.*, 1977; Stene e Koppang, 1976; Stene, 1979; Maguire *et al.*, 1987; Nasman e Hammarstrom, 1996).

A prednisolona, que forma uma parte de muitos regimes quimioterápicos, pode conduzir a um retardo na remoção da matriz do esmalte de incisivos de ratos e assim inibir o crescimento do cristal de

hidroxiapatita (Duggal *et al.*, 1997). As células odontogênicas mesmo se desenvolvendo longe de um tumor são susceptíveis aos danos da quimioterapia, devido ao seu efeito sistêmico (Goho, 1993; Holtta *et al.*, 2005b). A extensão das anormalidades depende do tipo de agente quimioterápico usado, meia-vida do agente e do número de células em fases susceptíveis do ciclo celular (Nasman *et al.*, 1997). Os defeitos dentais atribuídos à quimioterapia incluem distúrbios no desenvolvimento radicular, inibição da formação dentinária, defeitos de esmalte, agenesia e microdontia (Rosenberg *et al.*, 1987; Purdell-Lewis *et al.*, 1988; Alpaslan *et al.*, 1999; Goho, 1993).

Rosenberg *et al.* (1987) determinaram a incidência e a severidade de desenvolvimento radicular alterado, por meio de radiografias panorâmicas, em um grupo de 17 sobreviventes pediátricos de LLA que foram tratados com quimioterapia, antes dos 10 anos de idade. A variação da idade dos pacientes à época do início da QT foi de três a nove anos. Em cinco dos 17 pacientes, houve evidências radiográficas de expressivo encurtamento das raízes dos pré-molares e 13 tiveram diminuição das raízes. Os autores concluíram que a idade e o tempo de tratamento pareceram influenciar o comprimento dos dentes estudados. Entretanto, o gênero do paciente não foi associado a nenhum tipo de alteração das raízes.

Radioterapia

A radioterapia em altas doses e a quimioterapia causam danos aos odontoblastos e ameloblastos em fases susceptíveis do ciclo celular e afetam

a proliferação das células dentais. Ademais, as células são mais susceptíveis à radiação antes do início da formação da matriz dentinária (Nasman *et al.*, 1997).

Os distúrbios mais severos na odontogênese são vistos quando a exposição à irradiação ocorre na fase pré-formativa e de diferenciação, e não em estágios maduros (Vissink *et al.*, 2003). Quando os músculos mastigatórios e a articulação têmporo-mandibular são incluídos no campo de irradiação, a fibrose musculoesquelética pode causar trismo e disfunção mandibular (Vissink *et al.*, 2003).

Nesse contexto, os ameloblastos maduros são danificados permanentemente com 10 Gy de radiação (Kaste *et al.*, 1994). Além disto, a amelogênese e a dentinogênese são afetadas pela radiação direta ou perto da boca, e dentes localizados ao longo da margem de um campo exposto à radiação, recebem mais de 45% da dose administrada (Sonis *et al.*, 1990). De forma distinta da seqüela da quimioterapia, os danos decorrentes da radiação ocorrem simultaneamente no osso, no ligamento periodontal e na polpa, sendo limitados à área irradiada (Kaste *et al.*, 1994).

Os efeitos da radiação nos ossos faciais resultam da morte de osteócitos, lesão microvascular, danos periosteais e substituição fibrosa de espaços da medula. Estas mudanças permitem alterar o crescimento e o desenvolvimento ósseo (Byrne, 1961). As alterações devido à radiação no osso incluem hipoplasia, atraso no crescimento, deformidade, fratura, osteosarcoma e necrose (Nwoku e Koch, 1975).

As conseqüências do tratamento radioterápico no crescimento infantil são mais evidentes no esqueleto facial que nos tecidos moles, e seus efeitos

são mais notados na mandíbula que na maxila. A irradiação de um só lado da face geralmente resulta em dano aos centros de crescimento daquele lado, resultando em hipoplasia unilateral. Lesões no desenvolvimento dos dois côndilos resultarão mais frequentemente em micrognatismo simétrico (Nwoku e Koch, 1975).

Pajari e Lanning (1995) analisaram os defeitos de desenvolvimento dental, por meio de radiografias panorâmicas em 45 sobreviventes infantis de LLA. A média de idade desses pacientes foi de cinco anos, abrangendo crianças de sete meses a 15 anos. Em 22 pacientes o tratamento foi apenas quimioterápico, em 19 houve uma combinação de quimioterapia e radiação no sistema nervoso central (SNC), com dose de 24Gy e quatro pacientes receberam uma combinação de quimioterapia e radioterapia de 10Gy no corpo inteiro. Das crianças com LLA, 95% tinham um ou mais defeitos de desenvolvimento de esmalte, comparado ao grupo controle. Foi constatado que a quimioterapia, quando único tratamento, aumentou a freqüência de aparecimento de opacidade de esmalte, mas não chegou a afetar as raízes. A radiação, por sua vez, aumentou o número de defeitos de desenvolvimento tanto no esmalte como na raiz. Os autores citam a importância do fator idade, tanto no diagnóstico quanto durante a terapia, pois as crianças que tiveram o diagnóstico durante o desenvolvimento do esmalte ou da raiz e torno de cinco anos de idade ou menos, apresentaram significativo aumento nos distúrbios de desenvolvimento comparado ao grupo controle.

No estudo de Nasman *et al.* (1997), foi comparado, por meio de radiografias panorâmicas, o desenvolvimento dental em três grupos de crianças. O primeiro grupo era composto de 16 crianças que fizeram

irradiação total no corpo (10Gy) e receberam doses de ciclofosfamida antes do transplante de medula óssea, todas com 12 anos de idade e sobreviventes por mais de três anos. O segundo grupo estudado tinha 52 crianças tratadas somente com quimioterapia, também com diagnóstico antes dos 12 anos e sobrevivida de mais de três anos. O grupo teste constituiu o terceiro grupo e para cada criança sobrevivente, três outras saudáveis foram selecionadas, com a mesma idade e gênero. Os dentes mandibulares foram medidos digitalmente, e os seguintes distúrbios foram encontrados: atraso do desenvolvimento radicular com raízes curtas em forma de V, atraso do desenvolvimento radicular com fechamento apical prematuro, hipoplasia de esmalte e microdontia. O primeiro grupo, que passou por radiação do corpo inteiro, exibiu distúrbios no desenvolvimento dental muito mais significativos que as crianças tratadas somente com quimioterapia, com 94% de prevalência de raízes curtas em forma de V comparado a 19% no grupo que fez somente quimioterapia. Os autores concluíram que quanto mais jovem o paciente, mais sérias são as alterações, além de irreversíveis.

Duração e dose da terapia onco/hematológica

A redução nas dimensões da coroa do incisivo de rato tem mostrado uma relação dose-dependente depois da administração de ciclofosfamida. Kopang (1973a) reportou que a odontogênese mandibular e maxilar foi temporariamente, mas completamente interrompida em ratos após uma única injeção de alta dose de ciclofosfamida (40 a 75 mg/kg). Em baixas doses (25 mg/kg), os autores encontraram outras anormalidades

dentais, como constrictão circular e méso-distal, defeitos na dentina e formação de espaços císticos na polpa (Kopang, 1973a). O período mais radiosensitivo no ciclo de vida do odontoblasto, como foi revelado pelo método da radioautografia, é o estágio pré-odontoblasto, sendo também mais sensível à ciclofosfamida (Kopang, 1973b; Kopang, 1973c).

Vahlsing *et al.*(1977) discutiram por meio de um estudo experimental a patogênese das anormalidades dentais pelas avaliações radiográficas, histológicas e radioautográficas de animais tratados com ciclofosfamida. Uma simples injeção de 75 mg/kg de ciclofosfamida causou graves anormalidades dentais em ratos. Nesses, após semanas do início do tratamento com a droga, foram observados incisivos quebrados, malformados ou extra-longos, e o desenvolvimento de supranumerários. Esses resultados sugerem que o efeito citotóxico da droga é temporário, mas induz uma alteração residual no crescimento do dente.

Sonis *et al.* (1990) compararam retrospectivamente os efeitos de três modalidades de terapia no desenvolvimento dental e craniofacial de 97 crianças que foram diagnosticadas com LLA, acompanhadas no mínimo por cinco anos, entre 1973 e 1983, com menos de 10 anos de idade no início da terapia e que permaneciam em contínua remissão. Os instrumentos de aferição foram radiografias panorâmicas e cefalométricas laterais. Os três tipos de terapia recebidos pelas crianças foram (i) quimioterapia; (ii) radioterapia de 18Gy e (iii) quimioterapia e radioterapia de 24Gy. O desenvolvimento dental anormal foi observado em 94% de todos os pacientes e em 100% dos pacientes menores de cinco anos de idade no diagnóstico. A severidade dessas anormalidades foram maiores em crianças

que receberam tratamento antes dos cinco anos de idade e naqueles que receberam radioterapia. As anormalidades observadas incluíram agenesia dentária, desenvolvimento radicular tardio, microdontia e hipoplasia de esmalte. Já as anormalidades craniofaciais ocorreram em 90% dos pacientes que receberam quimioterapia e radioterapia de 24Gy antes dos cinco anos de idade. Nesse grupo foi observado crescimento mandibular diminuído. Os resultados desse estudo sugerem que a severidade das anormalidades de desenvolvimento dentofaciais secundárias à terapia antileucêmica é relacionada à idade do paciente no início do tratamento e o uso de RT craniana.

Idade da criança no início da terapia onco/hematológica

Os mais severos e extensos distúrbios têm sido relatados em crianças tratadas antes dos seis anos de idade (Dahllöf *et al.*, 1988a; Jaffe *et al.*, 1984; Sonis *et al.*, 1990; Nasman *et al.*, 1997; Alpaslan *et al.*, 1999). O período de dois a seis anos de idade corresponde a um período de ativo desenvolvimento dental e coloca essas crianças em risco devido às anormalidades dentais associadas à terapia (Martin *et al.*, 2008). O esqueleto facial parece ser mais susceptível a altas doses de radiação nesse período e na puberdade, que são épocas críticas de desenvolvimento esquelético (Dahllöf *et al.*, 1998; Probert, 1975).

Tabela 1 – Prevalência das anomalias dentárias em sobreviventes do câncer infantil de acordo com a literatura.

Autores	Tipo de tumor	n	Gênero		Média de idade	Micro-dontia	Tauro-dontia	Hipo-plasia	Raiz em V	Agenesia	Encurtamento radicular
			F	M							
Pajari <i>et al.</i> , 1988b	Vários tumores	34	19	18	5,7	-	-	32 94%	-	-	-
Dahllof <i>et al.</i> , 1988a	TMO	16	7	9	7,1	3 19%	-	4 25%	14 88%	-	5 31%
Sonis <i>et al.</i> , 1990	LLA	97	61	36	-	21 22%	-	-	-	-	60 62%
Nunn <i>et al.</i> , 1991*	Linfopro-liferativo	52	30	22	6,7	14 27%	14 27%	14 29%	14 27%	8 15%	14 27%
Pajari <i>et al.</i> 1995*	LLA	45	25	20	5,4	-	-	40 95%	-	-	-
Kaste <i>et al.</i> , 1995	RMS	22	12	10	5,1	5 23%	-	-	-	11 50%	13 59%
Kaste <i>et al.</i> , 1997	LLA	423	204	219	4,8	80 19%	25 6%	-	-	36 9%	103 24%
Nasman <i>et al.</i> , 1997*	TMO	16	9	7	6,3	12 75%	-	7 44%	15 94%	9 56%	11 69%
Nasman <i>et al.</i> , 1997*	Vários tumores	52	23	29	5,1	7 13%	-	7 13%	10 19%	11 21%	4 8%
Kaste <i>et al.</i> , 1998	NBL	52	19	33	-	20 38%	-	9 17%	-	9 17%	9 17%
Alpaslan <i>etal.</i> , 1999*	linfoma	30	7	23	-	-	-	14 47%	9 30%	15 50%	2 7%
Minicucci <i>et al.</i> , 2003	LLA	76	33	43	5,1	28 44%	-	25 39%	-	-	-
Lopes <i>et al.</i> , 2006	Vários tumores	137	79	58	5,6	10 7%	19 14%	-	5 4%	8 6%	2 2%
Avsar <i>et al.</i> , 2007*	Vários tumores	96	46	50	10,8	5 5,2%	-	11 11,5%	50 52,1%	19 20%	5 5,2%

*Com grupo controle; F=feminino; M=masculino; LLA=leucemia linfocítica aguda; TMO=transplante de medula óssea; RMS=rabdomiosacoma; NBL=neuroblastoma. Fonte: adaptado de Lopes *et al.*, 2006.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

3.1 Analisar as condições bucais em crianças sobreviventes ao câncer infantil.

3.2 Objetivos específicos:

- Caracterizar a amostra;
- Comparar a prevalência das anomalias dentárias nos casos de estudo com o grupo controle;
- Analisar as possíveis associações entre as anomalias dentárias nos dentes permanentes e a modalidade, a duração e a idade à época da terapia onco/hematológica.

4. MATERIAIS E MÉTODO

O presente trabalho constituiu-se em um estudo caso-controle realizado com pacientes submetidos a tratamento oncológico durante a fase de odontogênese da dentição permanente, para os quais, alterações dentomaxilofaciais decorrentes do referido tratamento, podem ser esperadas e pacientes sem história de câncer infantil. O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/FS) da Universidade de Brasília e aprovado sob o parecer nº003/2005 (Anexo C).

Amostra

Casos de estudo

Os pacientes, sobreviventes ao câncer infantil, foram selecionados para participar do estudo a partir de um levantamento nos arquivos do Hospital de Apoio de Brasília (HAB). O HAB é referência em tratamento de câncer infantil. De acordo com levantamento realizado, foram contatados, por telefone e por carta, 224 pacientes. Um convênio foi firmado entre o HAB e o Hospital Universitário de Brasília (HUB) para receber os pacientes (Anexo D). De 224 pacientes constantes na lista, seis pacientes haviam falecido, 10 pacientes tinham sido submetidos somente a cirurgia e 43 responderam e aceitaram participar voluntariamente da pesquisa. Assim, 43 pacientes, de ambos os gêneros, com idades compreendidas entre seis e 15 anos de

idade, sobreviventes de câncer infantil, foram examinados e atendidos no Centro de Câncer Bucal da Divisão de odontologia do HUB.

Critérios de Inclusão

Pacientes submetidos a tratamento quimioterápico e/ou radioterápico até a idade de sete anos devido ao câncer com remissão da doença há pelo menos dois anos (Dahllof *et al.*, 1988a).

Critérios de Exclusão

Crianças que ainda se encontravam em tratamento de câncer infantil, que foram submetidas a tratamento onco/hematológico após os sete anos de idade e aquelas que passaram apenas por tratamento cirúrgico. Também foram excluídos pacientes em uso de aparelhos ortodônticos fixos (Duggal *et al.*, 1997).

Controles

Para cada caso de estudo, três crianças com mesma idade, gênero e renda familiar, residentes no Distrito Federal, foram selecionadas entre os pacientes que recebiam tratamento na clínica de ensino de Odontopediatria ou no ambulatório de Pediatria do HUB. Irmãos e primos dos pacientes-teste também fizeram parte da amostra. Participaram do estudo 129 crianças-controles, sem história de câncer infantil e sem condição médica que

pudesse ter afetado o desenvolvimento dos seus dentes. Os casos de estudo foram atendidos de novembro/2004 a abril/2009. Os pacientes controles foram atendidos de novembro/2007 a julho/2008 no Centro de Câncer Bucal do HUB. Três controles para cada paciente foram usados para aumentar o poder dos testes estatísticos (Nasman *et al.*, 1997).

Exame clínico

Após os responsáveis pelos pacientes assinarem o termo de consentimento informado livre e esclarecido (Apêndice A), os mesmos foram submetidos aos exames clínicos e complementares necessários, de acordo com o protocolo de atendimento (Apêndice B). Desde 2004, todos os pacientes têm recebido tratamento odontológico realizado pela pesquisadora, dentro das possibilidades oferecidas no Centro de Câncer Bucal da Divisão de Odontologia do HUB. Os casos de estudo são acompanhados periodicamente.

Os dados obtidos no exame clínico foram registrados para cada paciente na ficha odontológica (Apêndice C) e no prontuário do HUB. Da mesma forma, os dados relacionados ao câncer infantil, tais como, diagnóstico médico, tratamento realizado, duração do tratamento, drogas usadas, dose da radioterapia e local da radiação foram registrados.

Os exames clínicos foram realizados em equipo odontológico, sob luz artificial, consistindo de anamnese, exame físico extrabucal e exame físico intrabucal. Na anamnese foi investigada a história médica e odontológica pregressa e atual do paciente, incluindo a presença de alguma alteração

sistêmica e/ou síndrome. Adicionalmente, foi questionada a possível ingestão de flúor durante a infância, identificando sua frequência, duração e intensidade. Os pacientes foram questionados sobre a existência de alteração nos cabelos, na pele e nas unhas. Foram também questionadas a possibilidade de existência de outros casos de agenesia dentária ou de outra alteração de desenvolvimento dentário na família, e a realização de extrações dentárias prévias.

No exame físico extrabucal foram avaliadas, por inspeção visual e palpação, as Articulações Temporo-Mandibulares (ATM's), os linfonodos (cabeça e pescoço), a simetria e o perfil facial, a pele, os cabelos e as unhas.

O exame físico intrabucal foi realizado sob luz artificial com adequada retração dos tecidos moles para melhor identificação de alterações na mucosa. Foram examinados os lábios, a mucosa labial, a mucosa jugal, o palato duro, o palato mole, as tonsilas e a orofaringe, a língua e o assoalho bucal, o processo alveolar e a gengiva, de acordo com Allen (2002).

Após profilaxia prévia com pasta profilática e secagem dos dentes com jato de ar, as características dentárias avaliadas foram: alteração de cor e forma da coroa dentária, defeitos de desenvolvimento de esmalte e alterações de número. Presença de cárie dentária e mobilidade dentária também foram avaliadas.

Exames Complementares

Foram realizadas cinco tomadas fotográficas intrabucais em clínica radiológica privada, nas posições frontal, lateral direita, lateral esquerda, oclusal superior e oclusal inferior, sem custos para os pacientes.

O estudo radiográfico consistiu na análise de radiografia panorâmica de cada paciente, realizada em aparelho *Rotograph Plus® – Villa Medical System* - Itália, a fim de se detectar a ausência de germes dentários e, também, a presença de outras anomalias de desenvolvimento dentário, como a taurodontia, a microdontia e o encurtamento radicular.

As radiografias periapicais e interproximais foram executadas de acordo com as necessidades individuais e realizadas em aparelho *Spectro 70 Kv 10mA – Dabi Atlante – Brasil*.

Um único examinador, especialista em radiologia, avaliou todas as radiografias e registrou os dados na ficha de alterações radiográficas (Apêndice D). Ele não tinha informações sobre a qual grupo de estudo as radiografias pertenciam. Com a finalidade de verificação da concordância intra-examinador, a análise radiográfica foi repetida em 17 pacientes (10% da amostra) aleatoriamente, sendo o teste Kappa 0,627, com erro padrão de 0,103.

Critérios de diagnóstico das anomalias dentárias

Desenvolvimento dental

Distúrbios no desenvolvimento dental foram diagnosticados nas radiografias panorâmicas, dependendo do tipo de anormalidade, baseados na classificação sugerida por Dahllöf *et al.* (1988a) (Anexo E).

O parâmetro da dose radioterápica de 30Gy foi escolhido por ser a dose suficiente para atrasar o desenvolvimento dental, de acordo com os estudos de Goho (1993) e Dury *et al.* (1984).

Alterações do esmalte dentário

Defeitos de esmalte: foi registrada clinicamente a presença de opacidades difusas, restritas e de hipoplasias, usando o índice DDE Simplificado Modificado (Clarkson, 1992) (Tabela 2). A calibração para o DDE foi realizada através de treinamento empregando fotografias e exames clínicos dos pacientes, sob a responsabilidade de uma professora da Universidade de Brasília, experiente em diagnóstico de DDE. Com a finalidade de verificação da concordância intra-examinador, o índice DDE foi repetido em quatro pacientes (10% da amostra de casos de estudo) e em 13 pacientes (10% da amostra de controles) aleatoriamente, sendo o teste Kappa 0,947, com erro padrão de 0,017.

Após profilaxia com pasta profilática e secagem dos dentes, foram examinadas todas as superfícies vestibulares, oclusais/incisais e palatinas/linguais dos dentes sob luz artificial incidindo perpendicularmente sobre a superfície dentária observada. Um dente foi considerado com defeito de desenvolvimento de esmalte quando notada perda da translucidez do esmalte, manifestada como mancha esbranquiçada lisa, brilhante e com

bordas definidas (opacidade demarcada) ou mancha esbranquiçada lisa, brilhante e sem limite definido (opacidade difusa) em áreas não associadas à retenção de placa bacteriana. Quando observada alteração na espessura do esmalte, foi considerada hipoplasia (Suckling,1989). Nos casos da combinação de defeitos, foi usado o código específico (Tabela 3). Com relação à área envolvida, a superfície do dente foi dividida em três terços, de acordo com a extensão do defeito (Tabela 4). Os dados foram registrados em ficha específica (anexo F).

Tabela 2- Índice DDE Simplificado Modificado

Alterações	Código
Normal	0
Opacidade demarcada	1
Opacidade difusa	2
Hipoplasia	3
Outros defeitos	4

Tabela 3- Combinações do Índice DDE Simplificado Modificado.

Alterações	Código
Demarcada e difusa	5
Demarcada e hipoplasia	6
Difusa e hipoplasia	7
Todos os três tipos	8
Outros defeitos	4

Tabela 4- Classificação da superfície envolvida de acordo com o Índice DDE Simplificado Modificado.

Terço afetado	Código
1/3	1
2/3	2
3/3	3

Fonte: Clarkson J. Fédération Dentaire Internationale. A Review of the Developmental Defects of Enamel Index (DDE Index). Int Dent J. 1992;42(6):411-26.

Alterações do tamanho

Microdontia: Os dentes foram considerados pequenos quando comparados com o dente contralateral, de acordo com Nuez (1960). Quando ambos tinham diminuição de tamanho, eram comparados com o dente da arcada oposta ou outros homólogos. Na análise radiográfica tinham que estar no mínimo no estágio seis de Nolla (Lopes *et al.*, 2006).

Dente conóide: Um dente foi considerado conóide quando a largura méso-distal incisal da coroa era menor do que a cervical (Bacetti, 1998; Bäckman e Wahlin, 2001). Os distúrbios dos terceiros molares foram excluídos da análise.

Alterações da raiz

Taurodontia: Foram incluídos nessa análise somente os molares com rizogênese completa, de acordo com os parâmetros definidos por Ackerman *et al.* (1973): dentes que apresentavam uma distância méso-distal aumentada começando na junção cimento-esmalte, com a constrictão usual

cervical ausente e uma câmara pulpar aumentada com raízes curtas em relação à medida coroa/raiz.

Encurtamento radicular: Os dentes foram considerados com raízes curtas quando apresentavam fechamento apical prematuro com ápices arredondados, de acordo com a classificação de Dahllof *et al.* (1988a). Todos os dentes tinham que estar no estágio 10 de Nolla (Lopes *et al.*, 2006).

Encurtamento radicular em forma de V: Os dentes foram considerados com raízes curtas em forma de V quando apresentavam fechamento apical prematuro com os ápices em forma de V, de acordo com a classificação de Dahllof *et al.* (1988a). Todos os dentes tinham que estar no estágio 10 de Nolla (Lopes *et al.*, 2006).

Alterações de erupção dentária

Atraso/Aceleração: Foi estabelecido pela comparação da idade cronológica e dental usando uma tabela cronológica de erupção dental de Schrouer e Massler (1940) (Anexo A).

Alterações de número de dentes

Agnesia dentária: Um dente foi considerado congenitamente ausente quando não estava presente na boca nem na radiografia panorâmica, excluída história de exodontia ou de perda do dente em decorrência de trauma.

Dente supranumerário: Foi diagnosticado como dente supranumerário aquele que excedia o número normal de dentes, independente da sua localização ou forma (Zhu *et al.*,1996).

Análise Estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade da distribuição dos dados da renda familiar e idade. A descrição dos dados está mostrada nas formas de média e desvio-padrão, mediana e intervalo inter-quartil e frequência. Para comparar a renda familiar e a idade entre casos de estudo e o grupo controle, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparar a frequência das anomalias dentárias entre casos de estudo e o grupo controle, foi utilizado o teste qui-quadrado. As razões de chances foram calculadas para as associações que deram significativas.

Também foi testada a associação entre tipo de terapia onco/hematológica, dose da radioterapia, duração da terapia onco/hematológica, idade da criança no início da terapia onco/hematológica e: taurodontia, agenesia dentária, microdontia, encurtamento radicular, encurtamento radicular em forma de V, atraso de erupção dentária e Defeito de Desenvolvimento de Esmalte.

O teste Kappa foi realizado para verificar a concordância intra-examinador nos exames de Defeito de Desenvolvimento de Esmalte e na avaliação radiográfica. O *software* utilizado para realização dessa análise estatística foi o SPSS versão 11.0.4 para Mac OsX (Statistical

Package for the Social Sciences, Chigago, IL, EUA) e o nível de significância estabelecido para todas as análises foi de 5%.

5. RESULTADOS

Distribuição Demográfica

Foram estudadas 43 crianças sobreviventes do câncer infantil, com idades atuais compreendidas entre oito e 20 anos, das quais 22 eram do gênero masculino e 21 do gênero feminino. O valor da mediana de idade dos casos de estudo foi de 12 anos (10-13). Entre os controles foram examinadas 129 crianças, 73 do gênero masculino e 56 do gênero feminino. Em relação à idade, o valor da mediana foi de 12 anos (11-13). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as proporções de gênero e idade dos casos de estudo e controles, sendo $p=0,535$ e $p=0,696$ respectivamente (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5 - Distribuição dos casos de estudo e controles de acordo com o gênero.

Gênero*	Controle	Casos	Total
Feminino	56	21	77
Masculino	73	22	95
Total	129	43	172

Teste qui-quadrado, * $p>0,05$.

O valor da média e da mediana de idade das crianças no início do tratamento de câncer foi de 36 meses (18-54) e a mediana da duração da terapia foi de 16 meses (6-26), com média de 18 meses. Apenas quatro casos dos 43 estudados não apresentaram nenhum tipo de efeito bucal tardio após a terapia anticâncer, o que dá uma prevalência de 90% de anomalias dentárias nos casos. Nos controles, essa prevalência foi de 80%, não

ocorrendo diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, $p=0,208$.

As características demográficas dos pacientes podem ser observadas na tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição dos casos de estudo e controles de acordo com a idade e renda familiar, dados apresentados pelo valor da mediana, 1º e 3º quartil.

	Controle	Casos	Valor p
	12 (mediana)	12 (mediana)	
Idade (anos)	11 (1º quartil)	10 (1º quartil)	0,696
	13 (3º quartil)	13 (3º quartil)	
	630,00(mediana)	630,00 (mediana)	
Renda familiar (R\$)	400,00 (1º quartil)	500,00 (1º quartil)	0,745
	1.000,00 (3º quartil)	870,00 (3º quartil)	

Teste de Mann-Whitney, $p>0,05$.

Caracterização da amostra

Os dados obtidos nos prontuários médicos dos casos de estudo, como o tipo de câncer, a terapia recebida, sua duração, a dose e localização da radioterapia, e a idade da criança no início da terapia antineoplásica estão mostrados na tabela 7. As anomalias dentárias observadas nos casos de estudo, as quantidades e o tipo de dente afetado também são apresentados nessa tabela.

Tabela 7 – Caracterização dos casos de estudo de acordo com o tipo de câncer, idade no início da terapia, terapia recebida, duração da terapia, dose e local da radioterapia. Anomalias dentárias observadas, suas quantidades e dentes afetados também são apresentados.

Paciente	Câncer	Idade na terapia (meses)	Terapia recebida	Duração da terapia (meses)	Dose e local da RT (Gy)	Anomalias dentárias (quantidade)	Dentes afetados
1	LNH	84	QT	4	0	DDE* Taurodontia (02)	16,26
2	LLA	36	QT	25	0	DDE Agenesia 3° molar (04)	18,28, 38,48
3	MBL	17	QT/RT /C	7	54 (SNC)	DDE* Raiz em V (06)	35,34, 33,43, 44,45
4	T. Wilms	10	QT/C	6	0	DDE* Microdontia (01)	15
5	LNH	36	QT	6	0	DDE* Microdontia (02)	12,22
6	LLA	16	QT/RT	42	18 (SNC)	DDE	
7	LLA	58	QT	26	0	DDE* Supranumerário (01)	Mesio dente
8	MBL	47	QT/RT /C	6	24 (SNC)	DDE* Taurodontia (02)	36,46
9	LLA	28	QT	24	0	DDE*	
10	LLA	29	QT	26	0	DDE	
11	NBL	35	QT/RT /C	16	18 (supra renal)	DDE Microdontia (04)	37,35, 45,47
12	LLA	38	QT/RT	26	18 (SNC)	DDE Microdontia (04) Atraso de erupção (03) Encurtamento radicular (02)	15,25, 35,45 16,25, 26 16,26
13	HBL	14	QT/C	5	0	DDE*	

Paciente	Câncer	Idade na terapia (meses)	Terapia recebida	Duração da terapia (meses)	Dose e local da RT (Gy)	Anomalias dentárias (quantidade)	Dentes afetados
14	HBL	6	QT/C	77	0	Atraso de erupção (01)	21
15	LMA	19	QT/RT	24	15 (SNC)	DDE**(03) Agenesia 3° molar (04)	**14,24 25 18,28, 38,48
16	LLA	12	QT/RT	27	18 (SNC)	DDE* Fusão (01)	72/73
17	LNH	36	QT	4	0	Sem defeitos	
18	LMA	36	QT/RT	26	18 (SNC)	DDE** (02) Microdontia (01) Atraso de erupção (01)	**37,47 35 26
19	LLA	60	QT	36	0	DDE Agenesia (01)	22
20	LLA	36	QT/RT	9	18 (SNC)	Sem defeitos	
21	T. Wilms	27	QT/C	14	0	Sem defeitos	
22	RBL	39	QT/RT /C	8	45 (olho esquerdo)	DDE Agenesia 3° molar (04)	18,28, 38,48
23	T. Wilms	14	QT/RT /C	17	10 (rim)	DDE	
24	LNH	24	QT/C	3	0	Sem defeitos	
25	LLA	46	QT/RT	24	18 (SNC)	DDE*	
26	T. Wilms	84	QT/C	1	0	DDE	
27	LNH	36	QT	6	0	DDE* Raiz em V(04)	11,21, 34,45
28	LLA	77	QT/RT	35	18 (SNC)	DDE Microdontia(01)	25
29	LLA	54	QT	36	0	DDE	
30	RBL	7	QT/C	24	0	DDE	

Paciente	Câncer	Idade na terapia (meses)	Terapia recebida	Duração da terapia (meses)	Dose e local da RT (Gy)	Anomalias dentárias (quantidade)	Dentes afetados
31	RMS	18	QT/RT /C	12	54 (mento)	DDE**(06) Agenesia(07) Encurtamento radicular(08) Raiz em V(05) Atraso de erupção (02) Microdontia(02) Micrognatia	**33-43 38,37, 35,34, 44,45, 48 36,33- 43,46 33-43 14,15, 24,25, 47 14,24 14,24
32	NBL	1	QT/C	8	0	Taurodontia(02) Supranu Merário(01)	16,26 mesio dente
33	LLA	36	QT	48	0	DDE	
34	LLA	18	QT	24	0	DDE* Taurodontia(02)	16,26
35	RMS	66	QT/RT /C	12	57 (côndilo e ramo mandibular esquerdo)	DDE**(01) Agenesia(02) Assimetria facial Encurtamento radicular(04) Raiz em V(19) Atraso de erupção(02)	**47 35,37 43-46 16-11 21-26 36, 34-31 41,42 26,36

Paciente	Câncer	Idade na terapia (meses)	Terapia recebida	Duração da terapia (meses)	Dose e local da RT (Gy)	Anomalias dentárias (quantidade)	Dentes afetados
36	HBL	7	QT/C	6	0	DDE* Agenesia(04)	12,22, 18,28
37	LLA	64	QT	25	0	DDE Taurodontia(02)	16,26
38	T. Wilms	18	QT/RT/ C	23	18 (rim)	DDE* Microdontia(06) Taurodontia(02)	15,25, 35,45, 37,47 16,26
39	L. Burkitt	72	QT/C	4	0	DDE Supranumerário(01)	Incisivo inferior
40	HBL	48	QT/C	2	0	DDE* Taurodontia(04) Assimetria facial	16,26, 36,46
41	Astroci toma	34	QT	10	0	DDE**(08)	**17,15 25,27, 35,37, 45,47
42	Astroci toma	17	QT/C	3	0	DDE**(08) Taurodontia(04)	**17,15 25,27, 35,37, 45,47 16,26 36,46
43	LLA	60	QT	27	0	DDE* Encurtamento radicular(06)	12,11, 21,22, 31,41

*hipoplasia; **anel hipoplásico; LNH=Linfoma não-Hodgkin; LLA=Leucemia Linfocítica Aguda; MBL=meduloblastoma; HBL=hepatoblastoma; RBL=retinoblastoma; RMS=rabdomiosarcoma; NBL=neuroblastoma; LMA=Leucemia Mielocítica Aguda; QT=quimioterapia; RT=radioterapia; C=cirurgia; DDE=defeito de desenvolvimento de esmalte; Gy=gray.

Prevalência das anomalias dentárias nos casos de estudo e nos controles

A distribuição da prevalência das anomalias dentárias nos casos de estudo e nos controles está apresentada na Figura 1. Pode-se observar que foram estatisticamente significantes as seguintes alterações: DDE, raiz em V, encurtamento radicular, atraso de erupção dentária, agenesia dentária e microdontia.

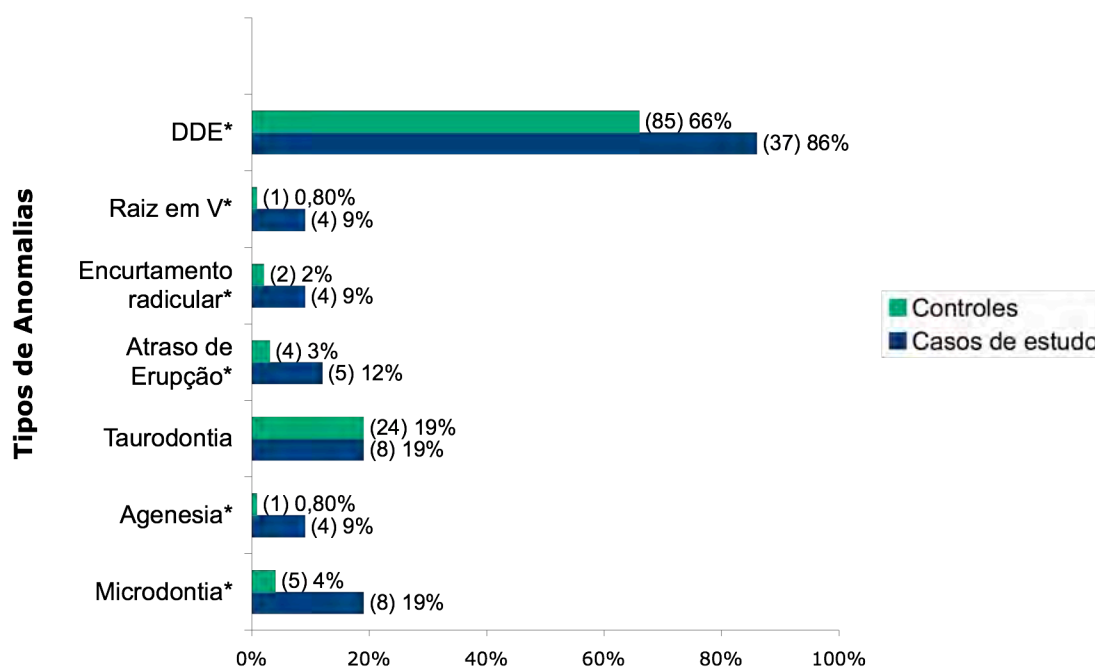


Figura 1- Gráfico da distribuição da prevalência das anomalias dentárias nos casos de estudo e no grupo controle, com o (n) e a porcentagem na população estudada. *p<0,05.

Nos casos de estudo, oito pacientes apresentaram microdontia. Os dentes mais afetados pela microdontia foram os segundos pré-molares, seguidos dos segundos molares permanentes, primeiros pré-molares e incisivos laterais superiores permanentes, e a média de dentes foi de 1,6 por pessoa. No grupo controle, cinco pacientes apresentaram microdontia: dois

pacientes tiveram três incisivos laterais superiores permanentes com microdontia, em um paciente foram dois pré-molares superiores e em outro paciente foi o terceiro molar superior.

Os dentes mais afetados pela agenesia dentária nos casos de estudo foram os segundos pré-molares inferiores, os segundos molares inferiores e os incisivos laterais superiores, respectivamente. No grupo controle somente um segundo pré-molar inferior estava ausente. Quando os terceiros molares foram incluídos na análise, a frequência de agenesia dentária nos casos de estudo passou a ser 16% (7/43) e no grupo controle 8% (10/129), sem diferença significativa, $p=0,105$.

Foram calculadas as razões de chances das alterações que tiveram diferenças de prevalência significantes entre os grupos (Tabela 8). As maiores razões de chances (RC) nos casos de estudo foram encontradas para a raiz em V e agenesia (RC=13) e para o DDE (RC=9).

Tabela 8 –Associações significantes das anomalias dentárias com os casos de estudo: p valor, qui-quadrado, razão de chances, intervalo de confiança e coeficiente de contingência.

Anomalias dentárias	p valor	RC (IC)	χ^2	CC
DDE	0,001	9 (2-35)	30	0,25
Microdontia	0,002	6 (2-17)	10	0,23
Encurtamento radicular	0,016	6,5 (1-31)	5,7	0,12
Raiz em V	0,001	13 (2-89)	8,3	0,21
Atraso de erupção	0,005	4 (1-15)	4,7	0,16
Agnesia	0,004	13 (2-89)	8,3	0,21

Teste qui-quadrado, $p<0,05$. χ^2 =qui-quadrado; CC=coeficiente de contingência; RC= razão de chances; IC= intervalo de confiança.

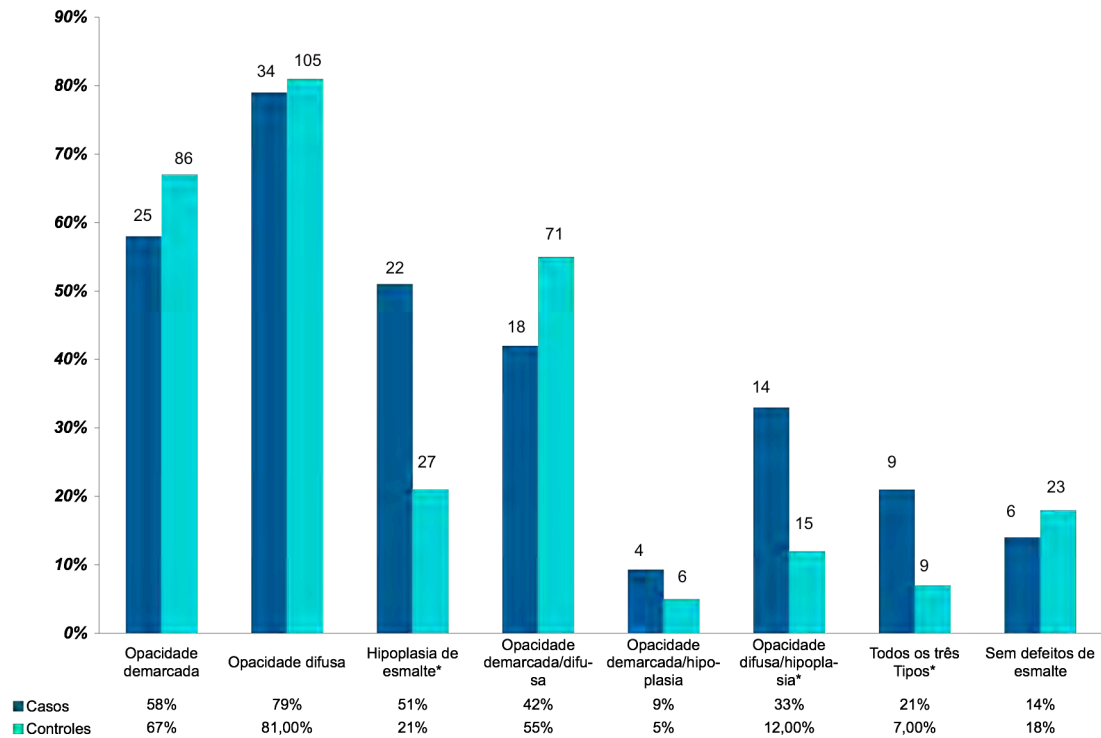


Figura 2 –Gráfico da distribuição da prevalência do DDE nos casos de estudo e no grupo controle, com o n e a porcentagem na população estudada.*p<0,05.

O DDE foi a anomalia dentária com a maior prevalência nos dois grupos: 66% no grupo controle e 86% nos casos de estudo, com diferença significativa entre os grupos estudados, $p=0,001$. A mediana de dentes afetados pelo DDE nos casos de estudo foi de 9 (2-20) e nos controles foi de 10 (0-16) dentes por indivíduo, sem diferença significativa, $p=0,216$. A mediana do número de faces afetadas pelo DDE nos casos de estudo foi de 12 (6-27) e nos controles foi de 14 (0-28) faces afetadas, por indivíduo, sem diferença significativa, $p=0,798$.

A opacidade difusa foi o tipo de DDE mais observado em ambos os grupos, com extensão de 1/3, sendo os incisivos e os primeiros molares os dentes mais afetados nos dois grupos. Clinicamente, a hipoplasia de esmalte foi diagnosticada em 51% dos casos de estudo e em 21% dos controles, com diferença significativa, $p=0,001$ (Figura 2). Radiograficamente, a hipoplasia de

esmalte foi verificada em 16,3% nos casos e de 0,8% nos controles, essa diferença sendo significativa, $p=0,001$.

As figuras 3, 4, 5 e 6 apresentam a distribuição da prevalência do tipo de terapia onco/hematológica, dose da radioterapia, duração da terapia onco/hematológica e idade da criança no início da terapia onco/hematológica nos casos de estudo.

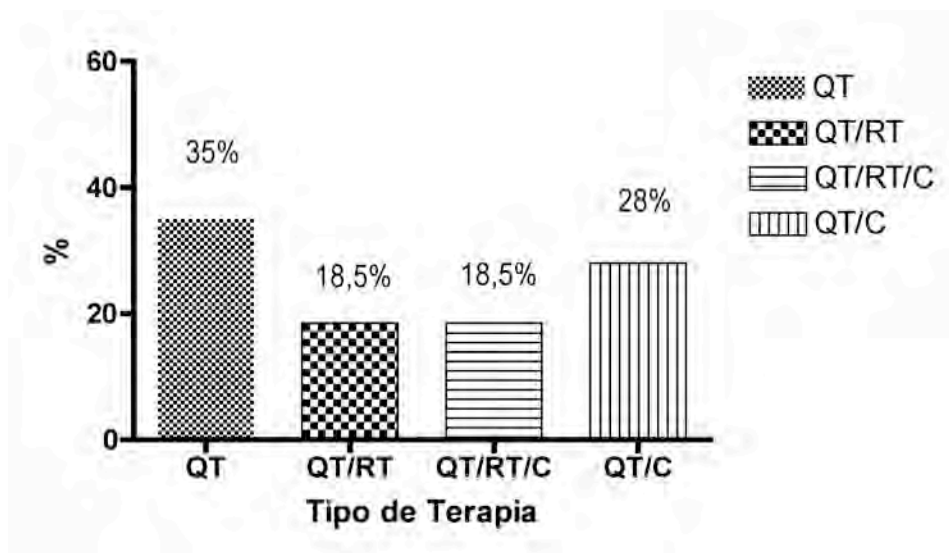


Figura 3 - Gráfico da distribuição da prevalência do tipo de terapia onco/hematológica nos casos de estudo. QT=quimioterapia; RT=radioterapia; C=cirurgia.

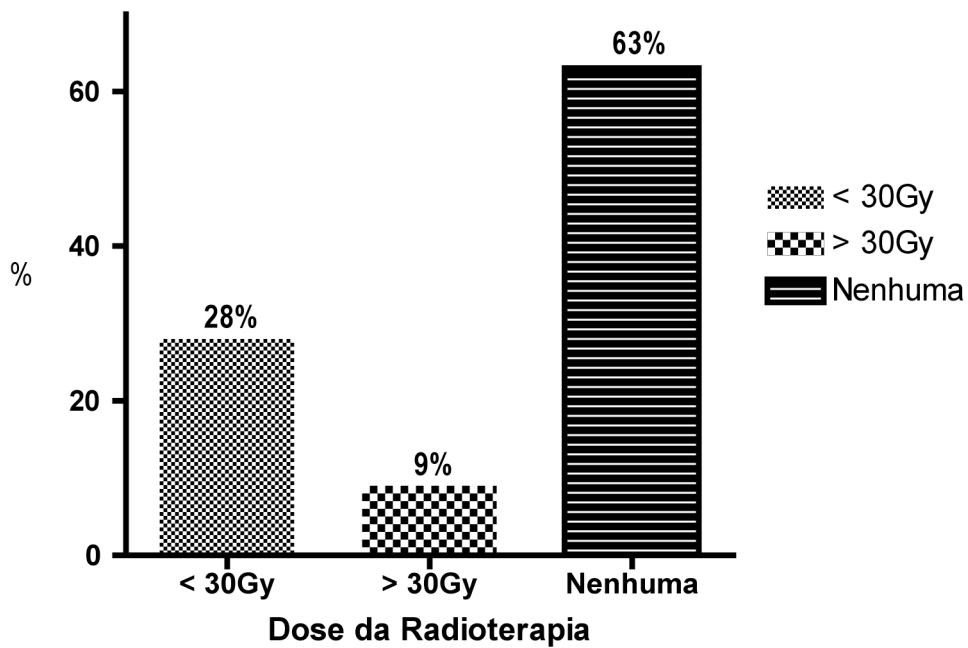


Figura 4 - Gráfico da distribuição da prevalência da dose da radioterapia nos casos de estudo. Gy=gray.

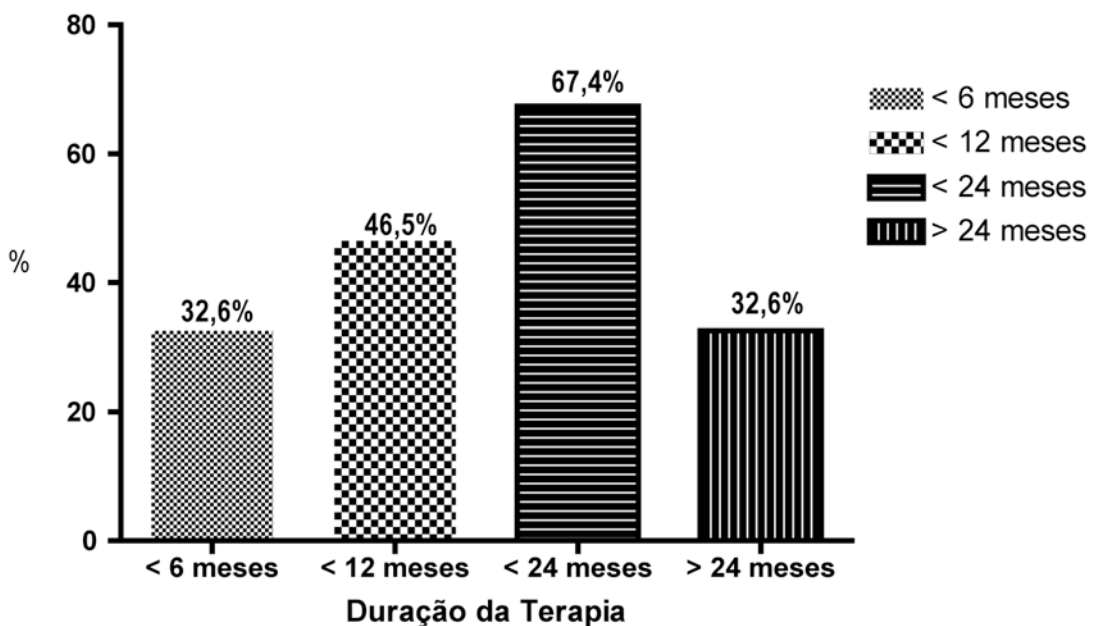


Figura 5 - Gráfico da distribuição da prevalência da duração da terapia onco/hematológica (QT e RT) nos casos de estudo.

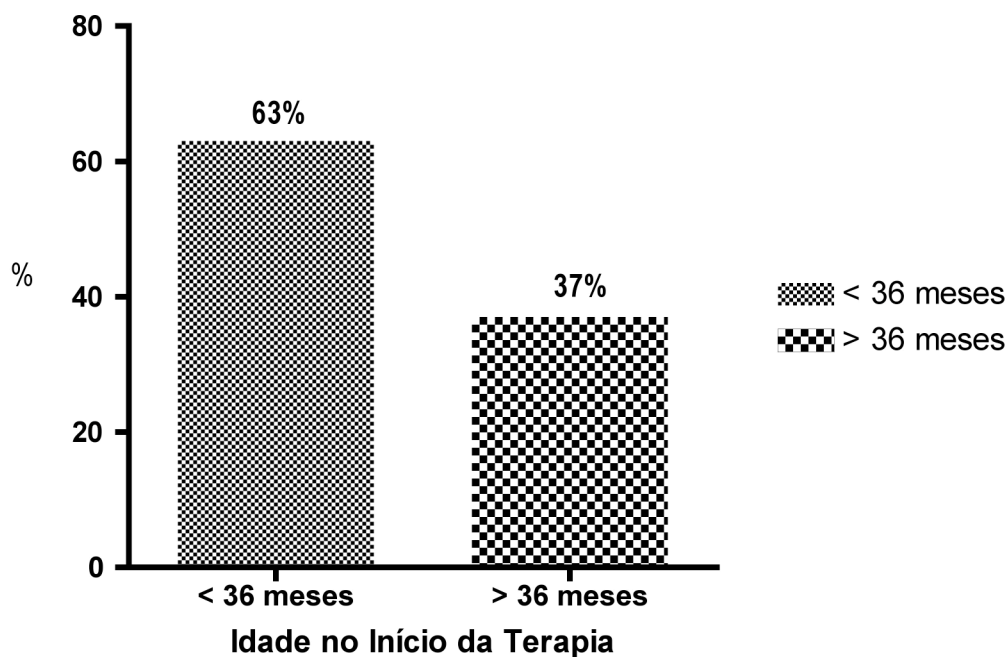


Figura 6 - Gráfico da distribuição da prevalência da idade da criança à época da terapia onco/hematológica nos casos de estudo.

Foram observadas outras alterações radiográficas na dentição permanente nos casos de estudo e nos controles. No grupo controle, 11 dos 129 pacientes (8,5%) apresentaram outras anomalias dentárias, que incluíram raízes e dentes supranumerários, dilaceração radicular e coroa em forma de chave de fenda. Os dentes mais afetados nesse grupo foram os pré-molares seguido dos incisivos, caninos e primeiros molares permanentes. Nos casos de estudo, nove dos 43 pacientes (21%) apresentaram outras alterações, entre elas: fusão dentária, assimetria facial, micrognatia e dentes supranumerários. Os dentes mais afetados nesse grupo foram os incisivos superiores e inferiores. Aceleração de erupção não foi encontrada em nenhum indivíduo da amostra estudada.

Associação das anomalias dentárias com o tipo de terapia onco/hematológica

Só foi observada associação estatisticamente significativa entre raiz em V e a terapia com QT/RT/C, com $p=0,021$. A Tabela 9 apresenta a distribuição da frequência dos casos de estudo que apresentaram raiz em V e o tipo de terapia recebida.

Tabela 9- Distribuição da frequência dos casos de estudo na associação significativa entre raiz em V e tipo de terapia, valores apresentados com números absolutos.

Terapia	Raiz em V		
	Não	Sim	Total
QT	14	1	15
QT/RT	8	0	8
QT/RT/C*	5	3	8
QT/C	12	0	12
Total	39	4	43

* $p<0,05$; $\chi^2=9,7$; $CC=0,42$. QT=quimioterapia;RT=radioterapia;C=cirurgia.

Entre os 16 pacientes irradiados, três tiveram incidência de irradiação na face: um na região ocular esquerda, um no mento e outro na região mastóide do lado esquerdo (Pranchas I e III). Dez pacientes foram irradiados no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal), dois tiveram o rim irradiado e um paciente foi irradiado na glândula supra-renal.

Associação das anomalias dentárias com a dose da radioterapia

Foram encontradas associações estatisticamente significantes no grupo de casos de estudo entre a dose da radioterapia e microdontia; encurtamento radicular; raiz em V; atraso de erupção dentária e agenesia. A distribuição da frequência dos casos de estudo está mostrada na Tabela 10.

A tabela 11 mostra os valores de p, o qui-quadrado e o coeficiente de contingência nas associações estatisticamente significantes entre o grupo de casos de estudo e a dose da radioterapia.

Tabela 11 – Associações significativas entre os casos de estudo e a dose da radioterapia: p valor, qui-quadrado e coeficiente de contingência.

Anomalias dentárias	p valor	χ^2	CC
Microdontia	0,038	6,5	0,36
Encurtamento radicular	0,012	8,8	0,41
Raiz em V	0,001	22,6	0,58
Atraso de erupção	0,022	7,6	0,38
Agenesia	0,011	9,1	0,42

Teste qui-quadrado, $p < 0,05$. χ^2 =qui-quadrado; CC=coeficiente de contingência.

Associação das anomalias dentárias com a duração da terapia onco/hematológica

Foi encontrada associação significativa entre a prevalência do encurtamento radicular em forma de V em menos de 12 meses de terapia onco/hematológica com $p=0,024$. A distribuição da frequência dos casos de estudo está mostrada na Tabela 12. As demais anomalias dentárias não mostraram associação com a duração da terapia.

Tabela 10- Distribuição da frequência dos casos de estudo (n) na associação significativa entre as anomalias dentárias e a dose da radioterapia.

		Microdontia		
		Não	Sim	Total
Dose da radioterapia	Nenhuma	25	2	27
	<30Gy*	7	5	12
	>30Gy	3	1	4
Total		35	8	43

		Encurtamento radicular		
		Não	Sim	Total
Dose da radioterapia	Nenhuma	26	1	27
	<30Gy	11	1	12
	>30Gy*	2	2	4
Total		39	4	43

		Raiz em V		
		Não	Sim	Total
Dose da radioterapia	Nenhuma	26	1	27
	<30Gy	12	0	12
	>30Gy*	1	3	4
Total		39	4	43

		Atraso de erupção dentária		
		Não	Sim	Total
Dose da radioterapia	Nenhuma	26	1	27
	<30Gy	10	2	12
	>30Gy*	2	2	4
Total		38	5	43

		Agenesia		
		Não	Sim	Total
Dose da radioterapia	Nenhuma	25	2	27
	<30Gy	12	0	12
	>30Gy*	2	2	4
Total		39	4	43

*p<0,05; Gy=gray.

Tabela 12– Distribuição da frequência dos casos de estudo na associação significativa entre raiz em V e a duração da terapia onco/hematológica.

Duração da terapia (QT e RT)	Raiz em V		Total
	não	sim	
Menor ou igual a 12 meses*	16	4	20
Maior que 12 meses	23	0	23
Total	39	4	43

* $p < 0,05$; $\chi^2 = 5$; $CC = 0,32$. QT = quimioterapia; RT = radioterapia.

Idade da criança no início do tratamento de câncer

Com relação à idade da criança no início do tratamento de câncer, o valor da mediana do grupo de casos foi de 36 meses (18-54). À época do exame clínico e radiográfico a menor idade encontrada nos casos de estudo foi de seis anos e a maior de 15 anos de idade. Foi testada a associação entre seis anos (< 72 meses) e três anos (< 36 meses) de idade no início do tratamento de câncer com a prevalência das anomalias dentárias. Nenhuma associação foi significativa.

Relato de casos

Descrição do caso I

Dados do paciente

Paciente, gênero masculino, 15 anos de idade, relatou história de rabdiosarcoma na mandíbula diagnosticado com um ano e meio de idade. O tratamento consistiu de cirurgia removendo metade do tumor, irradiação de 54Gy por um mês e meio na região mentoniana e quimioterapia com múltiplos agentes.

Exame clínico extrabucal

O exame extrabucal revelou acentuada discrepância entre os arcos superior e inferior, causada pela micrognatia mandibular.

Exame clínico intrabucal

Ao exame clínico intrabucal o paciente apresentou DDE, erupção dentária tardia, microdontia dos primeiros pré-molares superiores, severa mobilidade dental nos incisivos inferiores, sobremordida profunda e perda da dimensão vertical.

Exames complementares

Foram realizadas radiografia panorâmica e periapicais, telerradiografia lateral e fotografias. Os achados radiográficos revelaram agenesia dos pré-molares inferiores e segundo molar inferior esquerdo permanente. Os terceiros molares inferiores estavam ausentes. Foi detectada a permanência prolongada dos seguintes dentes decíduos: segundo molar superior esquerdo, segundos molares inferiores e canino inferior direito (com acentuado desgaste incisal). No arco inferior verificou-se o comprometimento

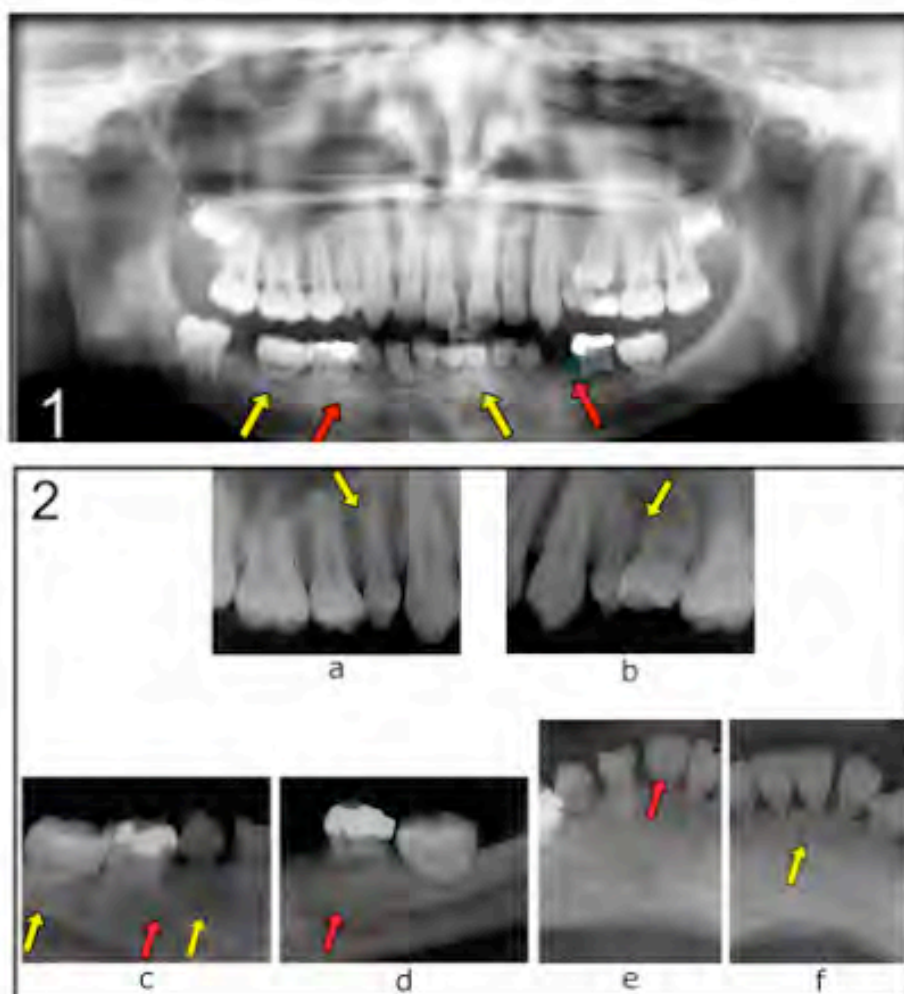
extenso do desenvolvimento radicular. Os dentes anteriores apresentaram raízes extremamente curtas e em forma de V, causadas pela interrupção do desenvolvimento radicular. Esses dentes apresentaram ainda hipoplasia de esmalte no terço cervical das coroas. O incisivo lateral direito apresentou dilaceração radicular. Nos primeiros molares permanentes observou-se, da mesma maneira, acentuado encurtamento radicular, com fechamento apical prematuro. O segundo molar direito apresentava-se parcialmente irrompido e com um terço de raiz formada. No arco superior observou-se microdontia dos primeiros pré-molares, atraso na erupção do segundo pré-molar esquerdo, causada pela permanência prolongada do antecessor decíduo no arco.

Tratamento odontológico

O plano de tratamento sugerido ao paciente consistiu de adequação do meio bucal e exodontia do segundo molar decíduo inferior esquerdo devido à cárie. Uma radiografia carpal detectou o estágio de crescimento ósseo. Após avaliação ortodôntica e da cirurgia-buco-maxilo-facial, foi decidido realizar acompanhamento do paciente até a idade adulta. As restrições de cirurgia ortognática e implantes em área irradiada indicam o uso de prótese total inferior como futura possibilidade.



Prancha I. Características faciais e dentárias do caso clínico 1. 1 - Fotografia extrabucal frontal. 2 - Fotografia extrabucal do perfil facial, evidenciando a micrognatia mandibular (seta amarela). 3 - Fotografia intrabucal frontal. 4 e 5 - Fotografias intrabucais laterais direita e esquerda, mostrando os microdentes (seta amarela). 6 e 7 - Fotografias intrabucais oclusais superior e inferior. Nota-se ausência do primeiro pré-molar inferior direito (seta vermelha).



Prancha II –Características radiográficas do caso clínico 1. 1- Radiografia Panorâmica. Severo encurtamento radicular de todos os dentes inferiores (seta amarela) e múltiplas ausências de germes dentários (seta vermelha). Figura 2 - Radiografias periapicais. a e b - microdontia dos segundos pré-molares superiores (seta amarela). c e d - grave encurtamento radicular dos dentes inferiores com fechamento apical prematuro dos molares permanentes (seta amarela). c- Agenesia do primeiro e segundo pré-molar inferior esquerdo (seta vermelha). d - Agenesia do primeiro e segundo pré-molar inferior direito (seta vermelha). e - hipoplasia de esmalte acentuada no terço cervical (seta vermelha). f - Raízes curtas em forma de V (seta amarela).

Descrição do caso II

Dados do paciente

Paciente, gênero masculino, foi diagnosticado aos cinco anos de idade com rhabdomyosarcoma na região do mastóide esquerdo, acometendo a porção profunda da glândula parótida. O tratamento consistiu de quimioterapia, (vincristina, actinomicina e ciclofosfamida) e radioterapia (57Gy) por um mês e meio na região lateral esquerda do crânio. Seu campo de irradiação incluiu uma porção do ramo ascendente e o côndilo esquerdo da mandíbula.

Exame clínico extrabucal

Com oito anos de idade o paciente se apresentou pela primeira vez no Hospital Universitário de Brasília para tratamento odontológico. O exame clínico extrabucal revelou uma evidente assimetria facial, atrofia muscular, paralisia facial, perda da audição, trismo severo, abertura bucal limitada, queimadura da pele na região irradiada e baixo desenvolvimento corporal (Prancha III).

Exame clínico intrabucal

O exame intrabucal revelou higiene deficiente, com evidência de placa dentária, gengivite, muitas lesões de cárie, inclusive com envolvimento pulpar. Nos últimos quatro anos de acompanhamento têm-se observado um atraso na erupção dentária do primeiro molar superior esquerdo e primeiro molar inferior esquerdo, que se encontram parcialmente irrompidos.

Exames complementares

Foram realizadas fotografias, radiografia panorâmica e periapicais, Tomografia Computadorizada e Cintilografia. Na radiografia panorâmica

observou-se a interrupção do desenvolvimento radicular, com fechamento apical prematuro nos incisivos inferiores, canino inferior direito, primeiro e segundo pré-molar inferior direito, primeiros molares inferiores. O encurtamento radicular em forma de V foi encontrado nos incisivos superiores, canino superior esquerdo, pré-molares e molares superiores, canino e primeiro pré-molar inferior esquerdo. Foi constatada a agenesia do segundo pré-molar inferior esquerdo e do segundo molar inferior esquerdo. Hipoplasia dental foi encontrada no segundo molar inferior direito (Prancha IV). Na mandíbula, os pré-molares da região irradiada não tinham raiz desenvolvida, e não estavam completamente irrompidos na boca. O primeiro molar inferior esquerdo permanente se apresenta parcialmente irrompido na cavidade oral há quatro anos.

A Tomografia Computadorizada e Cintilografia realizada em julho de 2008 revelou defeito hematopoiético no ramo mandibular esquerdo, provavelmente relacionado à agenesia do segundo molar inferior esquerdo permanente (Prancha IV). O laudo do exame cita uma lesão óssea expansiva na transição do mento/ramo da mandíbula à esquerda, com aspecto em vidro moído, medindo 12 x 14,5 x 17mm, causando afinamento da cortical adjacente, que pode corresponder a displasia fibrosa. Há sinais de manuseio cirúrgico, não se observando o músculo esternocleidomastóide, glândulas parótida e submandibular à esquerda, com calcificações amorfas em partes moles à esquerda e sinais de mastoidopatia crônica a esquerda.

Tratamento odontológico

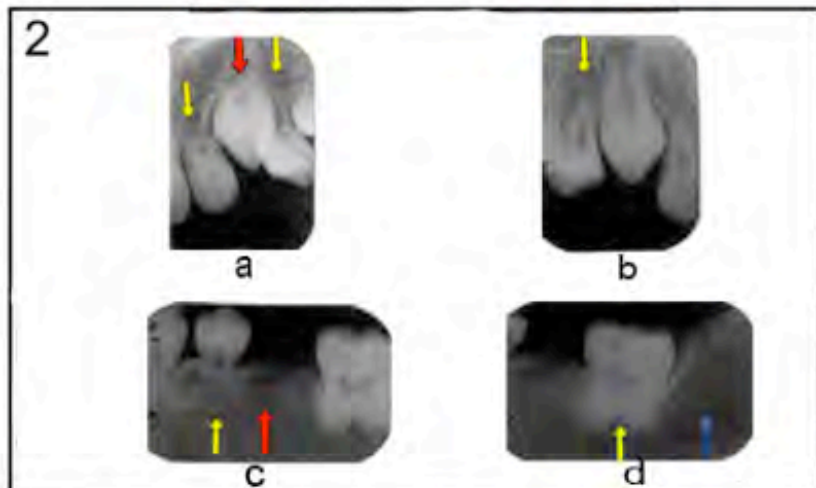
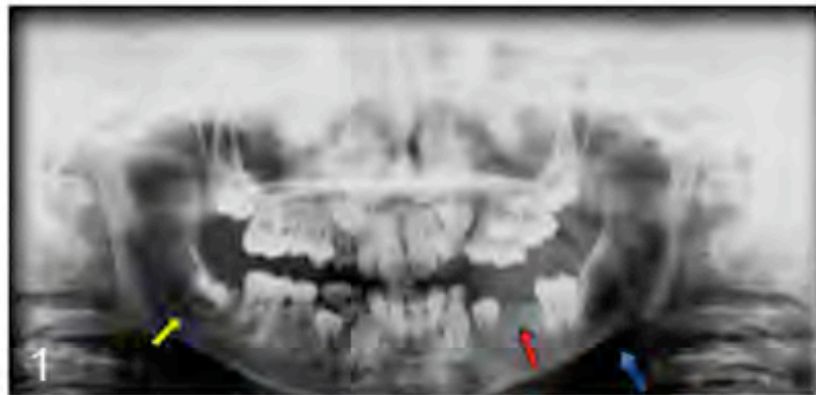
Foi implementado um regime preventivo, com um extensivo programa de higiene oral e profilaxia com aplicações frequentes de verniz de flúor,

selamento dentário, tratamento periodontal da região irradiada, incluindo orientação de higiene bucal para toda a família. Extrações foram feitas nos dentes decíduos com extensa destruição coronária e restaurações em dentes cariados. O paciente é mensalmente monitorado. Em janeiro de 2009, por acompanhamento radiográfico, constatou-se que o canino superior esquerdo encontrava-se incluso e impactado, por falta de espaço para seu irrompimento. Após avaliação ortodôntica e para evitar risco de formação de cisto nessa região irradiada, foi indicada a extração do primeiro pré-molar superior esquerdo do paciente. Nesse dente foram feitas fotografias e cortes axiais, como pode ser visto na Prancha V. Em consulta de acompanhamento em abril de 2009, foi constatado clinicamente o irrompimento do canino superior esquerdo em correta posição na arcada.

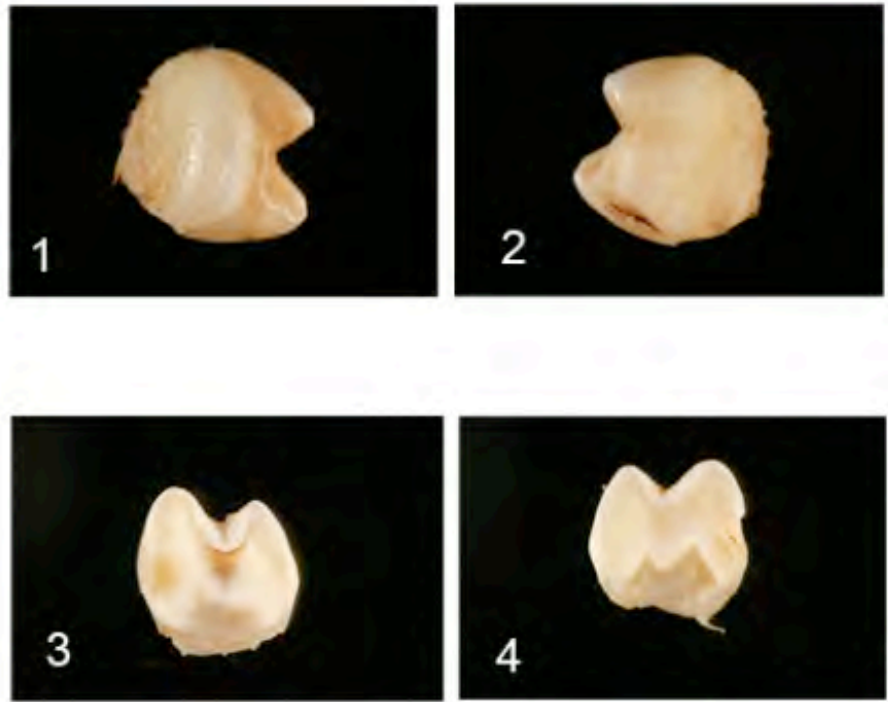
Aos 11 anos de idade, o paciente apresenta atrofia neural do lado irradiado, otite média crônica, severo trismo e paralisia facial do lado esquerdo. Como o RMS atingiu a parte profunda da glândula parótida, a paralisia do nervo facial também pode ter sido causada pelo tumor.



Prancha III. Características faciais e dentárias do caso clínico 2. 1 - Fotografia extrabucal frontal, evidenciando a assimetria facial (seta amarela). 3 - Fotografia intrabucal frontal, com lesões incipientes de cárie nos dentes anteriores (seta amarela) e atraso de erupção dos dentes permanentes (seta vermelha). 4 e 5 - Fotografias intrabucais laterais direita e esquerda, mostrando a erupção normal no lado direito (seta branca) e o atraso de erupção dos dentes inferiores do lado esquerdo irradiado (seta amarela).



Prancha IV –Características radiográficas do caso clínico 2 1 - Radiografia Panorâmica. Encurtamento radicular de todos os dentes do lado esquerdo; agenesia do segundo pré-molar inferior esquerdo e segundo molar inferior esquerdo (seta vermelha). Defeito hematopoiético no ramo mandibular esquerdo (seta azul). Hipoplasia na coroa do segundo molar inferior direito (seta amarela). 2 - Radiografias periapicais. a – encurtamento radicular do incisivo lateral superior esquerdo e do primeiro pré-molar superior esquerdo (seta amarela), com canino superior esquerdo impactado (seta vermelha). b- encurtamento radicular em forma de V no primeiro pré-molar superior direito (seta amarela). c - encurtamento radicular do primeiro pré-molar inferior esquerdo (seta amarela); agenesia do segundo pré-molar inferior esquerdo (seta vermelha). d - Primeiro molar inferior esquerdo permanente parcialmente irrompido com encurtamento radicular e fechamento apical prematuro (seta amarela) e defeito hematopoiético no ramo mandibular (seta azul).



Prancha V - Fotografias do primeiro pré-molar superior esquerdo permanente do caso clínico 2. 1 e 2 - Nota-se a completa ausência de formação radicular. 3 e 4 - cortes axiais do dente revelando as estruturas dentárias da coroa dentária.

Descrição do caso III

Dados do paciente

A paciente, gênero feminino, relatou história de Astrocitoma de Baixo Grau diagnosticado com um ano e meio de idade. O tratamento consistiu de cirurgia nos dois olhos e quimioterapia com múltiplos agentes, por três meses.

Exame clínico extrabucal

Aos 11 anos de idade, a paciente apresenta deficiência visual devido à cirurgia para remoção do tumor e baixo desenvolvimento corporal (Prancha VI).

Exame clínico intrabucal

Na anamnese a paciente queixou de hipossalivação e sensibilidade nos segundos pré-molares superiores. Foram constatados defeitos de desenvolvimento de esmalte, com opacidades demarcadas brancas e amareladas nos incisivos e opacidades difusas com anel hipoplásico ao redor da coroa dos segundos pré-molares superiores (Prancha VI).

Exames complementares

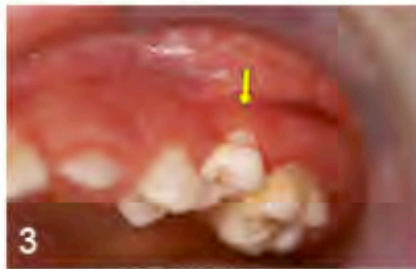
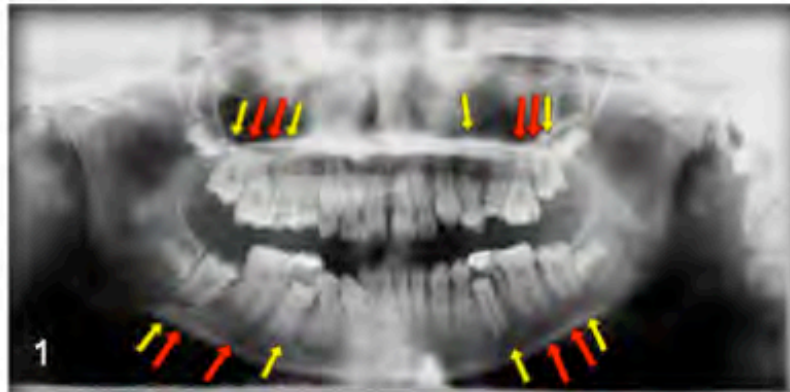
Foram realizadas fotografias e radiografias panorâmicas. Os achados radiográficos revelaram hipoplasia em oito dentes: segundos pré-molares superiores, segundos pré-molares inferiores não-irrompidos e em todos os segundo molares permanentes não-irrompidos. Taurodontismo foi verificado em oito dentes: todos os primeiros e segundos molares permanentes (Prancha VII). Foi detectada a permanência prolongada dos seguintes dentes decíduos: segundos molares inferiores e canino superior direito.

Tratamento odontológico

Consistiu de exodontias dos segundos molares inferiores decíduos e canino superior direito decíduo, restauração da região hipoplásica dos segundos pré-molares superiores e no primeiro molar inferior direito permanente. Tratamento preventivo com orientação de higiene oral, profilaxia e aplicações tópicas de flúor foi instituído periodicamente desde outubro de 2007.



Prancha VI. Características faciais e dentárias do caso clínico 3. 1 - Fotografia extrabucal frontal. Paciente apresenta deficiência visual como seqüela da terapia antineoplásica. 2 e 3 - Fotografias intrabucais frontais, revelando opacidades demarcadas brancas e amarelas nos dentes anteriores (seta amarela). 4 e 5 - Fotografias intrabucais laterais direita e esquerda, mostrando opacidades demarcadas (seta amarela) e anel hipoplásico na coroa dos segundos pré-molares (seta vermelha). 6 e 7 - Fotografias intrabucais oclusais superior e inferior revelando opacidades nos pré-molares e molares permanentes (seta amarela).



Prancha VII –Características radiográficas e dentárias do caso clínico 3. 1 - Radiografia Panorâmica. 1- Os achados radiográficos revelaram hipoplasia em oito dentes: segundos pré-molares superiores, segundos pré-molares inferiores não-irrompidos e em todos os segundos molares permanentes não-irrompidos (seta amarela). Taurodontismo foi verificado em oito dentes: todos os primeiros e segundos molares permanentes (seta vermelha). 2 – foto intrabucal frontal destacando as opacidades demarcadas (seta vermelha) e difusas (seta amarela) nos incisivos centrais e laterais superiores. 3 e 4 – Segundo pré-molar superior esquerdo com destaque para o anel hipoplásico contornando toda a coroa do dente (seta amarela).

6. DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo indicam que a terapia antineoplásica pode causar efeitos adversos tardios na boca e na face. Entre os casos de estudo foram encontrados defeitos dentários e faciais em 90% dos pacientes examinados, corroborando com outros estudos (Jaffe *et al.*, 1984; Purdell-Lewis *et al.*, 1988; Sonis *et al.*, 1990; Minicucci *et al.*, 2003; Oguz *et al.*, 2004; van der Pas-van Voskuilen *et al.*, 2009). No grupo controle, entretanto, essa prevalência foi de 80%, sem diferença estatisticamente significativa.

Os casos clínicos reportados, nesse estudo, apresentaram todos os tipos de anomalias dentárias que podiam ser esperados em crianças submetidas a tratamento onco/hematológico. O que mais chamou atenção no caso clínico I foi o acentuado encurtamento radicular de todos os dentes inferiores e resultante mobilidade grau III, o que pode levar a perda futura desses dentes. A gravidade dos distúrbios desse paciente pode estar relacionada à dose usada na radioterapia, o que está de acordo com achados de Leaphart e Rodeberg, em 2007 e Paulino *et al.* em 2000.

A micrognatia, observada nesse paciente, é considerada o fator de maior comprometimento estético, embora seja uma seqüela freqüente do RMS de cabeça e pescoço (Paulino *et al.*, 2000; Estilo *et al.*, 2003). Os distúrbios de desenvolvimento facial e dental encontrados nesse caso, parecem ser o resultado combinado de uma massiva dose de radiação craniofacial, que é parte da terapia multimodal instituída para as crianças com RMS.

Como parte do esquema multimodal esse paciente também foi submetido à quimioterapia. De acordo com a intensidade e repetição da quimioterapia na época da formação inicial do tecido duro, pode-se encontrar agenesia dentária (Goho,1993). Esse paciente apresentou agenesia na região inferior, mas não nos dentes superiores congêneres. Como o efeito da quimioterapia é sistêmico, deveríamos encontrar agenesia nos dentes superiores? Seria possível dissociar os efeitos simultâneos da quimioterapia e da radioterapia? Esses resultados mostraram uma associação entre agenesia e dose radioterápica >30Gy, apontando para uma dissociação, tendo em vista a perenidade dos efeitos da radiação.

Para Leaphart e Rodeberg (2007) e Paulino *et al.* (2000), quanto mais jovem for a criança no início do tratamento, maiores as chances de desenvolvimento de anomalias dentárias decorrentes da terapia onco/hematológica. Diferentemente, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a idade e a presença de anomalias, o que pressupõe que há fatores individuais que interferem com a maior ou menor susceptibilidade aos efeitos da terapia. No entanto, se correlacionou os distúrbios dentais apresentados com a cronologia do desenvolvimento dentário. O severo encurtamento radicular e as demais alterações observadas no caso clínico I puderam assim ser contrapostas com a fase do desenvolvimento dental. Aos 18 meses de idade, os incisivos, caninos e primeiros molares permanentes já iniciaram a calcificação da coroa dentária e estes dentes apresentaram alterações radiculares na arcada irradiada do paciente e áreas hipoplásicas na coroa, mas na região cervical dos incisivos. Os pré-molares inferiores que iniciam sua calcificação por volta de $1\frac{1}{2}$ - $1\frac{3}{4}$

ano de idade foram impedidos de se desenvolver, resultando na agenesia desses dentes na arcada irradiada e em microdontia nos primeiros pré-molares na arcada superior. Nos segundos molares inferiores, que iniciam sua calcificação aos 2 ½ - 3 anos de idade, exatamente quando cessou a terapia antineoplásica, houve agenesia do lado esquerdo, e do lado direito, houve formação da coroa e de 1/3 da raiz.

Da mesma forma, tentou-se fazer a contraposição dos defeitos de desenvolvimento dentário apresentados nos pacientes, com estudos em modelos animais que por bloqueio de genes específicos resultaram em defeitos semelhantes. No estudo de Park *et al.* (2007), os autores sugerem que quando há defeito ou perda da função (knockout) do gene Nuclear factor I (*Nfic*) em ratos, a formação da bainha epitelial de Hertwig não sofre interferência. Porém, não há diferenciação dos odontoblastos, permitindo a formação de odontoblastos anômalos num estágio precoce da formação radicular, o que resulta em raízes curtas e anormais, além de diminuição no cimento, exatamente como foi observado nesse paciente. Segundo Tummers e Thesleff (2009), a supressão da função dos genes muitas vezes resulta em um atraso completo no desenvolvimento dentário, quer antes da formação da lâmina dentária e da fase de botão, quer antes da morfogênese, na fase de capuz.

O campo de irradiação do paciente descrito no caso I incluiu uma porção dos ramos ascendentes e os côndilos mandibulares, que resultou numa grande diferença no desenvolvimento da mandíbula em relação à maxila, caracterizando micrognatia. Nwoku e Koch (1975) afirmaram que danos no desenvolvimento dos dois côndilos frequentemente resultarão em

micrognatismo simétrico. Moller e Perrier (1998) afirmaram que uma carga de radiação pesada, devido a seu efeito direto no osso, no tecido mole e nos vasos sanguíneos, é a maior causa de distúrbios no crescimento facial.

As anormalidades dentofaciais encontradas no caso clínico II incluíram defeitos de esmalte, lesões de cárie, distúrbios no desenvolvimento radicular, na erupção, agenesia dentária e assimetria facial, características mostradas por outros estudos (Dury *et al.*, 1984; Kaste *et al.*, 1995a; Moller e Perrier, 1998; Estilo *et al.*, 2003). A severidade dos distúrbios desse paciente pode ser relacionada principalmente à dose usada na radioterapia, concordando com estudos anteriores (Maguire *et al.*, 1987; Dahllof, 2008).

Os defeitos mais severos foram observados no lado irradiado, e segundo Kaste *et al.* (1994) os danos da radiação ocorrem simultaneamente no osso, no ligamento periodontal e na polpa, limitando-se à área irradiada, ao contrário das sequelas da quimioterapia. Doses de 20 a 40Gy em animais e humanos têm causado malformações dentárias e radiculares, hipoplasia e microdontia (Sonis *et al.*, 1990). Como o paciente iniciou a terapia aos cinco anos de idade, a coroa dos incisivos e primeiros molares não foi afetada, porém o desenvolvimento de suas raízes foi severamente perturbado, causando o que alguns autores chamam de “agenesia radicular”, principalmente do lado irradiado. A agenesia do segundo pré-molar e segundo molar inferior esquerdo, dentes que iniciam sua calcificação aos 2 ½ anos de idade, talvez tenha outra explicação que não o tratamento. Nesse paciente, a paralisia facial e o trismo também não foram causados pela terapia, mas sim resultantes do envolvimento e infiltração tumoral.

O mais importante fator estético nesse caso é a assimetria facial, que é uma seqüela freqüente do RMS de cabeça e pescoço (Dury *et al.*, 1984; Paulino *et al.*, 2000; Estilo *et al.*, 2003), e tem um grande impacto na vida do paciente. Irradiação de um lado da face geralmente resulta em danos aos centros de crescimento daquele lado, resultando em hipoplasia unilateral (Nwoku e Koch, 1975), como nesse paciente.

Os efeitos radiculares também foram marcantes nesse paciente. O desenvolvimento radicular foi perturbado e caracterizado por encurtamento radicular com raízes curtas em forma de V, encurtamento radicular com fechamento apical prematuro, concordando com outros estudos (Jaffe *et al.*, 1984; Maguire *et al.*, 1987; Kaste *et al.*, 1995b; Dahllof, 2008;). Thomas (1995) afirmou que o encarceramento de células epiteliais durante os estágios tardios de formação radicular podem resultar em uma mudança no fenótipo e na formação do cimento, pois a formação do cimento pressupõe a formação dentinária, e a formação radicular normal precisa da formação dos dois tecidos.

O trismo limita severamente o acesso à cavidade oral para a alimentação, higiene dental, exame e tratamento (Kaste *et al.*, 1995). Essas sequelas predis põem o paciente a lesões de cárie e doença gengival. Isso mostra a necessidade extrema de cuidados preventivos, por essa razão institu ímos consultas mensais de acompanhamento, na tentativa de minimizar esses efeitos. Nesse caso, como em outros estudos, a ausência de raízes, o encurtamento radicular e a agenesia dentária, juntamente com um crescimento mandibular comprometido e o trismo podem afetar a viabilidade

de um tratamento ortodôntico, agravando a função e a cosmética com o decorrer do tempo (Jaffe *et al.*, 1984; Kaste *et al.*, 1995; Estilo *et al.*, 2003).

No caso clínico III a paciente apresentou hipoplasia nos segundos pré-molares e segundo molares permanentes não-irrompidos, apesar de ter feito quimioterapia por apenas três meses. Numa extrapolação dos modelos animais pode-se observar que uma inibição da função do gene FGF por mutações causam redução no crescimento e severa hipoplasia de esmalte, como observado nessa paciente (Wang *et al.*, 2007). No estudo de Hu *et al.* (2008) defeitos do esmalte foram evidentes em ratos com *knockout* do gene *Enam*, e as mutações mostraram uma dose-efeito, onde um único alelo mutante causou uma forma suave de amelogênese imperfeita enquanto defeitos nos dois alelos eliminaram a camada de esmalte. A quimioterapia pode afetar o desenvolvimento dentário através de efeitos tóxicos diretos nas células odontogênicas, causando distúrbios na comunicação celular durante o desenvolvimento, uma vez que diversos sinais moleculares medeiam as interações entre os tecidos epiteliais e mesenquimais durante o desenvolvimento dental (Holttä *et al.*, 2005b; Thesleff, 2003).

Todos os defeitos encontrados nos casos de estudo puderam ser correlacionados cronologicamente com a época da terapia, já que a média de idade dos pacientes no início da terapia foi de 36 meses, época em que somente os primeiros molares permanentes concluíram a formação da coroa dentária. Os dentes supranumerários encontrados não foram correlacionados com a terapia onco/hematológica, pois esses dentes foram formados na região anterior, e não coincidiram com o início da terapia.

Compreensivamente, não há na literatura referência à associação de dentes supranumerários com seqüelas bucais tardias do câncer infantil.

Nos pacientes que não apresentaram defeitos ou que apresentaram defeitos leves, como opacidades suaves, inferimos que tenha havido um fator protetor, impedindo a ocorrência e manifestação dessas anomalias dentárias. As consequências dentais parecem depender da sensibilidade celular, já que dentes com o mesmo nível de desenvolvimento, parece não ser afetados na mesma extensão (Holttta *et al.*, 2005b; Dahllof *et al.*, 1988a). Tummers e Thesleff (2009) afirmaram que devido à riqueza e complexidade dos mecanismos regulatórios, se aceita a conclusão que cada forma e tamanho dentário têm sua própria história e regulação e por isso pode ter suas próprias soluções regulatórias. A variação, nas respostas celulares aos mesmos sinais em diferentes tecidos e em tempos diferentes, é causada por histórias diferentes das células que determinam sua competência em receber e responder aos sinais (Thesleff, 2003).

Entre os sobreviventes do câncer infantil que compuseram os casos de estudo, os defeitos de desenvolvimento no esmalte foram os distúrbios mais prevalentes, concordando com outros autores (Pajari e Lanning, 1995; Pajari *et al.*, 1988b; Purdell-Lewis *et al.*, 1988; Nunn *et al.*, 1991; Nasman *et al.*, 1994). Os defeitos de esmalte têm várias causas e há cerca de 100 delas descritas, sendo, portanto uma anomalia muito provável de acontecer em crianças que não tenham sido expostas à oncoterapia (Small e Murray, 1978). A prevalência de 66% de DDE encontrada no grupo controle, dessa amostra, pode estar relacionada às relatadas deficiências nutricionais, infecções respiratórias e otites, que foram achados comuns nesse grupo,

principalmente nos primeiros anos de vida. Todos esses são fatores conhecidos como possíveis causadores de defeitos de esmalte, o que pode explicar essa prevalência também no grupo controle (Small e Murray, 1978).

As opacidades difusas foram o tipo de defeito de desenvolvimento de esmalte mais freqüente, com 79% de prevalência nos casos de estudo e 81% nos controles, dados discordantes de estudos prévios realizados no DF (Campos *et al.*, 1998; Maltz e Farias, 1998). A causa mais comum das opacidades difusas relaciona-se à ingestão crônica de flúor (Fejerskov *et al.*, 1994). Na anamnese, 32,5% dos controles e 16,6% dos casos de estudo relataram ingestão de dentifrício fluoretado na infância, sendo que todos os pacientes moravam na mesma região no DF, onde a dosagem média utilizada de ion fluoreto é de 0,8 mg /l (miligramas por litro) de acordo com a temperatura local (CAESB, 2009). Estes dados sugerem que a alta prevalência desse tipo de defeito, nesse estudo, talvez, seja decorrente da ingestão crônica de flúor, associando-se a isto o uso diário de dentifrícios fluoretados e o clima seco do Distrito Federal, potencializando a prevalência de fluorose nessa região. Dados brasileiros atuais evidenciam prevalência de fluorose de 79,9% (Catani *et al.*, 2007), entretanto, em estudo de revisão, foram observados valores muito discrepantes nas pesquisas realizadas no Brasil, com frequências variando de 0 a 97,6% (Cangussu *et al.*, 2002). Em apenas dois pacientes do grupo controle, houve suspeita de amelogênese imperfeita, pelas características clínicas apresentadas, com opacidades difusas em três terços de todos os dentes permanentes, necessitando, porém, de um estudo familiar para confirmá-la.

O tipo de DDE no grupo de casos diferiu, significativamente, do grupo controle nesse estudo, principalmente pela frequência de hipoplasia observada tanto pelo exame clínico, quanto pelo radiográfico. A presença de anéis hipoplásicos observados nos casos de estudo (Prancha VII), é característica típica dos sobreviventes de câncer infantil submetidos a QT e RT, e não foi observada no grupo controle dessa pesquisa. A prevalência de 51% de hipoplasia encontrada, nesse estudo, foi semelhante aos valores encontrados por Nasman *et al.* (1997), Alpaslan *et al.* (1999) e Minicucci *et al.* (2003).

Alpaslan *et al.* (1999) encontraram diferenças significantes para as opacidades de esmalte, no seu estudo, entre os casos de estudo e os controles, porém seu grupo controle foi formado por apenas 20 crianças e os autores não citaram quais os critérios usados para o diagnóstico dos defeitos de esmalte.

No estudo de Pajari *et al.* (1988b) a região mais afetada pelos defeitos de esmalte foi a região gengival nos casos e a região incisal nos controles, diferentemente, desse estudo, onde a região incisal foi a mais prevalente em ambos os grupos. Essa diferença, talvez, se deva à média de idade dos pacientes no início da oncoterapia. Nessa pesquisa, a média de idade foi de três anos, já no estudo de Pajari *et al.* (1988b), foi de cinco anos e meio. Sendo assim, seus pacientes tiveram a formação do esmalte afetada em um estágio mais tardio do seu desenvolvimento, afetando, por conseguinte, a região gengival.

Surpreendentemente, no recente trabalho publicado de Van der Pasvan Voskuilen *et al.* (2009), não foram encontradas hipoplasias nem

opacidades indicativas de defeitos de desenvolvimento de esmalte em 40 crianças submetidas a transplante de medula óssea. Como a média de idade das crianças, na época do transplante, foi baixa, em torno de três anos e meio e o exame dental foi de 12 anos era esperado que fossem encontrados altos índices de defeitos de esmalte.

Quando diversos autores compararam os resultados dos seus estudos com os da população saudável, foi possível evidenciar muitas diferenças entre as taxas de anormalidades dentais. Isso, provavelmente, se deveu às diferentes metodologias empregadas e às diferentes populações estudadas (Lopes *et al.*, 2006). Entretanto, na maioria dos estudos, o grupo controle não foi pareado com o grupo de estudo pelo status sócio-econômico, localização geográfica e hábitos de higiene bucal, em particular, o uso de flúor, especialmente em pastas de dente (Duggal *et al.*, 1997). Em estudos anteriores, Jaffe *et al.* (1984) e Sonis *et al.* (1990) não tiveram grupo controle. Rosenberg *et al.* (1987) usaram dados históricos e Purdell-Lewis *et al.* (1988) usaram dados controles de outros estudos nacionais. Alguns estudos usaram grupo controle (Nasman, *et al.* 1997; Alpaslan *et al.*, 1999; Avsar *et al.*, 2007) enquanto outros não (Jaffe *et al.*, 1984; Kaste *et al.*, 1998). Estudos que usaram medidas objetivas para quantificar as aberrações de desenvolvimento dental são raros (Nasman *et al.*, 1997; Holtta, 2005a).

A taurodontia e a microdontia foram os distúrbios mais prevalentes do desenvolvimento dental nesse estudo, diagnosticados pela análise radiográfica. Foi observada a mesma prevalência de 19% de taurodontia nos casos de estudo e no grupo controle, apesar da exclusão de pacientes com síndromes e doenças sistêmicas que pudessem causar anomalias dentárias

no grupo controle. A frequência observada no grupo controle foi maior que a de 8,89% verificada em estudo retrospectivo realizado no DF (Paula *et al.*, 2006). Entretanto, os molares superiores permanentes também foram avaliados nesse estudo corrente, sem uso de planimetria, o que pode explicar a diferença na prevalência encontrada nesse estudo.

Entre os sobreviventes de câncer infantil, a prevalência de taurodontia encontrada nesse estudo corrobora com achados anteriores (Dury *et al.*, 1984; Lopes *et al.*, 2006) e foi maior que o valor de 6% encontrado por Kaste *et al.* (1997). Porém, a média de idade dos pacientes, desse estudo, foi menor que a do estudo de Kaste *et al.* (1997) fator fundamental para essa diferença, já que as crianças com 36 meses de idade, como os casos de estudo dessa pesquisa, estão com um maior número de dentes em pleno desenvolvimento. Tanto no estudo de Lopes *et al.* (2006) quanto nessa pesquisa, a prevalência de taurodontia foi maior do que a encontrada na população brasileira que não se submeteu ao tratamento oncológico, que é em torno de 1,6% a 6% (Kuchler *et al.*, 2008; Girondi, 2001).

Poucos estudos prévios têm mencionado taurodontismo em relação à oncoterapia (Jaffe *et al.*, 1984; Dury *et al.*, 1984; Nunn *et al.*, 1991; Kaste *et al.*, 1997), e nos estudos de Jaffe *et al.* (1984) e Nunn *et al.* (1991) a frequência dessa anormalidade não foi quantificada. Este estudo só analisou dentes que estavam no estágio 10 de Nolla, com o ápice totalmente fechado, pois segundo Ackerman *et al.* (1973), antes e durante a erupção dentária, a câmara pulpar é mais larga. Só depois do ápice fechado é que o tamanho final e a configuração da câmara pulpar podem ser acessados. Falhas, na

consideração desse fator, têm permitido erros em acessar o taurodontismo (Ackerman *et al.*, 1973).

A prevalência de microdontia encontrada nesse estudo, foi semelhante à encontrada por outros autores (Dahllof *et al.*, 1988a; Kaste *et al.*, 1997; Marec-Berard *et al.*, 2005) e menor que a reportada por Nasman *et al.* (1997) e Holtta *et al.* (2005b), que estudaram crianças submetidas a transplante de medula óssea. Deve-se levar em conta, entretanto, que os pacientes com transplante de medula óssea têm mais distúrbios dentários que os pacientes tratados por quimioterapia convencional, provavelmente, devido à necessidade de uma terapia mais agressiva nesses casos (Nasman *et al.*, 1994; Nasman *et al.*, 1997). Em contrapartida, os estudos que avaliaram crianças submetidas apenas à quimioterapia, reportaram uma prevalência menor de microdontia do que a encontrada nessa pesquisa (Oguz *et al.*, 2004; Nunn *et al.*, 1991).

A microdontia no estudo de Marec-Berard *et al.* (2005), também teve diferença significativa nos casos de estudo com o grupo controle. Mas tanto esses autores, quanto Holtta *et al.* (2002) e Jaffe *et al.* (1984) relacionaram a microdontia à quimioterapia. Nesse estudo, entretanto, foi encontrada associação significativa entre microdontia e uso de dose radioterápica <30Gy nos casos de estudo. Essa associação também foi observada por Kaste *et al.* (1997), onde 80% dos pacientes que apresentaram microdontia tinham recebido irradiação craniana.

Kaste *et al.* (1997) e Holtta *et al.* (2005b) associaram a microdontia à idade precoce no início da terapia, onde 89% dos pacientes com microdontia no estudo de Kaste *et al.* tinham idade menor que oito anos no início da

terapia antineoplásica. Também, no estudo de Oguz *et al.* (2004), houve uma frequência de apenas 3% de microdontia, em um paciente com cinco anos de idade na época do diagnóstico. Como a média de idade do diagnóstico do seu grupo foi de sete anos, período em que apenas os terceiros molares permanentes ainda não têm a coroa completamente formada, uma baixa frequência de microdontia era esperada. Os resultados dessa pesquisa corroboram com os estudos citados acima, pois todos os casos de estudo tinham menos de sete anos de idade no início da terapia, com mediana de três anos. A microdontia e a agenesia foram uma das anomalias mais prevalentes. Essa associação, entretanto, é meramente cronológica, porque não houve correlação estatística entre a idade do início da terapia e a prevalência de anomalias dentárias.

Os dentes mais afetados pela microdontia, no grupo controle dessa pesquisa, foram os incisivos laterais superiores, dentes comumente associados à microdontia na população saudável (Shafer, 1987). Nos casos de estudo, os dentes mais afetados pela microdontia, foram os segundos pré-molares, seguidos dos segundos molares, primeiros pré-molares e incisivos laterais superiores, resultados, também, observados por Dahllof *et al.* (1988a), Holtta *et al.* (2005) e Avsar *et al.* (2007). Segundo Sonis *et al.* (1990) a maior incidência de anormalidades nos pré-molares, talvez, esteja relacionada à idade precoce das crianças no início da terapia, já que esses dentes começam seu desenvolvimento por volta dos dois anos de idade (Sonis *et al.*, 1990). Holtta *et al.* (2005b) afirmaram que quanto mais novo o paciente, maior o risco de microdontia ou agenesia dentária.

A microdontia talvez possa ser explicada por uma alteração no nó do esmalte primário, que tem um papel crucial no padrão das coroas dentárias. Induzindo nós de esmalte secundários a iniciar o desenvolvimento da cúspide, o nó do esmalte primário regula a forma do dente, agindo particularmente no tamanho da coroa e no padrão de suas cúspides (Jernvall e Thesleff, 2000; Jernvall *et al.*, 2000; Tummers e Thesleff, 2009). Uma mudança sutil na expressão dos padrões de sinalização molecular do nó do esmalte irá gerar fenótipos intermediários (Tummers e Thesleff, 2009).

Não está claro na literatura se é a quimioterapia ou a radioterapia que causam a agenesia dentária. Entretanto, para Poyton (1968), uma falha completa no desenvolvimento do dente, seria causada por uma dose pesada de radiação nos estágios iniciais do seu desenvolvimento. Nesse estudo, a agenesia dentária teve associação com uma dose >30Gy. Isso pode ser explicado, já que uma irradiação, com dose alta, afeta também as células em fase não-proliferativa (Goho, 1993).

A prevalência de agenesia dentária detectada, no grupo controle, ficou dentro da margem encontrada em estudos populacionais, já que foi encontrada uma prevalência de 0,8% (Mattheews *et al.*, 2004; Kaste *et al.*, 1998). Nos casos de estudo, a prevalência de agenesia dentária verificada foi semelhante aos observados por Nunn *et al.* (1991), Nasman *et al.* (1997), Kaste *et al.* (1997) e Lopes *et al.* (2006). Esse resultado foi bem menor que o observado por Alpaslan *et al.* (1999), que verificaram uma prevalência de 50%, tendo diferença, significativa, com seu grupo controle. Entretanto, esses autores incluíram os terceiros molares na sua análise dos casos de estudo, o que afetou os resultados, já que 38 dos 48 dentes ausentes eram desse

grupo de dentes. No grupo controle, só houve ausência de um pré-molar. Oguz *et al.* (2004) também encontraram uma prevalência maior de agenesia dentária entre seus casos de estudo, de 44% e de 25% nos controles, mas os autores incluíram os terceiros molares, o que compromete a comparação com esse estudo.

Com exceção dos terceiros molares, somente um segundo pré-molar inferior foi afetado pela agenesia dentária no grupo controle. Dente comumente ausente na população sem história de câncer infantil (Meza, 2003; Kuchler *et al.*, 2008). Nos casos de estudo, tanto os pré-molares inferiores quanto os segundos molares inferiores e os incisivos laterais superiores foram atingidos, dentes também afetados pela agenesia dentária no estudo de Holtta *et al.* (2005b).

A prevalência de encurtamento radicular, nesse estudo, foi próxima à encontrada por Nunn *et al.* (1991) e Oguz *et al.* (2004). Diversos autores têm sugerido que a influência na formação radicular é causada, somente, pela quimioterapia (Purdell-Lewis *et al.*, 1988; Goho, 1993; Dahllof *et al.*, 1994h; Rosenberg *et al.*, 1987; Sonins *et al.*, 1990; Minicucci *et al.*, 2003). Mas os resultados desse estudo, mostraram associações significativas com doses maiores de radioterapia, sugerindo que nessa amostra o encurtamento radicular também está relacionado com a radioterapia.

A idade, na época do tratamento, parece ter um nível de influência no comprimento dos dentes selecionados (Rosenberg *et al.*, 1987; Kaste *et al.*, 1997). A formação radicular começa por volta dos três anos de idade para os incisivos centrais e primeiros molares permanentes e aos oito ou nove anos para o segundo molar permanente. O desenvolvimento longitudinal das

raízes dos primeiros molares permanentes é, normalmente, concluído aos oito anos de idade e dos pré-molares, geralmente, não se completa até os 13 anos. Sendo assim, há um grande intervalo de tempo, onde os dentes são susceptíveis aos distúrbios no desenvolvimento dentário, já que a formação radicular na dentição permanente se estende até aos 16 anos para o segundo molar permanente e 25 anos para o terceiro molar permanente (Schour e Massler, 1940).

No trabalho de Maguire *et al.* (1987), 28% da amostra teve desenvolvimento radicular afetado, entretanto, esse percentual foi diluído, abrangendo 7% de taurodontia, 3% de constricção radicular e 18% de encurtamento radicular (Maguire *et al.*, 1987). Kaste *et al.* (1995) afirmaram que o encurtamento radicular é o resultado de maturação atrasada durante o desenvolvimento radicular, e que apesar de ser raro, ocorreu em 68% do seu grupo (Kaste *et al.*, 1995). Mas nesse trabalho, os autores investigaram as alterações em pacientes com rabdomiosarcoma, que necessitavam de altas doses de radioterapia no seu tratamento e que, nesse estudo corrente, foram os pacientes que apresentaram as mais severas alterações de desenvolvimento dentário. Em outro estudo dos mesmos autores, foi encontrada uma prevalência de 24% de encurtamento radicular, mas, dessa vez, em crianças que tiveram LLA. Sendo que 82% desses pacientes receberam irradiação craniana (Kaste *et al.*, 1997).

Outros autores encontraram prevalências menores de encurtamento radicular: Avsar *et al.* (2007), detectaram mais recentemente uma prevalência de 5,2% de encurtamento radicular com fechamento apical prematuro entre sobreviventes do câncer infantil, comparados com 1% encontrados nos

controles saudáveis, porém sem diferença estatística (Avsar *et al.*; 2007). No estudo de Lopes *et al.* (2006), também foi encontrada uma baixa prevalência de encurtamento radicular, de apenas 2% (Lopes *et al.*, 2006). Comparar a prevalência de anormalidades radiculares reportadas em diferentes estudos é difícil devido à natureza subjetiva do diagnóstico nos estudos, o que resulta em valores muito diferentes para comparação, além das diferenças nas idades dos pacientes estudados pelos diversos autores, o que tem grande contribuição na maior ou menor prevalência dessa anormalidade.

Uma alta prevalência de raiz em forma de V já foi reportada por Dahllof *et al.* (1988a) e Nasman *et al.* (1997), mas normalmente essas prevalências são encontradas em crianças que necessitaram de transplante de medula óssea associado à irradiação do corpo todo. No estudo de Nasman *et al.* (1997), a prevalência de raiz em V diminuiu para 19% no grupo exposto somente à quimioterapia. Nesse estudo corrente, os resultados mostraram uma associação da raiz em V com a radioterapia, especialmente em doses >30Gy. Entre os quatro pacientes que apresentaram raiz em V, três se submeteram a tratamento com QT/RT/C, em doses >30Gy (Tabelas 8 e 9), na região craniana. Em dois desses pacientes irradiados, a incidência da radiação foi na face, envolvendo os maxilares. Esses pacientes, além de apresentarem a maior quantidade de defeitos, também mostraram os defeitos mais severos dentre todos os casos de estudo (Pranchas I-V). Esses dados, provam a associação da raiz em V com a radioterapia em dose >30Gy observada nesse estudo, que se deveu, especialmente, à incidência da radiação nos maxilares.

Não há consenso na literatura quanto à causa da erupção dentária tardia. Kopang (1973a) afirmou que o tempo da erupção dentária parece não ser afetado pela QT. Dahllof *et al.* (1994) estudaram 44 pacientes com câncer tratados só com QT e também não observaram nenhuma relação entre idade dental e cronológica quando comparados com o grupo controle, excluindo a quimioterapia como possível causa do atraso de erupção dentária. Em contrapartida, segundo Goho (1993) a QT e a RT podem afetar a esfoliação dental e a erupção dentária. Como a esfoliação normal do dente decíduo está associada com a maturação e a erupção do dente permanente, qualquer fator que interfira com o desenvolvimento dental e metabolismo ósseo pode afetar esse processo. Nesse estudo, o atraso de erupção dentária foi associado a uma dose maior de radioterapia, o que nos leva a concordar com Goho (1993).

Dois estudos documentaram a erupção dentária tardia em pacientes tratados com oncoterapia (Kaste *et al.*, 1997; Purdell-Lewis *et al.*, 1988). Purdell-Lewis *et al.* (1988) encontraram uma prevalência de atraso de erupção dentária semelhante ao desse estudo, mas sem diferença estatística entre os estudos usados por eles para comparação. Kaste *et al.* (1997) encontraram uma prevalência de apenas 4% no seu estudo, mas o critério para diagnóstico de atraso na erupção dentária usado por esses autores foi um atraso de dois anos na idade esperada para a esfoliação de um determinado dente.

Como em estudos prévios, não foi possível formar grupos para comparação entre os pacientes que receberam doses variadas de quimioterapia, porque os múltiplos agentes quimioterápicos não foram

distribuídos uniformemente (Goho, 1993; Nasman *et al.*, 1994; Duggal, 2003). Para incluir o efeito do número ou do tipo de quimioterapia, os sujeitos do estudo deveriam exibir um único tipo de malignidade, como nos estudos de Oguz *et al.* (2004) e Marec-Bernard *et al.* (2005).

Com relação à duração da terapia onco/hematológica, usamos um recurso estatístico (Curva Roc) para encontrarmos, dentro da amostra, um ponto de corte com o valor de maior sensibilidade e especificidade, mas esse valor não foi encontrado. Aleatoriamente, dividimos a duração da terapia em três grupos: seis meses, 12 meses e 24 meses.

Com exceção da raiz em V, a duração da terapia onco/hematológica não mostrou associação com uma maior ou menor prevalência das anomalias, independente de ser por seis, 12 ou 24 meses, levando em conta que a mediana da duração da terapia nos casos de estudo foi de 16 meses (6-26), com média de 18 meses. O que nos faz inferir que nessa amostra, a prevalência significativa das anomalias foi independente da duração da terapia.

Oguz *et al.* (2004) estudaram pacientes que fizeram QT por um tempo médio de dois anos e meio para tratamento de linfoma e detectaram prevalências altas de anomalias dentárias, especialmente, malformações radiculares, o que pode ser associado, talvez, a esse tempo prolongado de exposição dos dentes aos agentes quimioterápicos. No estudo de Minicucci *et al.* (2003), os autores afirmaram que o fator que causou anormalidades dentárias no grupo I, formado por crianças com leucemia de alto risco, foi a frequência com que as drogas quimioterápicas foram administradas durante as 120 semanas de tratamento. Entretanto, a radiação não pode ser excluída

como fator causal nesse estudo, apesar do campo de irradiação não ter incluído os dentes.

Muitos autores citam que os mais severos distúrbios de desenvolvimento dental ocorrem em pacientes com menos de seis anos na época do início do tratamento de câncer (Dahllof *et al.*, 1988a; Sonis *et al.*, 1990; Nasman *et al.*, 1997; Makdissi e Sleeman, 2004). Segundo Dahllof *et al.* (1988b), isto acontece porque as crianças expõem um número maior de dentes ao risco. Outros autores sugerem que a posição dos germes dos dentes permanentes posteriores em crianças pequenas, colocar-los-ia no campo direto de irradiação, especialmente os dentes superiores (Nasman *et al.*, 1997; Kaste *et al.*, 1997).

A associação entre seis anos (< 72 meses) e três anos (< 36 meses) foi testada com a prevalência das anomalias dentárias nesse estudo. Em ambos os grupos, nenhuma associação foi significativa. Alguns autores, também, não encontraram diferença estatística na prevalência de distúrbios de desenvolvimento dental entre o grupo com menos de seis anos de idade na época da oncoterapia e o grupo com mais de seis anos de idade (Duggal, 2003; Oguz *et al.*, 2004; Marec-Bernard *et al.*, 2005; Avsar *et al.*, 2007).

Nesse corrente estudo, o valor da média e da mediana de idade das crianças no início do tratamento de câncer foi de 36 meses (18-54), e somente três pacientes tinham mais de 72 meses de idade no início da terapia, formando um grupo de casos quase totalmente incluído nesse grupo de risco, pois já estava bem estabelecida, na literatura, essa associação. Como o desenvolvimento dental é muito ativo em crianças com quatro a seis anos de idade, a alta freqüência de anormalidades, nesse estudo, não foi

surpresa. Talvez se tivéssemos pacientes com idades maiores no início da oncoterapia, iríamos constatar essa correlação. Foi testada, ainda, essa associação com uma idade menor que 36 meses no início da terapia, o que incluiu quase metade da amostra de casos, 20 pacientes, mas nenhuma associação foi significativa.

Esse estudo apresenta limitações que devem ser consideradas: (i) o número de casos de estudo poderia ser maior; (ii) as histórias médicas das crianças do grupo controle podem ter sido afetadas pelo viés de memória, já que foram registradas pelos relatos dos pais e não através de documentos; (iii) um paciente dos casos de estudo fez seu tratamento em São Paulo e seus dados e datas não puderam ser confirmados pelos registros médicos do hospital, apesar de vários pedidos feitos por telefone pela pesquisadora e pela mãe do paciente; (iv) esta amostra foi de conveniência, já que só as crianças que responderam ao convite, participaram da pesquisa.

Anormalidades dentais podem ter importantes consequências na estética, na função e na oclusão (Minicucci *et al.*, 2003). As seqüelas da terapia recebidas na infância, freqüentemente, se apresentam durante a adolescência, quando os pacientes são mais sensíveis à sua aparência física (Kaste *et al.*, 1995). Podem causar severas seqüelas cosméticas ou funcionais, tendo um grande impacto na vida dos pacientes e de seus pais, provocando desconforto físico-social, bem como imparidade funcional e necessitando, muitas vezes, de intervenção cirúrgica ou ortodôntica (Makdissi e Sleeman, 2004; Otmani, 2007).

O tratamento restaurador, para sobreviventes com sequelas dentais inclui movimentação ortodôntica, necessidades protéticas, cuidados

periodontais, manutenção de espaço, orientações para uso de flúor caseiro para proteger áreas hipomineralizadas, opções restauradoras para dentes hipoplásicos/hipomineralizados, procedimentos endodônticos e reconstrução cirúrgica (Goho, 1993). É complicado corrigir a deformidade facial, pela cicatriz, pela fibrose, pelo limitado aporte sanguíneo e pela perda dos tecidos moles. Os pacientes são propensos a atraso na cura, infecção e osteorradionecrose. A distração osteogênica tem sido usada com sucesso na reconstrução de deformidades faciais. Entretanto, a habilidade para a realização da reabilitação de toda a boca é complicada pela perda dos dentes, perda do espaço disponível, assimetria e limitada abertura de boca. Os métodos de tratamento são variados e vão desde o uso de próteses removíveis à provisão de implantes osseointegrados, embora essa última possa ser prejudicada pela falta de suprimento sanguíneo para áreas irradiadas (Makdissi e Sleeman, 2004).

Sobreviventes do câncer infantil podem requerer tratamento ortodôntico devido aos diferentes tipos de maloclusões. O tratamento pode ser complicado por causa dos distúrbios no desenvolvimento dental, particularmente no desenvolvimento radicular. O conhecimento dessas seqüelas é importante para o planejamento de uma intervenção ortodôntica futura (Dahllof *et al.*, 2008). Segundo Sheller e Williams (1996) o tratamento ortodôntico deveria ser adiado por pelo menos dois anos depois da terapia antineoplásica. Nesse tempo, o risco de uma recidiva da malignidade teria diminuído, o paciente não estaria sob terapia imunossupressiva. Também, o estágio de crescimento e a necessidade de tratamento com hormônio de crescimento teriam sido avaliados (Sheller e Williams, 1996). Dentes com

raízes curtas ou ausentes provêm uma ancoragem ortodôntica inadequada, causando morbidade, tanto cosmética, quanto funcional com o decorrer do tempo (Rosenberg, 1990; Kaste *et al.*, 1995).

De acordo com Dahllof *et al.* (2001) há algumas estratégias para lidar com a terapia ortodôntica em pacientes com história de câncer infantil quando for necessário: (i) usar aparelhos que minimizam o risco de reabsorção radicular; (ii) usar forças mais fracas; (iii) terminar o tratamento mais cedo que o normal; (iv) escolher o método mais simples para as necessidades do tratamento e não tratar a mandíbula (Dahllof *et al.*, 2001).

Cuidados periodontais preventivos são recomendados e envolvem meticulosa higiene oral e mais visitas freqüentes ao dentista para avaliar e manter a saúde periodontal (Rosenberg *et al.*, 1987). O impedimento radicular, observado em alguns dos pacientes, propiciou uma redução no crescimento do osso alveolar, que resultou em uma redução do desenvolvimento vertical do terço inferior da face (Dahllof *et al.*, 1989). Os pacientes foram avisados dessas descobertas e o programa preventivo de cuidados dentais deve ser enfático para atrasar a perda precoce dos dentes comprometidos devido à doença periodontal (Rosenberg *et al.*, 1987). Qualquer perda óssea ao redor de dentes com uma pequena superfície radicular comprometerá o suporte periodontal, pondo, assim, em risco a permanência em longo prazo desses dentes, dificultando, também, tratamentos protéticos nesses pacientes (Duggal, 2003; van der Pas-van Voskuilen *et al.*, 2009).

Baseada em aspectos circunstanciais e na literatura, pode-se inferir que as anormalidades observadas, nesse estudo, são resultados do

tratamento oncológico. Anormalidades dentofaciais existem fora do contexto das sequelas pós-terapia oncológica e estão relacionadas a fatores genéticos, ambientais, entre outros. No entanto, nos casos de estudo, a relação causa efeito pode ser estabelecida e é conhecido, por modelos experimentais, o efeito tóxico da quimioterapia e da radioterapia nos tecidos em desenvolvimento.

A severidade dos distúrbios dos pacientes parece ser principalmente, associada às doses usadas na radioterapia e correlacionada à idade precoce dos pacientes, na época do tratamento, coincidindo com a formação dentária, concordando com estudos prévios (Burke e Frame, 1979; Goho, 1993; Kaste *et al.*, 1995; Maguire *et al.*, 1987; Maguire e Welbury, 1996; Dahllof *et al.*, 2008). A importância da vigilância dental profissional para esses pacientes não pode ser subestimada. Ela é necessária para facilitar o diagnóstico das anomalias, capacitando o cirurgião-dentista para intervir, precocemente, e promover um regime de cuidados bucais mais freqüentes. Proporcionando o máximo de cuidados, em longo prazo, para esses doentes, reduzindo a morbidade, associada com as seqüelas da oncoterapia, especificamente, a doença periodontal e as maloclusões. Com a melhora nas taxas de sobrevivência do câncer infantil, espera-se proporcionar uma melhor qualidade de vida a esses pacientes.

7. CONCLUSÕES

Na amostra estudada, os defeitos de desenvolvimento dentário decorrentes de tratamento onco/hematológico foram apresentados como: defeitos de desenvolvimento de esmalte, microdontia, encurtamento radicular, encurtamento radicular em forma de V, atraso de erupção dentária e agenesia dentária. O DDE foi a anomalia dentária mais prevalente nesse estudo, principalmente pela frequência de hipoplasia, observada tanto pelo exame clínico, quanto pelo radiográfico. A presença de anéis hipoplásicos foi observada exclusivamente nos casos de estudo. Houve diferenças estatisticamente significantes na prevalência das anomalias dentárias encontradas nos casos de estudo e no grupo controle, com exceção do taurodontismo.

Na análise das possíveis associações entre as anomalias dentárias e a modalidade e duração da terapia onco/hematológica, a raiz em V foi a única anomalia dentária que mostrou associação significativa com a radioterapia, em 12 meses ou menos de terapia. Quando em dose $>30\text{Gy}$, a radioterapia foi o fator mais impactante na frequência das alterações dentárias nos casos de estudo. De acordo com os testes aplicados nessa amostra, não houve associação entre a idade no início da terapia onco/hematológica e a prevalência das anomalias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

Ackerman JL, Acherman AL, Ackerman AB. Taurodont, pyramidal and fused molar roots associated with others anomalies in a kindred. *Am J Phys Anthropol.* 1973;38:681-94.

Ainamo J, Cutress TW. An Epidemiological index of developmental defects of dental enamel (DDE Index). *Int Dent J.* 1982;32:159-67.

Allen CM. Examination of the oral cavity and identification of normal variants. *Dermatol Therapy.* 2002;15:174-8.

Alpaslan G, Alpaslan C, Gogen H, Oguz A, Cetiner S, Karadeniz C. Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1999;87(3):317-21.

Arte S. Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia [Tese]. Helsinki: University of Helsinki; 2001. Disponível em:<http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/hamma/vk/art>.

* Estilo Vancouver

Avsar A, Elli M, Darka Ö, Pinarli G. 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 and Endodont.* 2007;104:781-9.

Bacetti T. A controlled study of associated dental anomalies. *Angle Orthod.* 1998;68:267-74.

Bäckman B, Wahlin YB. Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year old Swedish children. *Int J Paediatr Dent.* 2001;11:11-7.

Burke FJT, Frame JW. The effect of irradiation on developing teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979;47(1):11-3.

Byrne JJ. The effect of ionizing irradiation on the developing maxilla and mandible. *Am J Orthodontics.* 1961; 47:646-60.

CAESB. Companhia de Saneamento Ambiental do Distrito Federal [homepage na internet]. Brasília: Governo do Distrito Federal; [atualizada em 2009 May 10; acesso em 2009 May 15]. Exibição de Notícia: Qualidade da Água; [aproximadamente 3 telas]. Disponível: <http://www.caesb.df.gov.br/scripts/quali.asp>.

Campos C, Toledo OA, Bezerra AC. Prevalência de fluorose dentária em escolares de Brasília - Distrito Federal. Rev Odontol Univ São Paulo. 1998;12(3):225-30.

Cangussu MC, Narvai PC, Fernandez RC, Djehizian V. A fluorose dentária no Brasil: uma revisão crítica. Cad Saúde Pública. 2002;18(1):7-15.

Catani DB, Hugo FN, Cypriano S, Sousa ML, Cury JA. Relationship between fluoride levels in the public water supply and dental fluorosis. Rev Saúde Pública. 2007;41(5):1-7.

Clarkson J. Fédération Dentaire Internationale. A Review of the Developmental Defects of Enamel Index (DDE Index). Int Dent J. 1992;42(6):411-26.

Dahllof G, Barr M, Bolme P, Modeer T, Lonnqvist B, Rindgen O, et al. Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1988;65(1):41-4.

Dahllof G. Craniofacial growth in children treated for malignant diseases. Acta Odontol Scand. 1998;56(3):378-82.

Dahllof G, Jonsson A, Ulmner M, Huggare J. Orthodontic treatment in long-term survivors after pediatric bone marrow transplantation. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2001;120(5):459-65.

Dahllof G. Oral and Dental Late Effects after Pediatric Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:81-3.

Dahllof G, Rozell B, Forzberg C, Borgstrom B. Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77:56-60.

Demirjian A, Buschang PH, Tanuay R, KingNorth Patterson D. Interrelationships among measures of somatic, skeletal, dental and sexual maturity. *Am J Orthod.* 1985;88(5):433-8.

Duggal MS, Curzon MEJ, Bailey CC, Lewis IJ, Prendergast M. Dental parameters in the long term survivors of childhood cancer compared with siblings. *Oral Oncology.* 1997;33(5):348-53.

Duggal MS. Root surface areas in long-term survivors of childhood cancer. *Oral Oncology.* 2003;39(2):178-83.

Dury DC, Roberts MW, Miser JS, Folia J. Dental root agenesis secondary to irradiation therapy in a case of rhabdomyosarcoma of the middle ear. *Oral Surg.* 1984;57:595-9.

Estilo CL, Huryn JM, Kraus DH, Sklar CA, Wexler LH, Wolden SI, et al. Effects of Therapy on Dental Development in Long-Term Survivors of Head and Neck

Rhabdomyosarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *J Ped Hematol Oncol.* 2003;25:215-22.

Fejerskov O, Larsen MJ, Richards A, Baelum V. Dental tissue effects of fluoride. *Adv Dent Res.* 1994;8:15-31.

Ferreira FV. Ortodontia - diagnóstico e planejamento clínico. 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 1988.

Gibbs IC, Tuamokumo N, Yock TI. Role of radiation therapy in pediatric cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006;20:455-70.

Girondi JR. Estudo da Prevalência das Anomalias Dentárias de Desenvolvimento por meio de Rxs panorâmicos em uma amostra populacional da cidade de SP [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2001.

Goho C. Chemoradiation therapy: effect on dental development. *Ped Dent.* 1993; 15(1):6-12.

Graber LW. Congenital absence of teeth: a review with emphasis on inheritance patterns. *J Am Dent Assoc.* 1978;96(2):266-75.

Holttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Hovi L. Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer*. 2005b; 103(1):181-90.

Holttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Wolf J, Hovi L. Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with or without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:121-7.

Holttä P. Developmental aberrations of permanent teeth after high-dose anticancer therapy in childhood: A study of stem cell transplant recipients [Dissertation]. Helsinki: Helsinki University; 2005c.

Holttä P, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Alaluusua S. Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation. Dental root development after SCT. *Cancer*. 2005a;103(7):1484-93.

Hong CH, Fonseca M. Considerations in the Pediatric Population with Cancer. *Dent Clin N Am*. 2008;52(1):155-81.

Hu JC, Hu Y, Smith CE, Mckee MD, Wright T, Yamakoshi Y, et al. Enamel defects and ameloblast-specific expression in *Enam* knock-out/*lacZ* Knock-in mice. *J Biol Chem*. 2008;283(16):10858-71.

Instituto Nacional do Câncer [homepage na internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; c1996-2009 [atualizada em 2009 Apr 17; acesso em 2009 Apr 23]. Estimativa 2008. Incidência de câncer no Brasil; [aproximadamente 7 telas]. Disponível:http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5.

Itoiz ME, Lafranchi HE, Cabrini RL. Ultrastructural study of osteodentin formation induced by irradiation. *J Biol Buccal*. 1983;11:109-17.

Jaffe N, Toth BB, Hoar RE, Reid HL, Sullivan MP, McNeese MD. Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer. Effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. *Pediatrics*. 1984;73(6):816-23.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58:71-96.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43-66.

Jernvall J, Keränen SVE, Thesleff I. Evolutionary modification of development in mammalian teeth: quantifying gene expression patterns and topography. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:14444-8.

Jernvall J, Kettunen P, Karanova I, Martin LB, Thesleff I. Evidence for the role of the enamel knot as a control center in mammalian tooth cusp formation: non-dividing cells express growth stimulating Fgf-4 gene. *Int J Dev Biol.* 1994;38(3):463-9.

Jernvall J, Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev.* 2000;92(1):19-29.

Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC. Dental abnormalities in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol.* 1995;25:96-101.

Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 1998;30(1):22-7.

Kaste SC, Hopkins KP, Jenkins JJ. Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy: Imaging findings. *Am J Roentgenol.* 1994a; 162:1407-11.

Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, Crom D, Greenwald CA, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1997;11:792-6.

Kaste SC, Hopkins KP. Micrognathia after radiation therapy for childhood facial tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994b;77(1):95-9.

Katchburian E, Arana V. Histologia e Embriologia Oral: Texto – Atlas – Correlações Clínicas. In: Medicina Panamericana Editora do Brasil Ltda. 1ª ed. São Paulo: 1999. p. 153-179.

Knab B, Connell PP. Radiotherapy for pediatric brain tumors: when and how. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007;7(12 Suppl):S69-77.

Kopang HS. Autoradiographic investigation on the effect of cyclophosphamide on dentinogenesis of the rat incisor. *Scand J Dent Res.* 1973b;81:397-405.

Kopang HS. Histomorphologic investigations on the effect of cyclophosphamide on dentinogenesis of the rat incisor. *Scand J Dent Res.* 1973a;81:383-96.

Kopang HS. The radiosensitive stages of the rat incisor odontoblast as demonstrated by autoradiography. *Scand J Dent Res.* 1973c;81:303-14.

Kuchler EC, Risso PA, Costa MC, Modesto A, Vieira AR. Assessing the proposed association between tooth agenesis and taurodontism in 975 paediatric subjects. *Int J Paediatr Dent.* 2008;18(3):231-4.

Leaphart C, Rodeberg D. Pediatric surgical oncology: Management of rhabdomyosarcoma. *Surg Oncol.* 2007;16:173-85.

Lee KB. Estudo da Prevalência das Anomalias Dentárias de Desenvolvimento por meio de Rxs panorâmicos em uma amostra populacional da cidade de SP (tese). São Paulo, Brazil: Departamento de Radiologia da Faculdade de Odontologia da USP, 1999.

Little J. Epidemiology of childhood cancer. Scientific Publications 149. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999.

Lopes LF, Camargo B, Bianchi A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. Rev Assoc Med Bras. 2000;46(3):1-9.

Lopes NN, Petrilli AS, Caran EMM, França CM, Chilvarquer I, Lederman H. Dental abnormalities in children submitted to antineoplastic therapy. J Dent Child. 2006;73(3):140-5.

Maguire A, Craft AW, Welbury RR. Radiological features of the long-term effects from treatment of malignant disease in childhood. Br Dent J. 1987;162(3):99-102.

Maguire A, Welbury RR. Long-term effects of antineoplastic chemotherapy and radiotherapy on dental development. Dent Update. 1996;23(5):188-94.

Makdissi J, Sleeman D. Dental and maxillofacial following treatment of malignant tumours in children. Irish Med J. 2004;97(3):86-8.

Maltz M, Farias C. Fluorose dentária em escolares de quatro cidades brasileiras com e sem água artificialmente fluoretada. Rev Fac Odontol Porto Alegre. 1998;39:18-21.

Marec-Bernard P, Azzi D, Chaux-Bodard AG, Lagrange H, Gourmet R, Bergeron C. Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for neuroblastoma. Pediatr Hematol Oncol. 2005;22(7):581-8.

Martin MB, Li CS, Rowland CC, Howard SC, Kaste SC. Correlation of bone age, dental age, and chronological age in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Int J Paediatr Dent. 2008;18:217-23.

Mataki S. Comparison of the effect of colchicine and vinblastine on the inhibition of dentinogenesis in rat incisors. Arch Oral Biol. 1981;26:955-61.

Mattheeuws N, Dermaut L, Martens G. Has hypodontia increase in Caucasians during the 20th century? A meta-analysis. Eur J Orthod. 2004;26:99-103.

Mc Donald, R.E. Avery, D.R. Odontopediatria. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.

Meza RS. Radiographic assessment of congenitally missing teeth in orthodontic patients. Int J Paediatr Dent. 2003;13:112-6.

Miletich I, Sharpe PT. Normal and abnormal dental development. *Hum Mol Genet.* 2003;12(1): R69–R73.

Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. *Leukemia Res.* 2003;27(1):45-50.

Moller P, Perrier M. Dento-maxillofacial sequale in a child treated for a rhabdomyosarcoma in the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodont.* 1998;86(3):297-303.

Nasman M, Björk O, Söderhall S, Rindgen, Dahllöf G. Disturbances in the oral cavity in pediatric long-term survivors after different forms of antineoplastic therapy. *Ped Dent.* 1994;16:217-23.

Nasman M, Forsberg CM, Dahllöf G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur J Orthod.* 1997;19(2):151-9.

Nasman M, Hammarstrom L. Influence of the antineoplastic agent cyclophosphamide on dental development in rat molars. *Acta Odontol Scand.* 1996;54(5):287-94.

Nolla CM. The development of permanent teeth. *J Dent Child.* 1960;27(4):254-6.

Nuez RA. Hiperplasia dos dentes: Gigantismo. Rev Cubana Estomatol. 1960;27:9-28.

Nunn JH, Welbury RR, Gordon PH, Kernahan J, Craft AW. Dental caries and dental anomalies in children treated by chemotherapy for malignant disease: a study in north of England. Int J Paediatr Dent. 1991;1:131-5.

Nwoku A, Koch B. Effect of radiation injury on the growing face. J Maxillofac Surg .1975;(3):28-43.

Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med. 2006;355:1572-82.

Oguz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgking's lymphoma. Eur J Oral Sci. 2004;112(1):8-11.

Otmani N. Oral and maxillofacial side effects of radiation therapy on children. J Can Dent Assoc. 2007;73(3):257-61.

Pajari U, Lahtela P, Lanning M, Larmas M. Effect of anti-neoplastic therapy on dental maturity and tooth development. J Pedod. 1988a;12:266-74.

Pajari U, Lahtela P, Lanning M, Larmas M. Prevalence and location of enamel opacities in children after anti-neoplastic therapy. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1988b;16:222-6.

Pajari U, Lanning M. Developmental defects of teeth in survivors of childhood. All are related to the therapy and age at diagnosis. *Med Ped Oncol.* 1995;24(5):310-4.

Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer.* 1988;42(4):511-20.

Park J, Herr Y, Kim H, Gronostajski RM, Cho M. *Nfic* gene disruption inhibits differentiation of odontoblasts responsible for root formation and results in formation of short and abnormal roots in mice. *J Periodontol.* 2007;78(9):1795-802.

Paula LM, Fonseca J, Gomes R, Faber J, Acevedo AC. Taurodontism in orthodontic patients, retrospective study. In: 35th annual meeting & exhibition of the AADR, 2006, Orlando. *J Dent Research.* 2006;85.

Paulino AC, Okcu MF. Rhabdomyosarcoma. *Curr Probl Cancer.* 2008;32:7-34.

Paulino AC, Simon JH, Zhen W, Wen BC. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1489-95.

Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FP, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Comm Dent Oral Epidemiol.* 2004;32:217-26.

Poyton HG. The effects of radiation on teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968; 26:639-46.

Probert JC, Parker BR. The effect of radiation on bone growth. *Radiology.* 1975;114:155-62.

Purdell-Lewis DJ, Stalman MS, Leeuw JA, Humphrey GB, Kalsbeek H. Long-term results of chemotherapy on the developing dentition: caries risk and developmental aspects. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1988;16(2):68-71.

Reis M. Farmacogenética aplicada ao câncer. Quimioterapia individualizada e especificidade molecular. *Medicina.* 2006;39(4):577-86.

Reis RS, Santos MO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2007;53(1):5-15.

Ries LAG, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, et al., editors. SEER cancer statistics review; 1975-2004.

Ries LAG, Smith MC, Burney JG. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program. National Cancer Institute, SEER Program, NIH, 1999; Pub No. 99-4649.

Rodrigues KE, Camargo B. Early diagnosis of childhood cancer: a team responsibility. Rev Assoc Med Bras. 2003;49(1):29-34.

Rosenberg SW. Chronic dental complications. Nat Cancer Inst Monogr. 1990;9:173-8.

Rosenberg SW, Kolodney H, Wong GY, Murphy ML. Altered dental root development in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review of 17 cases. Cancer. 1987;59(9):1640-8.

Schrouder HE, Massler LA. The fine structure of the developing epithelial attachment of human teeth. In: Picosse M. Anatomia Dentária. São Paulo: Sarvier; 1983.

Schour I, Massler M. Studies in tooth development. The growth pattern of human teeth. J Am Dent Assoc .1940;27: 1918-1931.

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal [homepage na internet]. Brasília: Governo do Distrito Federal; c2000-2009 [atualizada em 2009 Feb 07; acesso em 2009 Feb 08]. Exibição de Notícia: Um retrato em números da doença que mais mata crianças no Distrito Federal; [aproximadamente 3

telas].

Disponível:http://www.saude.df.gov.br/003/00301015.asp?ttCD_CHAVE=250

7.

Seow WK. Clinical diagnosis of enamel defects: Pitfalls and practical guidelines. *Int Dent J*. 1997;47(3):173-82.

Seow WK. Enamel hypoplasia in the primary dentition; a review. *ASDC J Dent Child*. 1991;58(6):441-52.

Seow WK, Lai PY. Association of taurodontism with hypodontia: a controlled study. *Pediatr Dent*. 1989;1(3):214-9.

Shafer WG, Hine MK, Levy BM. *Tratado de patologia bucal*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1987.

Sheller B, Williams B. Orthodontic management of patients with hematological malignancies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996;109:575-80.

Small BW, Murray JJ. Enamel opacities: prevalence, classifications and aetiological considerations. *J Dent*. 1978;6(1):33-42.

Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwenn M, Sallan S. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia: A comparison of three modalities. *Cancer*. 1990;66(12):2645-52.

Stene T, Koppang AS. The effect of vincristine on dentinogenesis in the rat incisor. *Scand J Dent Res*. 1976;84(5):342-4.

Stene T. Vincristine's effect on dentinogenesis in rat incisor. *Scand J Dent Res*. 1979;87(1):39-49.

Suckling GW. Developmental defects of enamel-historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Adv Dent Res*. 1989;3(2):87-94.

Taylor RE. Cancer in children: radiotherapeutic approaches. *Br Med Bull*. 1996; 52:873-86.

Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signaling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci*. 2003;116(9):1647-8.

Thesleff I, Keranen S, Jernvall J. Enamel knots as signaling centers linking tooth morphogenesis and odontoblast differentiation. *Adv Dent Res*. 2001;15:14-8.

Thesleff I, Pirinen S. Genetics of dental defects. In: Encyclopedia of Human Genome. Genes & Disease. John Wiley & Sons, Ltd; 2003. Acesso online: <http://elswiley.com>.

Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. *Am J Med Genet A*. 2006;140 (23):2530-5.

Thesleff I, Vaahtokari A, Kettunen P, Aberg T. Epithelial-mesenchymal signaling during tooth development. *Int Rev Connect Tissue Res*. 1995;32(1-4):9-15.

Thomas HF. Root formation. *Int J Dev Biol*. 1995;39:231-7.

Tummers M, Thesleff I. The importance of signal pathway modulation in all aspects of tooth development. *J Exp Zool*. 2009;312B:1-11.

Uderzo C, Frascini D, Balduzzi A, Galimberti S, Arrigo C, Biagi E, et al. Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(10):865-9.

Vahlsing HL, Kim SK, Feringa E.R. Cyclophosphamide-induced abnormalities in the incisors of the rat. *J Dental Res*. 1977;56(7):809-16.

Valladares-Neto J, Silva SA, Kaad OB. Retardo eruptivo de incisivo permanente associado à retenção prolongada do predecessor decíduo:

obstrutivo, traumático, desenvolvimental ou idiopático? Discussão através de um caso clínico. ROBRAC 1995;5(15):4-10.

Van der Linden FP. Development of the Dentition. Chicago: Quintessence Publishing Co; 1983.

Van der Linden FP. Facial growth and facial orthopedics. Chicago: Quintessence Publishing Co; 1986.

Van der Pas-van Voskuilen IGM, Veerkamp JSJ, Raber-Durlacher JE, Bresters D, van Wijk AJ, Barasch A, et al. Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. Support Care Cancer. No prelo 2009.

Vasconcelos NP, Caran EM, Lee ML, Lopes NN, Weiler RM. Dental maturity assessment in children with acute lymphoblastic leukemia after cancer therapy. Forensic Sci Int. 2009;184(1-3):10-4.

Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: New discoveries for understanding dental anomalies. Am J Orthop Dentofacial Orthop. 2000;117(6):650-5.

Vaughan MD, Rowland CC, Tong X, Srivastava DK, Hale GA, Rochester R, et al. Dental abnormalities in children preparing for pediatric bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005;36:863-6.

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):199-212.

Wang XP, Suomalainen M, Felszeghy S, Zelarayan LC, Alonso MT, Plikus MV, et al. An integrated gene regulatory network controls stem cell proliferation in teeth. *Plos Biol*. 2007;5:159.

Welbury RR, Craft AW, Murray JJ, Kernahan J. Dental health of survivors of malignant disease. *Arch Dis Child*. 1984;59:1186-7.

Wright T. The Molecular Control of and Clinical Variations in Root Formation. *Dental Root Cells Tissues Organs*. 2007;186:86–93.

Zarina RS, Nik-Hussein NN. Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case. *J Clin Ped Dent*. 2005;29(2):167-74.

Zhu J, Marcushamer M, King AL, Henry RJ. Supernumerary and congenitally missing teeth: a literature review. *J Clin Pediatr Dent*. 1996;20(2):87-95.

ANEXOS

Anexo A — Representação gráfica do desenvolvimento da dentição humana (Schrou e Massler, 1940).

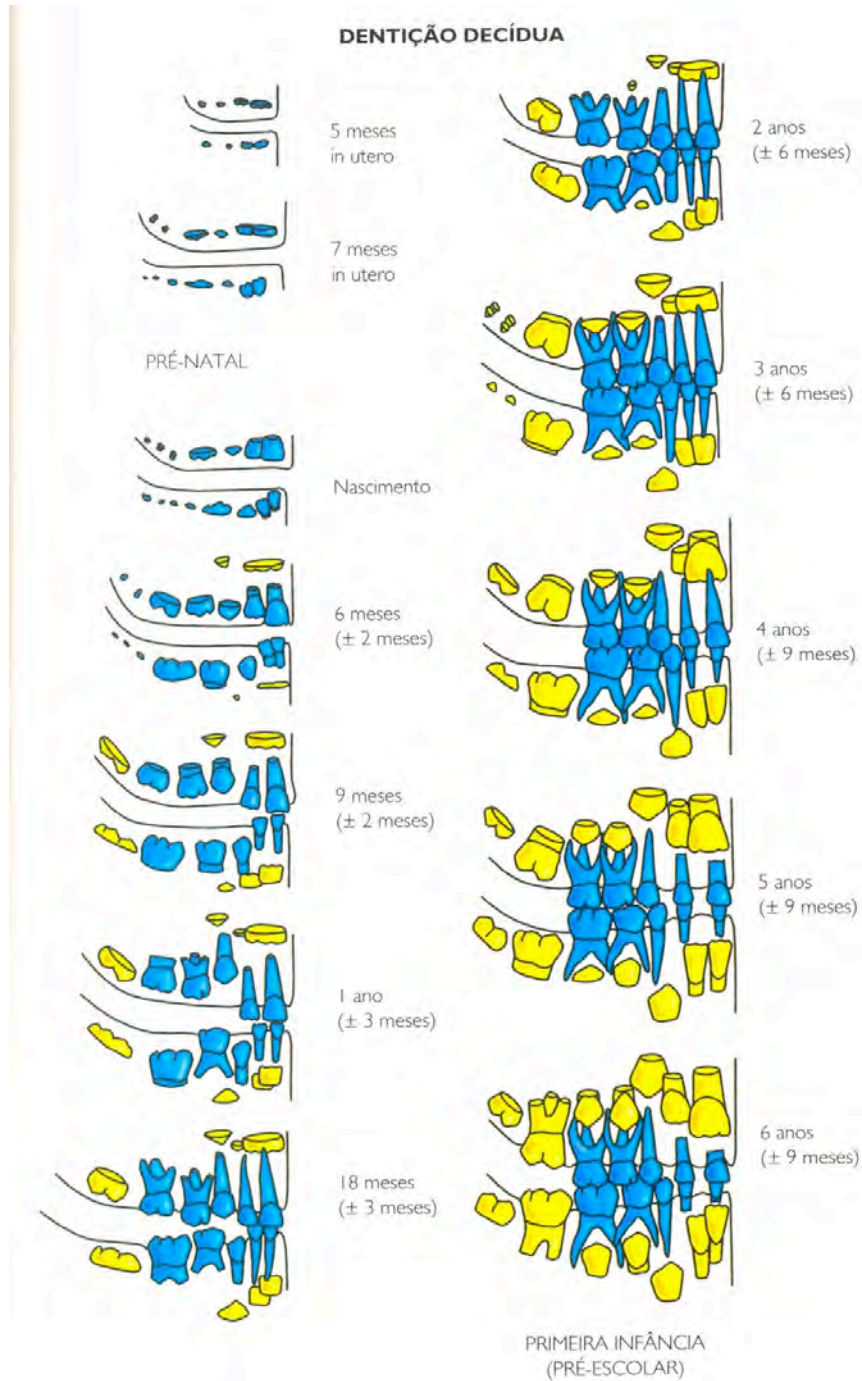


Figura 7 – Representação gráfica do desenvolvimento da dentição humana desde os seus primórdios intra-uterinos, até a fase adulta. Notam-se as diferentes fases de calcificação e erupção dos dentes decíduos (azul) e permanentes (amarelo). Fonte: Schrou e Massler, 1940.

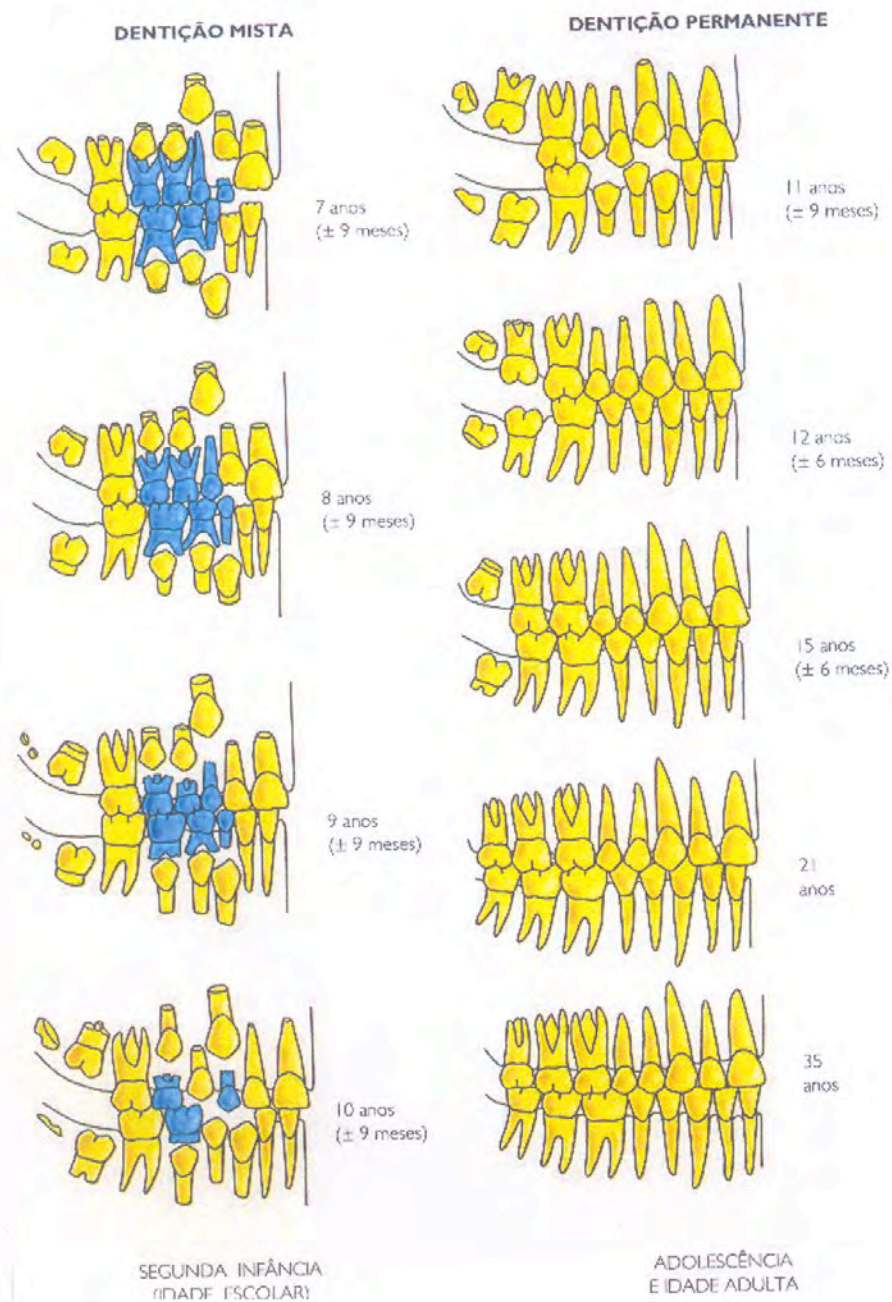


Figura 8 – Representação gráfica do desenvolvimento da dentição humana desde os seus primórdios intra-uterinos, até a fase adulta. Notam-se as diferentes fases de calcificação e erupção dos dentes decíduos (azul) e permanentes (amarelo). Fonte: Schour e Massler, 1940.

ANEXO B — Representação gráfica dos estágios da calcificação dentária.

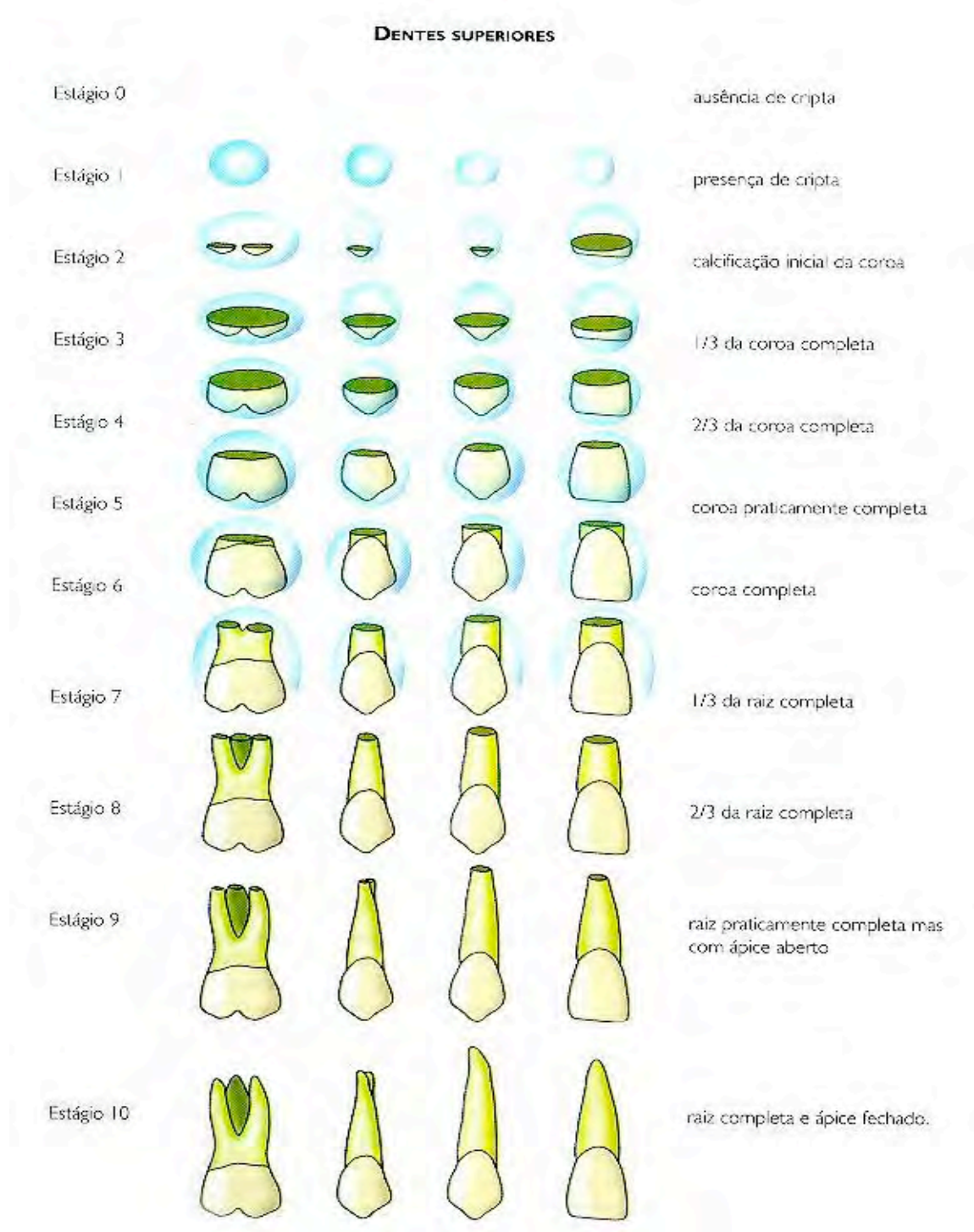


Figura 9 – Representação gráfica dos dez estágios de desenvolvimento de Nolla. Da direita para esquerda, a primeira coluna representa os incisivos superiores, a segunda os caninos, a terceira os pré-molares e a quarta, molares. Fonte: Ferreira FV. Ortodontia - Diagnóstico e planejamento clínico. 2ª ed. Artes Médicas, São Paulo, 1998.

DENTES INFERIORES

Estágio 0					ausência de cripta
Estágio 1					presença de cripta
Estágio 2					calcificação inicial da coroa
Estágio 3					1/3 da coroa completa
Estágio 4					2/3 da coroa completa
Estágio 5					coroa praticamente completa
Estágio 6					coroa completa
Estágio 7					1/3 da raiz completa
Estágio 8					2/3 da raiz completa
Estágio 9					raiz praticamente completa mas com ápice aberto
Estágio 10					raiz completa e ápice fechado.

Figura 10 - Representação gráfica dos dez estágios de desenvolvimento de Nolla. Da direita para esquerda, a primeira coluna representa os incisivos inferiores, a segunda os caninos, a terceira os premolares e a quarta, molares. Fonte: Ferreira FV. Ortodontia - Diagnóstico e planejamento clínico. 2ª ed. Artes Médicas, São Paulo, 1998.

ANEXO C — Aprovação do presente estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP / FS) sob o registro nº003/2005 da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto: 003/05

Título do Projeto: TRATAMENTO ODONTOLÓGICO E DIAGNÓSTICO DAS COMPLICAÇÕES BUCAIS TARDIAS NAS CRIANÇAS SUBMETIDAS A TRATAMENTO ONCO-HEMATOLÓGICO

Pesquisadora Responsável: Gerlúdia Araújo Rodrigues


Data de entrada: 19/01/2005

Por meio de consulta à Ata da 2ª Sessão Ordinária de 2005 do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética na pesquisa com seres humanos, informo que o projeto 003/2005 com o título: “TRATAMENTO ODONTOLÓGICO E DIAGNÓSTICO DAS COMPLICAÇÕES BUCAIS TARDIAS NAS CRIANÇAS SUBMETIDAS A TRATAMENTO ONCO-HEMATOLÓGICO” foi **APROVADO** em Reunião Colegiada no dia 08 de março de 2005.

Brasília, 19 de fevereiro de 2009.

Prof. Volnei Garrafa
Coordenador do CEP-FS/UnB

ANEXO D — Convênio firmado entre o Hospital de Apoio de Brasília e o Hospital Universitário de Brasília (HUB) para receber os pacientes.


GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE SAÚDE DE ESTADO DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA - SAIN QD. 04 CEP: 70.620-000 FONE: (61) 3220774

MEMO N.º 24/2003- Núcleo de Oncologia/Hematologia Pediátrica/GAMA/HAB

Brasília-DF, 03 de abril de 2003.

A Senhora Nilce Santos de Melo
UnB – Faculdade Ciências da Saúde/Odontologia
Assunto: Tratamento odontológico e diagnóstico das complicações bucais tardias

Prezada Senhora,

~~Informamos a responsável pelo projeto "Tratamento odontológico e diagnóstico das complicações bucais tardias nas crianças submetidas a tratamento onco/hematológico" que estamos de acordo em encaminhar os pacientes com mais de dois anos do término do tratamento onco/hematológico para acompanhamento e tratamento de complicações buco dentárias tardias do tratamento onco/hematológico.~~

Atenciosamente,

ISIS MARIA QUEZADO SOARES MAGALHÃES
ISIS MARIA QUEZADO SOARES MAGALHÃES
Núcleo de Oncologia/Hematologia Pediátrica
Chefe

GILSON MARRA GOULART
GILSON MARRA GOULART
Odontologia/HAB

GILSON MARRA GOULART
ODONTÓLOGO - FPDF
CRO 1762 - Mat. 12534716

ELIZABETH CAMILO
ELIZABETH CAMILO
Odontologia/HAB

Elizabet Camilo
Odontologia/HAB

c:\oncologematop\datad\ente\mto\2003\me24.doc

ANEXO E — Classificação das anomalias dentárias, segundo Dahllof *et al.* (1988a).

- I. Encurtamento radicular com raiz em forma de V.
- II. Encurtamento radicular e fechamento apical prematuro.
- III. Hipoplasia de esmalte diagnosticada como chanfros nas superfícies proximais.
- IV. Microdontia.

ANEXO F — Ficha clínica usada no exame clínico do DDE e na anamnese sobre uso de flúor.

PROJETO SEQUELAS BUCAIS DO CARCER INFANTIL

GRUPO CONTROLE

N°

Unidade: Hospital Universitário de Brasília Procedência:

FICHA CLÍNICA

NOME DO PACIENTE: _____ Instituição de serviço: _____

Sexo: _____ Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Local de nascimento: _____ UF: _____ Estado civil: _____

(M) (F)

Título: _____

Endereço residencial: _____

RENDA FAMILIAR: _____ Telefone: _____ Cidade: _____ UF: _____ CEP: _____

Telefone de contato 1 - residencial: _____ Telefone de contato 2 - celular: _____ Telefone de contato 3 - comercial: _____ Telefone de contato 4 - parente: _____

Pessoa para contato (Nome e Endereço fixo por mais de 5 anos): _____

Complemento da endereço: _____ Telefone: _____ Cidade: _____ UF: _____ CEP: _____

R 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

OBSERVAÇÕES: _____

LEGENDA

- 0- Higien
- 1- Não Cavidade Ativa
- 2- Não Cavidade Inativa
- 3- Cavidade Ativa
- 4- Cavidade Inativa
- 5- Extração Indicada
- 6- Extraído
- 7- Obturado
- 8- Ausente
- 9- Selado
- 10- Provisório

D	V	C/E	P	D	V	O/E	L
18				38			
17				37			
16				36			
15				35			
14				34			
13				33			
12				32			
11				31			
21				41			
22				42			
23				43			
24				44			
25				45			
26				46			
27				47			
28				48			

I = Índice DDE

Índice DDE Simplificado	
Alterações	Código
Normal	0
Opacidade demarcada	1
Opacidade difusa	2
Hipoplasia	3
Outros defeitos	4
Combinções	
Demarcada e difusa	5
Demarcada e hipoplasia	6
Difusa e hipoplasia	7
Todos os 3 tipos	8

Os superfícies afetadas 1 = 1/3 2 = 2/3 3 = 3/3

ESPECIFICAR 1/3!

ANEXO

Anamnese:

Antecedentes pré-natais: _____

Antecedentes neonatais: _____

Infância: _____

Medicamentos na infância? _____

Quanto tempo? _____

Alguém da família apresenta alguma alteração dentária semelhante? _____

Parentesco: _____

Tem alguma alteração de cabelos e unhas? _____

Hábitos de higiene oral e exposição ao flúor:

Água de abastecimento: Tratada? _____

Local de moradia 0-6 anos _____ 6-12 anos _____

Início da escovação: _____

Sem pasta: de __ a __ anos

Com pasta: de __ a __ anos

Qual? _____ Qual a frequência? _____

Ingestão de pasta? _____

Aplicação de flúor tópico na escola/ dentista? _____

Bochecho com flúor? _____

Suplementação vitamínica? _____

Outras fontes? _____

APÊNDICES

APÊNDICE A —Termo de consentimento livre e esclarecido.

Termo de consentimento livre e esclarecido

Você está sendo convidado(a) a participar de projeto de pesquisa sobre os efeitos na boca, dentes e gengivas, da terapia que você recebeu quando esteve doente e foi tratado no Hospital. Para isto você será atendido (a) e acompanhado (a) no Centro de Extensão por profissionais voluntários de Odontologia da UnB, sem nenhum custo para você.

Seus dados pessoais e informações sobre seu estado de saúde, exames clínicos e de laboratório, radiografias e anotações sobre seu tratamento, que formam seu prontuário clínico serão utilizados na pesquisa, mas somente os pesquisadores e pessoas autorizadas da equipe terão acesso a eles. Todos os que manusearem os dados têm compromisso de confidencialidade, isto é, não poderão divulgar seu nome nem nenhum dado que o identifique, preservando assim sua privacidade.

Você será informado (a) de todos os resultados de exames feitos para acompanhar seu tratamento, não estando previsto nenhum exame extra devido à pesquisa. Não há problemas decorrentes do tratamento odontológico, visto que é um tratamento semelhante ao tratamento habitual, assim, não há riscos para você. Os benefícios são um acompanhamento mais freqüente e o tratamento imediato de problemas que possam surgir. Você será ainda informado (a) dos resultados finais da pesquisa, que serão encaminhados para publicação em revista científica.

Você receberá ressarcimento de despesas em caso de visitas extras de acompanhamento de interesse da pesquisa (para transporte e lanche, por exemplo).

Concordando ou não com esta pesquisa, em nada afetará seu tratamento no Centro de Extensão. Você pode ainda, a qualquer momento,

mudar de decisão e sair da pesquisa, sem prejuízo sobre o tratamento proposto, além de solicitar as explicações que julgar necessárias.

A pesquisadora responsável Dra. Gerlúdia pode ser contatada em caso de necessidade nos telefones: 3448-5259 (HUB) ou 3264-0764 ou 3352-5246.

Declaro que fui informado (a) sobre o acima resumido e que tive respostas para minhas dúvidas. Desta forma concordo em participar desse projeto de pesquisa.

Nome:

Assinatura:

Data:

APÊNDICE B — Protocolo de atendimento das crianças submetidas a tratamento onco/hematológico.

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO DA CRIANÇA COM SEQÜELA DO TRATAMENTO DE CÂNCER INFANTIL

1º CONSULTA: RECONHECER O PACIENTE

1. Abertura do prontuário
2. Exame clínico: Anamnese e exame físico
3. Exame radiográfico: Panorâmico e periapical dos dentes que forem necessários
4. Fotografias intra-buciais dos quatro hemi-arcos
5. Exames hematológicos/sorológicos e bioquímicos quando necessário
6. Objetivos: diagnóstico de seqüelas do tratamento de câncer infantil e das condições bucais atuais, englobando:
 - a. Mucosa bucal
 - b. Dentes
 - c. Periodonto
 - d. Periápice

Obs.: Em caso de tratamento emergencial e alívio de quadros dolorosos, estes procedimentos serão realizados antes de outros procedimentos.

2ºCONSULTA: PLANO DE TRATAMENTO

1. Instituição de medidas de higienização bucal

Orientação de dieta adequada

Orientação de higiene bucal, incluindo uso do fio dental.

Uso do flúor (avaliar necessidade de remineralização e frequência)

2. Plano de tratamento

Observar necessidade de antibioticoterapia profilática

Evidenciação de placa

Profilaxia

Aplicação de flúor (gel -0,2% ou verniz fluoretado)

Exodontia de dentes com prognóstico duvidoso ou ruim

Tratamento endodôntico em dentes decíduos, preferencialmente.

Restauração de dentes cariados, utilizando amálgama, resina, ionômero ou compômero.

Pacientes traumatizados, de difícil comportamento ou com cavidades profundas, mas sem comprometimento pulpar, utilizar preferencialmente a técnica do ART, restaurando com ionômero de vidro.

3. Controle e acompanhamento

O controle periódico dessas crianças será estabelecido de acordo com as necessidades individuais.

APÊNDICE C — Ficha clínica odontológica usada no atendimento das crianças submetidas a tratamento onco/hematológico.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
Centro de Câncer Bucal-DF

FICHA CLÍNICA ODONTOLÓGICA
Avaliação de efeitos bucais tardios da terapia oncológica

Prontuário nº _____

IDENTIFICAÇÃO

DATA ____/____/____

Nome _____ Sexo _____
Raça _____ Nasc ____/____/____ Naturalidade _____
Pai _____ Mãe _____
Endereço _____
Bairro _____ CEP _____ Cidade _____
Telefone _____/_____/_____
O paciente vive com _____ Idade atual _____

Patologia: _____

Há quanto tempo está fora de terapia? _____

Data início do tratamento: _____ Data término _____

Fez quimioterapia? () sim () não Drogas utilizadas _____
Dose _____

Fez radioterapia? () sim () não Dose _____ Local _____

Cirurgia: _____ Local _____

1º consulta ao dentista _____ Motivo _____ Reação _____

Irrupção dos 1º dentes _____

Traumatismos/Tratamentos _____

Frequência de visitas ao CD: _____

Anestesia local _____ Reação _____

Hábitos alimentares

Café da manhã _____

Lanche _____

Almoço _____

Lanche _____

Jantar _____

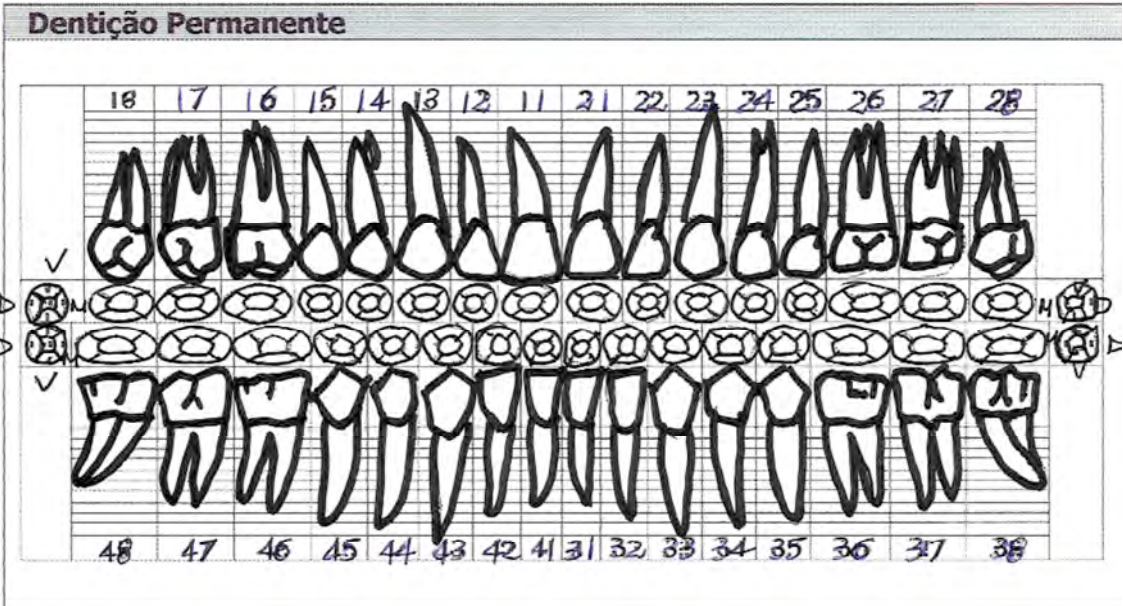
Outros _____

Hábitos de higiene bucal

Escovação _____

Fio dental _____

Quem faz a higiene bucal? _____



Dentes presentes : D _____ | _____ E

Rxs solicitados: () periapicais () bite-wing () panorâmica () tele () oclusal

ACHADOS RADIOGRÁFICOS

Cárie

Reabsorção da crista óssea _____

Osteorradiocrose _____

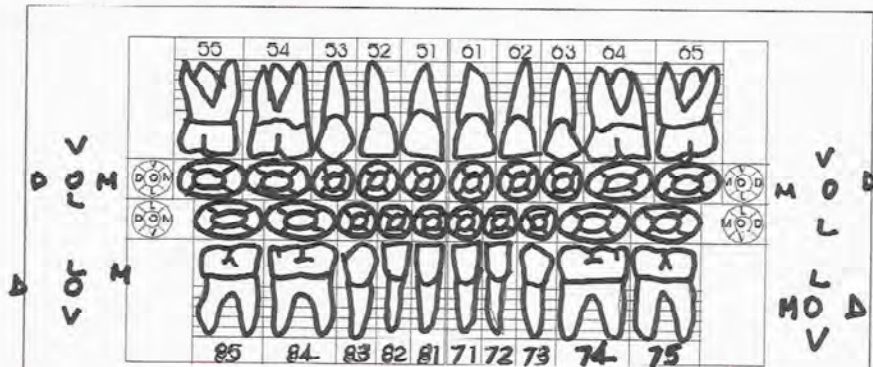
Outras patologias/anomalias _____

Complicações dentárias possíveis:

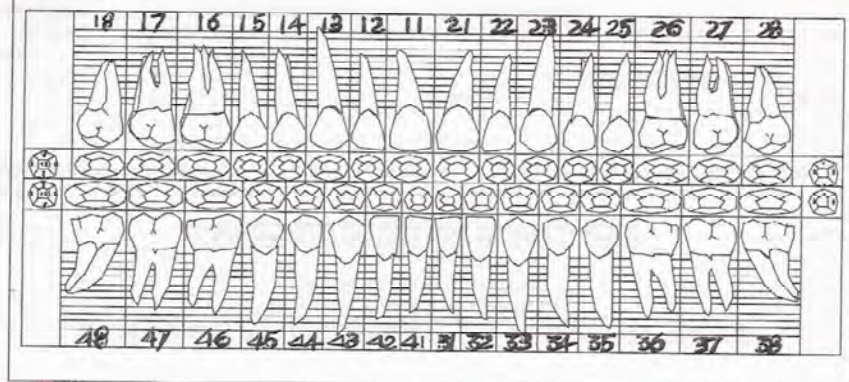
- | | | |
|-----------------------------|-----------------|--------------|
| Hipopontia/Anodontia | () sim () não | Dentes _____ |
| Microdontia | () sim () não | Dentes _____ |
| Taurodontia | () sim () não | Dentes _____ |
| Hipoplasia de esmalte | () sim () não | Dentes _____ |
| Rizogênese incompleta | () sim () não | Dentes _____ |
| Encurtamento de raiz | () sim () não | Dentes _____ |
| Alteração da cor dos dentes | () sim () não | Dentes _____ |
| Opacidade de esmalte | () sim () não | Dentes _____ |

ODONTOGRAMA FINAL

Dentição Decídua



Dentição Permanente



ΒΑΣΙΛΑΥΤΑ

15-101-13

APÊNDICE D- Ficha para avaliação radiográfica das alterações dentárias.

Projeto: Efeitos tardios bucais do câncer infantil.

ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS

RADIOLOGISTA: PAULO TADEU DE SOUSA FIGUEIREDO

PACIENTE _____ Nasc: _____

Alterações da Coroa

HIPOPLASIA DENTES _____

MICRODONTIA DENTES _____

Alterações da Raiz

TAURODONTISMO DENTES _____

ENCURTAMENTO DENTES _____

ENC. FORMA DE V DENTES _____

Alterações de Irrupção

ATRASO DENTES _____

ACELERAÇÃO DENTES _____

Não formação do germe dental DENTES _____

OUTRAS

LESÕES DE CÁRIE DENTES

APÊNDICE E- Artigo científico enviado para publicação.

Dentomaxillofacial sequelae in a child treated for rhabdomyosarcoma: a case report.

Abstract

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common soft tissue sarcoma in children and adolescents. Multi-modality therapy for tumors in the head and neck region may result in a variety of oral complications, with a significant effect on maxillofacial skeletal growth and dental development. The report discuss the major oral abnormalities in one long-term survivor of paediatric head and neck RMS who had been irradiated at an early teeth development stage. The dentomaxillofacial abnormalities found included enamel defects, disturbance in root development, microdontia, tooth agenesis, severe dental mobility, micrognathia and facial asymmetry. Moreover, the cosmetic and functional morbidity requires follow-up over time to improve patients' well-being after oncologic treatment.

Introduction

Rhabdomyosarcoma (RMS) is a mesenchymal tumour and it is the most common soft tissue cancer in children. It is responsible for approximately 5% of all pediatric cancers, and annual incidence in children and adolescents reaches 4.3 million cases. Approximately 64% of RMS children have a 5-year survival rate¹. RMS treatment requires a multimodal approach including chemotherapy and local strategies like surgery, radiotherapy or both^{2,3}.

The affected patients frequently show dentomaxillofacial sequelae related to the treatment^{2,3}. In the present report we describe the dentomaxillofacial sequelae of a patient subjected to a multimodal approach treatment for neck and head RMS. The functional and aesthetical abnormalities shown in this case require a follow-up treatment to improve the patients well-being.

Description of case

A 15 year-old male was referred to the University Hospital of Brasília for dental care. The patient detailed a mandibular RMS history diagnosed at approximately 1-1/2 year of age. He had undergone surgery, radiotherapy (54 Gy) and chemotherapy with multiple agents. Extraoral examination revealed mandibular micrognathia (Figure 1). It has also shown impaired enamel development, late dental eruption, microdontia, severe dental mobility of the lower teeth, deep bite and loss of face high.

Radiographic findings showed agenesis of mandibular premolars and permanent mandibular left second molar (Figure 2). In association it was observed prolonged permanency of primary molar teeth. The permanent mandibular anterior teeth showed extremely short V-shaped roots. In the cervical third of the crowns, accentuated enamel hypoplasia was found (Figure 3). The permanent mandibular first molars presented severe root shortening with premature apical closure. In the superior arch, microdontia of the permanent first molars and eruption delay of the left second premolar was observed.

The suggested treatment plan consisted of preventive dental care with continuous follow-up. Informed consent was obtained from the parents before treatment took place.

Discussion

The most conspicuous issue in the present report was the root shortening of all mandibular teeth, with increased mobility which may lead to future dental loss. Interruption of root formation is a late effect from multimodal treatment for RMS children. In line with previous findings^{4,5}, the severity of our patients' disorders may be due to radiotherapy dosage and early age at time of treatment. Since root shortening was restricted to the inferior arch, we believe it may have been result of a local impact of radiotherapy.

The patient had also undergone chemotherapy. Chemotherapy may affect dental development, not only through direct toxic effect into the odontogenic cells, but also disrupting cellular communication during development⁵. According Holtta⁵, the younger the patient is at the time of therapy, the higher the odds for agenesis or microdontia. Although it

is a frequent sequelae from neck and head RMS, the micrognathia may be considered critical to aesthetical changes in our patient^{2,3}.

Moller³ stated that radiotherapy effect on tissues is the main cause for facial growth disorders. Nevertheless, the influence of growth hormones, which show altered levels due to radiation effects on hypothalamic area and pituitary gland, should not be disregarded.

The dentomaxillofacial abnormalities have a critical clinical importance and a huge impact in the patients' lives after cancer treatment. Functional and aesthetic impairment and damage underscore the need of a multiprofessional team's assistance to these patients.

References

1. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al., eds. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
2. Estilo CL, Huryn JM, Kraus DH, et al. Effects of Therapy on Dental Development in Long-Term Survivors of Head and Neck Rhabdomyosarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *J Ped Hematol Oncol* 2003; 25: 215-22.
3. Möller P, Perrier M. Dento-maxillofacial sequelae in a child treated for a rhabdomyosarcoma in the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 297-303.
4. Dahllof G. Oral and Dental Late Effects after Pediatric Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 81-3.
5. Holtta P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Hovi L. Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer* 2005; 103: 181-90.