UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

REYNA AGUILAR QUISPE

**Estudos dos efeitos tardios do tratamento antineoplásico sobre as
estruturas dentárias e ósseas na infância**

BAURU
2018

REYNA AGUILAR QUISPE

Study of late effects of antineoplastic treatment on dental and bone structures in childhood

Estudos dos efeitos tardios do tratamento antineoplásico sobre as estruturas dentárias e ósseas na infância

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Estomatologia.

Orientador: Prof. Dra. Cássia Maria Fisher Rubira

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

Versão corrigida

**BAURU
2018**

Ag93e Aguilar Quispe Reyna
Estudos dos efeitos tardios do tratamento antineoplásico sobre as estruturas dentárias e ósseas na infância / Reyna Aguilar Quispe – Bauru, 2018.

93 p. : il. ; 31cm.

Dissertação de Mestrado – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Prof. Dra. Cássia Maria Fisher Rubira

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

Nota: A versão original desta dissertação encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, em 8 de novembro de 2017.

Comitê de Ética da FOB-USP
Registro **CAAE:**
61122416.0.0000.5417

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

Às crianças com câncer, vidas inocentes e puras que desde cedo aprendem a ser guerreiros, que mesmo em momentos difíceis dão risadas e que mostram que deixar de lutar não é uma opção.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser meu pai, melhor amigo, conforto e luz que guia tudo meu caminho.

Aos meus pais, Raul Aguilar e Eugenia Quispe, que me ensinaram que na vida tudo com amor, empatia e perseverança é possível de conquistar. Que a educação é uma chave que abre uma infinidade de portas. Não se tem palavras para descrever a gratidão com a vida por ter eles como meus pais.

A Alvaro Manzaneda, por ter sido meu confidente e melhor amigo por muitos anos. Me demonstrou que o verdadeiro amor se satisfaz em ver outros felizes.

Homem de coração bondoso que me motivou a conseguir meus sonhos, minha gratidão é eterna.

A meus amigos Carmen Flores, Geraldine Vargas, Raul Castro por serem pessoas de luz, confio e amo muito eles. A distância nunca foi barreira para manter o amor entre nós.

A República Federal do Brasil, país com pessoas generosas, alegres, onde a pesar das adversidades ainda continuam fazendo ciência. Por ter me acolhido e dado a oportunidade de ter uma formação acadêmica de excelência mesmo sendo estrangeira.

A Faculdade de Odontologia de Bauru, obrigada por terem me acolhido nessa instituição, com mais uma pessoa da casa. Pelo excelente curso de pós-graduação,

em umas das Universidades mais renomadas no Brasil e no mundo.

A meus amigos Carmen Flore, Geraldine Vargas, Raul Castro por serem pessoas de luz, confio e amo muito eles. A distância nunca foi barreira para manter o amor entre nós.

À minha orientadora, Prof^a Cássia Fisher Rubira, por toda orientação, ajuda e incentivo nesses dois anos de mestrado. Obrigada pela paciência e dedicação neste tempo.

À meu co-orientador Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos, simplesmente não tenho as palavras para agradecer toda sua dedicação e todas as oportunidades que

foram dadas. Obrigada por tudo, meu carinho e respeito por sempre.

À Minhas irmãs da minha casa brasileira. Fabiola, de coração bondoso e cheio de luz, Maricel a menina das risadas extensas e fortes da casa e Ana Paula que dá o toque de delicadeza em casa. Obrigada, pela paciência, tolerância e por sobre todo pela amizade que me brindam. Amo muito vocês.

Aos meus amigos Aloizio Prémoli, Brena Manzano, Natalia Santaela e Eduardo Fiamoncini, Patricia Kerges, Bruno Duarte. A amizade de vocês é um presente que agradeço a cada dia. Deus na sua bondade me deu uma família brasileira para rir, e dividir as tristezas nos momentos difíceis. Amo vocês!

A Gabriela Chicrala, pela amizade e por toda ajuda das atividades do meu estágio no hospital. Meu carinho e gratidão para você.

A meus queridos companheiros de departamento, Angel, Mariela, Eymi, Ivina, Rogério, Gustavo, Debora, Marco. Obrigada pela ajuda e as risadas que sempre são necessárias no caminho da vida acadêmica.

A Carol Rodrigues e Adrielle Cremonesi, A faculdade me deu a oportunidade de conhecer vocês na vida acadêmica, mas Deus me deu sua amizade. Obrigada por tudo.

A todos os funcionários do departamento de Estomatologia (Luciana, Marco, Andreia, Alexandre, Roberto, Fernanda e Luciana), muito obrigada por toda ajuda sempre que precisei e pela ótima convivência nesses anos.

*À **CAPES** pela concessão da bolsa de Mestrado.*

A todos aqueles que, embora não tenha citado nominalmente, estiveram presentes em minha vida, e que, de alguma forma, contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal.

RESUMO

ESTUDOS DOS EFEITOS TARDIOS DO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO SOBRE AS ESTRUTURAS DENTÁRIAS NA INFÂNCIA

A sobrevivência de crianças que foram submetidas a tratamento antineoplásico tem se acrescentado nos últimos anos devido às novas alternativas de tratamento. Os sobreviventes de câncer infantil com frequência podem apresentar efeitos tardios decorrentes do tratamento antineoplásico. Diferentes órgãos podem apresentar efeitos tardios incluindo os dentes. Algumas anomalias dentárias são associadas aos efeitos da quimioterapia e/ou radioterapia. O estudo da influência do tratamento antineoplásico sobre a ocorrência de anomalias dentárias, permite saber quais os possíveis desafios no tratamento odontológico nos sobreviventes de câncer infantil. Este estudo, avaliou as anomalias dentárias e a idade dentária através de radiografias panorâmicas em sobreviventes de câncer infantil e compará-la com radiografias panorâmicas de indivíduos saudáveis. Foram avaliadas 111 radiografias panorâmicas de sobreviventes de câncer infantil comparadas a 111 radiografias panorâmicas de indivíduos saudáveis pareadas por idade e gênero respeito ao grupo de estudo, com análise de tipo duplo cego. Foram avaliadas um total de 16 tipos de anomalias dentárias de forma, tamanho, número assim como anomalias do desenvolvimento da raiz dentária classificadas em 5 tipos diferentes. A idade dentária foi avaliada pelo método de Demirjian. A microdontia, hipodontia e anomalias do desenvolvimento da raiz foram as anomalias dentárias que apresentaram maior ocorrência nos sobreviventes de câncer da infância quando comparado a indivíduos saudáveis ($p < 0,05$). A microdontia esteve associada à idade de diagnóstico menor a 5 anos de idade ($p < 0,04$). O dente não irrompido teve associação com indivíduos que foram submetidos a quimioterapia concomitante com radioterapia ($p < 0,001$). Anomalias dentárias com uma quantidade >10 estiveram presentes somente no grupo de estudo. A idade dentária não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$). Conclui-se que Indivíduos submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia durante a infância apresentaram maior ocorrência de desenvolver anomalias dentárias. Porém, a idade dentária sugere não ser afetada pela quimioterapia e/ou radioterapia.

Palavras chave: Radioterapia, Quimioterapia, Anomalias dentárias, Neoplasia, criança

ABSTRACT

STUDY OF LATE EFFECTS OF ANTINEOPLASTIC TREATMENT ON DENTAL STRUCTURES IN CHILDHOOD

Children who have been undergone antineoplastic treatment have increased the survival due to new treatment alternatives. The childhood cancer survivors may have frequently late effects from antineoplastic treatment. Different organs may have late effects including the teeth. Some dental anomalies are associated as late effects of chemotherapy and/or radiotherapy. To study the antineoplastic treatment influence on the occurrence of dental anomalies allows to know the possible challenges in dental care of childhood cancer survivors. This study evaluated dental abnormalities and the dental maturity by panoramic radiographs in childhood cancer survivors and to compare it with panoramic radiographs of healthy individuals. A total of 111 panoramic radiographs of childhood cancer survivors compared to 111 panoramic radiographs of healthy individuals were evaluated. They were matched for age and gender regarding the childhood cancer survivor, with a double-blind type analysis. A total of 16 types of dental anomalies of shape, size, number and developmental anomalies of the dental root were classified into 5 different types. Dental maturity was assessed by the Demirjian method. Microdontia, hypodontia, and root anomalies were the dental anomalies that presented a higher prevalence in CCS when compared to healthy individuals ($p = <0.05$). Microdontia was associated with a diagnosis age younger than 71 months of age ($p = <0.04$). The impacted tooth was associated with individuals who underwent chemotherapy concomitantly with radiotherapy ($p <0.001$). Individuals with an amount of 10 or > 10 dental anomalies were present only in the CCS group. Dental maturity did not present a significant statistical difference between CCS and healthy individuals. It was concluded that individuals undergoing chemotherapy and/or radiotherapy during childhood had a higher prevalence of dental. However, dental maturity suggests that it is not affected by chemotherapy and/or radiotherapy.

Key words: Chemotherapy, radiotherapy, dental abnormalities, child, neoplasm

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Classificação das anomalias do desenvolvimento radicular.
Adaptação da classificação de Miho's.....34
- Figura 2** - Estágios de calcificação segundo o Método Demirjian35
- Figura 3** - Radiografia panorâmica mostrando microdontias (caso clínico)..... 43
- Figura 4** – Radiografia panorâmica mostrando anomalias da raiz (caso clínico)...43

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1	- Anomalias dentárias hipoplasiantes, hiperplasiantes, heterotópicas e da raiz dentária.....	40
Tabela 2	- Número de anomalias dentárias por cada indivíduo.	44
Tabela 3	- Anomalias dentárias mais prevalentes no GE e sua associação com a idade de diagnóstico e tempo de tratamento.....	45
Tabela 4	- Grau de razão de severidade segundo as idades dentarias e as cronológicas.	46
Quadro 1	- Distribuição das anomalias dentárias por dente afetado.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

Sobreviventes de câncer infantil	(SCI)
Quimioterapia	(QT)
Radioterapia.....	(RT)
Radiografia panorâmica	(RP)
Anomalias dentárias	(AD)
Idade dentárias	(ID)
Idade cronológica	(IC)
Grupo de estudo	(GE)
Grupo controle	(GC)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1	Sobreviventes de câncer infantil e os efeitos tardios decorrentes do tratamento antineoplásico	19
2.2	Sobreviventes de câncer infantil e os efeitos tardios no desenvolvimento dentário	19
2.3	Quimioterapia e desenvolvimento de anomalias dentárias.....	20
2.4	Radioterapia e desenvolvimento de anomalias dentárias.....	21
2.5	Tratamento antineoplásico e qualidade de vida.....	21
3	PROPOSIÇÃO	25
3.1	Objetivo geral.....	25
3.2	Objetivos específicos.....	25
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	29
4.1	Aspectos éticos.....	29
4.2	Amostra	29
4.3	Análise das imagens radiográficas	30
4.4	Anomalias Dentárias.....	31
4.5	Crerios de exclusão de imagens radiográficas por tipo de anomalia avaliada.....	32
4.6	Avaliação de anomalias de desenvolvimento radicular (anomalias da raiz) .	33
4.7	Idade dentária.....	34
4.8	Análise estatística.....	36
5	RESULTADOS	39
5.1	Características do grupo de estudo	39
5.2	Tipo do Tratamento Antineoplásico	39
5.3	Anomalias dentárias	40
5.4	Quantidade de anomalias dentárias	44
5.5	Idade dentária versus Idade cronológica	46

6	DISCUSSÃO	51
6.1	Comparação das anomalias dentárias entre sobreviventes de câncer infantil e indivíduos saudáveis	52
6.2	Anomalias dentárias mais prevalentes nos sobreviventes de câncer infantil.....	53
7	CONCLUSÃO.....	65
	REFERÊNCIAS	69
	ANEXO	77

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Crianças submetidas a tratamento oncológico têm 5 anos de sobrevida em até um 80%. Dois terços dos sobreviventes de câncer na infância (SCI) apresentam pelo menos um efeito tardio, entre eles, um terço é um efeito grave. Estas complicações não aparentes a princípio, podem se manifestar a longo prazo (CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP, 2008), sendo mais evidentes entre 5 até 25 anos após finalizada a quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT) (OEFFINGER; MERTENS; SKLAR, 2006).

Entre alguns efeitos tardios decorrentes da QT e/ou RT podem se encontrar problemas de saúde a nível psicológico, neurosensorial, hormonal, cardiovascular, pulmonar, esquelético e dentário (KURT et al., 2008; MULDER et al., 2016).

Entre os efeitos tardios do tratamento antineoplásico na dentição, alguns estudos relataram hipodontia, microdontia, taurodontismo, dilaceração radicular, alterações no desenvolvimento da raiz dentária (NEMETH et al., 2013; AVŞAR et al., 2007; ESTILO et al., 2003; KHAN et al., 2014; TANAKA et al., 2017) , assim como alterações na idade dentária (VASCONCELOS et al., 2009) (GOHO, PASSARI).

Entretanto, a maioria dos estudos sobre anomalias dentárias (AD) abrangem somente o estudo de algumas AD específicas (microdontia, hipodontia e anomalias da raiz dentária), além dos estudos não serem claros na diferenciação entre AD da dentição decídua e permanente (GAWADE et al., 2014). Portanto, em nosso conhecimento, não existem estudos com uma metodologia que permita o estudo de diversas AD de forma, número e tamanho relatadas pela literatura assim como outras AD ainda não mencionadas nos diferentes estudos as quais podem ser identificadas por meio de radiografia panorâmica. Assim mesmo, são escassos os estudos referentes a como a QT e/ou RT podem ou não afetar a idade dentária (ID) (FLORES et al, 2015).

Um estudo que possa mostrar a ocorrência de anomalias na dentição permanente em SCI e comparado a indivíduos saudáveis poderá ajudar aos profissionais a identificar quais as possíveis necessidades dos SCI respeito a atendimento odontológico e permitir assim um atendimento que possa melhorar a qualidade de vida destes indivíduos.

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Sobreviventes de câncer infantil e os efeitos tardios decorrentes do tratamento antineoplásico.

Nas últimas décadas, graças aos novos tipos de tratamento antineoplásico, a sobrevida de pacientes com câncer durante a infância tem aumentado satisfatoriamente (SALETTA; SENG; LAU, 2014).

No entanto, após finalizado o tratamento antineoplásico ocorrem as complicações conhecidas como efeitos tardios que acometem diversos órgãos além do psicológico do paciente. Entre os sistemas do corpo afetados estão: o neurocognitivo, neurosensório, neuromotor, endócrino, pulmonar, renal e hepático. Sendo assim, sobreviventes de câncer infantil (SCI) precisam de um acompanhamento multiprofissional (KURT et al., 2008).

Um estudo realizado com 17.703 sobreviventes de câncer tratados na infância com sobrevida mínima de 5 anos, apresentaram doenças crônicas após o tratamento oncológico em 62,3% dos casos, variando sua aparição em um período que varia de 5 em até 25 anos pós-tratamento. (OEFFINGER et al., 2006)

2.2 Sobreviventes de câncer infantil e os efeitos tardios no desenvolvimento dentário

Em uma revisão sistemática sobre as anomalias dentárias em SCI os autores descreveram (GAWADE et al., 2014) que os dentes podem sofrer alterações decorrentes do tratamento antineoplásico, e que o seu desenvolvimento dependerá de vários fatores como:

- A idade de diagnóstico e tratamento
- Tempo de duração do tratamento
- Alta dose de quimioterapia
- Alta dose de radiação
- Quimioterapia administrada concomitantemente com a radioterapia.

Ainda assim, a maioria dos estudos não são exatos ao afirmar se a dentição decídua ou permanentes são afetados pelo tratamento antineoplásico (GAWADE et al., 2014). A literatura relata que os efeitos tardios nos dentes são (KASTE et al., 2009; MACIEL

et al., 2009; CUBUKCU; SEVINIR; ERCAN, 2012; PEDERSEN et al., 2012; WILBERG et al., 2016)

- Raízes curtas
- Raízes com fechamento apical precoce
- Microdontia
- Agenesias dentárias
- Taurodontismo
- Dente supranumerário
- Hipoplasia de esmalte

2.3 Quimioterapia e desenvolvimento de anomalias dentárias

Vários estudos relatam que a quimioterapia isoladamente pode provocar o aparecimento de anomalias dentárias. Assim temos os seguintes relatos.

Um estudo em que foram incluídos 45 participantes sem exposição a radioterapia, com idade média de 10,2 anos. As crianças foram tratadas com vincristina, metotrexato, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, citosina arabinósideo, actinomicina, antraciclinas, bleomicina e corticosteróides. Os autores observaram que as crianças com idade de 7 anos tinham em média quatro agenesias. Um 80% dos sobreviventes sofreram algum tipo de opacidade dentária, 15% de uma ou mais coroas malformadas na dentição permanente e 8 crianças demonstraram formação tardia de dentes com raízes deformadas além da microdontia. Os autores acreditam que a administração de drogas tóxicas, como os quimioterápicos, contribuem para as anomalias dentárias quando administradas no período de desenvolvimento dentário.(PURDELL-LEWIS et al., 1988)

De acordo com um estudo (KASTE et al., 2009) os efeitos adversos dos quimioterápicos influenciará no desenvolvimento de anormalidades dentárias, mas sempre e quando a dose for alta, com um maior risco de desenvolver anomalias dentárias em crianças com idade de 5 anos ou mais anos tratadas com medicamentos alquilantes. Os SCI podem apresentar mais de uma anomalia dentária, como por exemplo anormalidades das raízes dentárias e microdontia.

Da mesma forma outro estudo (HSIEH et al., 2011) realizado com sobreviventes de câncer infantil com a idade média de 5 anos durante o tratamento com ciclofosfamida, apresentaram maior ocorrência de microdontia e hipodontia.

2.4 Radioterapia e desenvolvimento de anomalias dentárias

Embora vários estudos afirmaram que a dose da QT e/ou RT influenciará no desenvolvimento de anomalias dentárias, alguns estudos relataram fatos diferentes que serão mencionados no transcorrer da revisão. Entre os efeitos da radioterapia na dentição encontram-se: hipodontia, hipoplasia do esmalte e alterações radiculares.

Sonis et al,(1990) realizaram um estudo com 96 SCI, divididos em diferentes grupos de estudo de acordo com o tratamento do câncer. Os SCI eram menores de 5 anos e receberam radioterapia em crânio, entre eles, 13 SCI receberam 1800 cGy e tinham menos de 5 anos de idade. Estes apresentaram anomalias da raiz em formato de V, 69% tinham dilaceração radicular, 38 hipoplasia do esmalte e 23% microdontia. O outro grupo estava composto por 14 SCI com mais de 5 anos de idade e que receberam 1800 cGy. eles também apresentaram anomalias da raiz em forma de V.

Um outro estudo relatou que a radiação, mesmo em doses baixas de radioterapia como 4ccGy, podem provocar anomalias dentárias. Porém, ressaltou-se que muitos fatores como idade do paciente, tamanho da área irradiada, dose de radiação entre outros influenciaram juntamente com a dose (BARASCH; COKE, 2007).

2.5 Tratamento antineoplásico e qualidade de vida

Uma vez que o tratamento antineoplásico é invasivo, a qualidade de vida dos SCI se vê afetada (KANELLOPOULOS et al., 2013). Portanto a ocorrência dos efeitos tardios nos dentes decorrentes do tratamento antineoplásico pode ser mais um problema dentro de todas as dificuldades que a doença traz.

3 Proposição

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Identificar em radiografias panorâmicas digitais a presença de anomalias dentárias em indivíduos submetidos a tratamento antineoplásico na infância e compará-las com radiografias panorâmicas de indivíduos que não receberam quimioterapia e/ou radioterapia para esclarecer se existe maior ou menor ocorrência de anomalias dentárias associadas ao tratamento antineoplásico.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar as anomalias dentárias dos indivíduos submetidos a tratamento antineoplásico com as anomalias dentárias do grupo controle e verificar quais as anomalias dentárias em cada grupo.
- Descrever as anomalias dentárias presentes, tanto nos indivíduos submetidos a tratamento antineoplásico na infância quanto dos indivíduos do grupo controle.
- Associar as anomalias dentárias de indivíduos submetidos a tratamento antineoplásico quanto ao tipo de tratamento antineoplásico e da idade de diagnóstico do câncer e verificar se estes são fatores que interferem na ocorrência das anomalias dentárias.
- Comparar a idade dentária com a idade cronológica dos indivíduos submetidos a tratamento antineoplásico na infância com grupo controle.

4 Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo (FOB-USP) com CAE 61122416.0.0000.5417 (Anexo A) e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal de Rio Grande do Sul (HCPA-UFRGS) com CAE 61122416.0.3001.5327 (Anexo B).

4.2 Amostra

4.2.1 Grupo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, com amostra por conveniência, que de início foi composta por 111 radiografias panorâmicas digitais de sobreviventes de câncer que passaram por tratamento antineoplásico durante a infância (Grupo de Estudo - GE) proporcionadas pelo Instituto de Câncer Infantil, Porto Alegre com as seguintes informações: data de nascimento, diagnóstico, data de diagnóstico, tipo de tratamento, data do fim do tratamento e data da radiografia. As radiografias foram obtidas com fins de avaliação ortodôntica (antes, durante e após tratamento ortodôntico) e armazenadas no banco de dados desta instituição.

4.2.2 Critérios de inclusão

- Imagens radiográficas de indivíduos que tenham realizado quimioterapia e/ou radioterapia como parte do tratamento oncológico
- Imagens de indivíduos de ambos sexos independentemente do tipo de e etnia ou tipo de câncer.
- Radiografias panorâmicas com boa qualidade de imagem
- Imagens radiográficas de indivíduos menores até 192 meses de idade

4.2.3 Critérios de exclusão

- Radiografias panorâmicas com imagem insatisfatória
- Imagens de indivíduos que tenham associado uma síndrome
- Imagens de indivíduos que não tenham realizado quimioterapia ou radioterapia como parte do tratamento oncológico.
- Imagens de indivíduos com idade igual ou maior a 193 meses

4.2.4 Grupo Controle

O Grupo controle (GC) consistiu de 111 radiografias panorâmicas digitais (RP) de indivíduos saudáveis não sindrômicos que foram pareadas por idade e gênero com o GE. As imagens foram selecionadas do banco de imagens radiográficas da Clínica de Radiologia da FOB-USP.

4.3 Interpretação das imagens radiográficas

4.3.1 Escolha do local

As avaliações das radiografias panorâmicas foram realizadas na sala de Interpretação Radiográfica da Radiologia da FOB-USP, onde há monitores utilizados para estudo e laudos radiográficos (SAMSUNG, modelo SyncMaster 740B), em ambiente escuro adequado para a interpretação de imagens radiográficas.

4.3.2 Calibragem intra e inter-avaliador

A avaliação radiográfica das 222 radiografias panorâmicas foi realizada por dois examinadores previamente calibradas por duas radiologistas experientes. A calibração consistiu da análise de 40 imagens radiográficas, realizadas em duas etapas com intervalo de 15 dias (intra e inter-avaliador Índice Kappa >0,8).

A análise radiográfica seguiu como o critério de avaliação duplo-cego para evitar viés. As 222 radiografias panorâmicas foram randomizadas e renomeadas para

que os examinadores não tivessem acesso as informações das radiografias panorâmicas do GE e do GC. Este estudo avaliou somente a dentição permanente.

Os dados foram coletados em planilhas de Excel 2010, identificando cada anomalia dentaria, as quais foram registradas quanto ao tipo de anomalia, o dente envolvido. Em caso da não concordância entre as avaliadoras, um terceiro examinador experiente foi consultado. As anomalias dentárias avaliadas seguiram a seguinte classificação:

4.4 Anomalias Dentárias

4.4.1 Classificação das anomalias dentárias

4.4.1.1 Anomalias hiperplasiantes, aquelas que envolvem o aumento do número de dentes ou aumento dos compostos teciduais, com alterações estruturais, morfológicas e/ou funcionais. As anomalias dentárias nesta classificação são: dentes supranumerários, raízes supranumerárias, cúspides supranumerárias, fusão, concrescência, geminação dentária, pérolas de esmalte, macrodontia e taurodontismo.

4.4.1.2 Anomalias hipoplasiantes aquelas que envolvem a diminuição do número ou desenvolvimento incompleto de dentes, com alterações estruturais, morfológicas e/ou funcionais como: anodontia, hipodontia, microdontia, hipoplasia de esmalte, amelogenese imperfeita, dentinogênese imperfeita.

4.4.1.3 Anomalias heterotópicas aquelas que envolvem a irrupção e/ou posição dos dentes fora do seu local habitual ou ainda pelo deslocamento e desenvolvimento dos tecidos dentários com perda de relação normal entre eles como: giroversão, transposição dentária, transmigração dentária, dilaceração dentária, dente invaginado e dentes não irrompidos.(ALVARES; TAVANO, 2009)

As anomalias dentarias que a apresentaram pouca densidade na imagem das radiografias panorâmicas, como hipoplasia de esmalte, a amelogenese imperfecta, dentinogênese imperfeita, e a sobreposição de imagens de cúspides supranumerárias em dentes posteriores não foram

avaliadas neste estudo. Portanto, por meio da classificação de (ALVARES; TAVANO, 2009) avaliamos as seguintes anomalias:

- Hiperplasiantes - dentes supranumerários, raízes supranumerárias, fusão, concrescência, geminação dentária, macrodontia e taurodontismo;
- Hipoplasiantes – anodontia, hipodontia e microdontia;
- Heterotópicas – giroversão, transposição dentária, transmigração dentária, dilaceração dentária, dente invaginado e dentes não irrompidos (ALVARES; TAVANO, 2009)

De início, todas as 222 radiografias foram avaliadas, sendo que as informações de cada indivíduo foram liberadas quando a análise radiográfica foi finalizada. Assim, uma vez que se obteve as informações dos indivíduos do grupo de estudo, foi realizada uma primeira exclusão de imagens radiográficas a partir dos critérios previamente estabelecidos. Um total de 14 RP foram excluídas no GE pelas seguintes razões: 10 radiografias pertenciam a indivíduos que não realizaram QT e/ou RT, 3 RP de indivíduos com QT para hemangioma (lábio e hemiface), e 1 RP de um indivíduo com síndrome de Job associado ao diagnóstico de câncer. No GC, o número de RP se manteve em número de 111. Assim, 197 imagens radiográficas foram utilizadas, sendo 97 do GE e 111 do GC.

4.5 Critérios de exclusão de imagens radiográficas por tipo de anomalia avaliada

Neste estudo devido a necessidade de avaliação de múltiplas anomalias dentarias utilizando várias classificações, exigiu-se alguns requerimentos específicos de cada tipo, descrito a seguir:

- Para avaliar as anomalias dentárias hipoplasiantes, hiperplasiantes e duas anomalias do grupo heterotópicas (dilaceração e dente invaginado), as radiografias foram avaliadas, independentemente do antecedente ou andamento do tratamento ortodôntico, já que o tratamento ortodôntico não provoca nenhuma modificação neste grupo de anomalias. Ficando um total de 111 RP no GC e 97 RP no GE.

- Para avaliar as anomalias das raízes e parte das anomalias dentárias do grupo heterotópicas (dente não irrompido, transmigração, giroversão e transposição), foram excluídas as radiografias de com antecedentes ou em tratamento ortodôntico. Seguindo esse critério, foram excluídas 43 radiografias de pacientes com antecedentes ou com aparelho ortodôntico. Portanto, para este grupo de anomalias, foram avaliadas um total de 83 RP no GE e 82 RP no GC.
- Para avaliar a idade dentária, foram avaliadas as radiografias com todos os dentes permanentes no quadrante inferior esquerdo seguindo o critério do método Demirjian (Demirjian et al., 1973). Neste critério, 39 radiografias foram excluídas por apresentar hipodontia ou ausência de 1 ou mais dentes do quadrante inferior esquerdo. Portanto, foram avaliadas 88 RP no GE e 81 RP no GC neste item.

4.6 Avaliação de anomalias de desenvolvimento radicular (anomalias da raiz)

Neste item, as anomalias do desenvolvimento radicular, considerou-se como raiz dentária apta para ser avaliada quando o ápice estava completo, pois a literatura revela que, mesmo presentes as alterações radiculares, esses dentes completam a formação apical.(VASCONCELOS et al., 2009). Assim, adotamos a classificação de Miho's (YAMAMOTO et al., 2012) que utiliza o formato da raiz, para diferentes alterações radiculares que são relatadas na literatura, como raiz em forma de "V", raiz fina, raiz estreita, entre outros (MAGUIRE et al., 1987; AVSAR et al., 2007; MACIEL et al., 2009; VASCONCELOS et al., 2009)

Neste estudo adaptamos a classificação de Miho e acrescentamos uma etapa denominada "V0". Desta forma, a classificação adaptada de Miho's ficou da seguinte forma:

- V0: Presença de coroa com ausência total da raiz dentária, V1: Proporção coroa/raiz menor a 1 com forma de "V", V2: Proporção coroa/raiz maior a 1 com forma de "V", Y: proporção de coroa/raiz menor a 1 com parte final da raiz fina dando uma aparência de "Y", U1: Proporção coroa/raiz menor a 1 com ápice em forma de "U" e U2: Proporção coroa/raiz, maior a 1 com ápice em forma de "U" (Figura 1)

Fonte: Própria

Figura 1. Classificação das anomalias do desenvolvimento radicular. Adaptação da classificação de Miho's.(YAMAMOTO et al., 2012)

4.7 Idade dentária

Para avaliar a ID foi utilizado o método de Demirjian (DEMIRJIAN et al., 1973), (DEMIRJIAN; GOLDSTEIN; TANNER, 1973) que estabelece as diferentes etapas de mineralização dos dentes e permite calcular a idade dentária de cada indivíduo. Para isso, este método avalia os 7 dentes permanentes inferiores do lado esquerdo, excluindo o terceiro molar com uma classificação em 8 estágios (A a H), sendo que cada uma delas representa os diferentes estádios de mineralização dentária. Cada estágio têm um valor diferente, por cada dente avaliado, que através de uma tabela de valores, pode se fazer o cálculo da idade dentária. (ANEXO C).

Os 8 estágios do método Demirjian et al., (1973) são os seguintes:

- A - Início de calcificação na forma de um cone ou mais cones invertidos;
- B - Cúspides mineralizadas estão unidas para mostrando a morfologia coronal;
- C - Coroa metade formada e câmara pulpar evidente;
- D - Formação de coroa completa até a junção cimento-esmalte, com início da formação radicular;
- E - Formação inicial da bifurcação da raiz;
- F - As extremidades do vértice em forma de funil;
- G - As paredes do canal radicular não são paralelas e sua extremidade apical está parcialmente aberta;
- H – Ápice do canal radicular está completamente fechado. de A a H. desde o aparecimento dos primeiros pontos de calcificação até o fechamento do ápice radicular. (Figura 2).

Fonte: Vasconcelos, Niucha P.S. ; Caran, Eliana M.M. ; Lee, Maria Lucia ; Lopes, Nilza N.F. ; Weiler, Rosa M.E. Forensic Science International, 2009, Vol.184(1), pp.10-

Figura-2 Estágios de calcificação segundo o Método.Demirjian (DEMIRJIAN; GOLDSTEIN; TANNER, 1973)

As avaliações foram realizadas, na sequência, do dente 31 ao 37. O examinador pode utilizar a ferramenta zoom do programa Visualizador de Imagens e fax do Windows, com no máximo 3 vezes de magnificação, para não distorcer imagem.

Na comparação da idade dentária (ID) com a idade cronológica (IC) entre os GC e GE, foi criada uma fórmula baseada na simples divisão da seguinte forma: a idade dentária em meses/ dividido/ idade cronológica em meses. Exemplo: ID = 180 meses e IC=160 meses a divisão entre ambos valores ($180/160=1,12$) mostrará quanto a ID coincide, está atrasada ou avançada em relação à IC através dos valores mostrados abaixo:

- 1= Idade dentária coincide com a idade cronológica.
- Acima de 1 = idade dentaria maior quando comparado à idade cronológica.

- Abaixo de 1= idade dentaria menor quando comparado à idade cronológica. Assim mesmo, também realizamos subdivisões como:
- Idade dentaria maior que a cronológica leve= 1,01 – 1,07 (variação de 6 a 11 meses quando comparado à idade cronológica).
- Idade dentaria maior que a cronológico moderado = 1,08- 1,11 (variação de 12 a 17 meses)
- Idade dentaria maior que a cronológica grave = >1,12 a mais (variação de 18 meses ou mais).
- Idade dentaria menor que a cronológica leve= 0,95 – 0,92 (variação de 6 a 11 meses quando comparado a idade cronológica).
- Idade dentaria menor que a cronológica moderado=0,91 – 0,88 (variação de 12 a 17 meses).
- Idade dentaria menor que a cronológica grave = <0,87 (variação de 18 meses a mais quando comparado à idade dentária).

4.8. Análise estatística

Foi utilizado o programa STATISTICA 12 para realizar as análises dos dados. Para a escolha do teste estatístico, foi o utilizado o teste de normalidade Shapiro-Wilk test. Para ver a diferença entre o GE e GC segundo o tipo e quantidade de anomalias dentárias, foi utilizada o teste Mann Whitney. Para comparar a quantidade de anomalias respeito ao tipo de tratamento, Kruskal-Wallis. Para analisar as anomalias mais prevalentes do GE entre os grupos de <71 meses de idade e >72 meses de idade e <12 meses de tratamento e >12 meses de tratamento, foi realizado T-Test e Mann Whitney U test (anomalias da raiz por ser não paramétrico). Para avaliação da idade dentária segundo os graus de gravidade foi utilizado o teste-t nos graus leve e moderado e Mann Whitney no grau grave. Finalmente alguns dados foram analisados com estatística descritiva.

5 Resultados

5 RESULTADOS

O Grupo de Estudo (GE) consistiu de 97 radiografias panorâmicas e 111 para o Grupo Controle (GC), sendo 56 (57,73%) do gênero feminino e 41 (42,27%) do gênero masculino no GE e 65 (58,56%) do gênero feminino e 46 (41,44%) do gênero masculino no GC. A idade média no momento da tomada radiográfica foi de 160,10 meses ($\approx$ 13 anos) para o GE e de 158,73 meses ($\approx$ 13 anos) para o GC.

5.1 Características do grupo de estudo

Os tipos de câncer encontrados no GE foram leucemia linfóide aguda 39 (40,21%), rhabdomyosarcoma 6 (6,18%), tumor de Wilms 5 (5,15%), linfoma de Burkitt 5 (5,15%), meduloblastoma 4 (4,12%), astrocitoma 4 (4,12%), linfoma de Hodgkin 4 (4,12%), linfoma não Hodgkin 4 (4,12%), neuroblastoma 4 (4,12%), osteosarcoma 4 (4,12%), leucemia mieloide aguda 3 (3,09%), hepatoblastoma 3 (3,09%), pineoblastoma 2 (2,06%), leucemia mieloide crônica 2 (2,06%), histiocitose de células de Langerhans 2 (2,06%), linfangiomatose 1 (1,03%), ependioma anaplásico 1 (1,03%), craniofaringioma 1 (1,03%), retinoblastoma 1 (1,03%), tumor neuroectodérmico primitivo mediastinal 1 (1,03%) e fibromatose 1 (1,03%).

A idade mínima no diagnóstico do câncer foi de 6 meses e a idade máxima foi de 190 meses de idade ($\approx$ 15 anos), média de idade 82,3 meses ($\approx$ 6 anos).

O tempo transcorrido após o tratamento oncológico para a tomada radiográfica foi o mínimo de 7 meses e máximo de 192 meses ($\approx$ 16 anos), média de 18,3 meses de idade (Anexo D)

5.2 Tipo do Tratamento Antineoplásico

Quanto ao tratamento antineoplásico, a maioria 67 indivíduos (69,07%) foram tratados por QT, somente RT 5 (5,15%) indivíduos e 25 (25,78%) indivíduos tiveram a QT combinada com a RT, sendo que destes 25 indivíduos QT/RT, 23 foram irradiados em áreas da cabeça e pescoço, sistema nervoso central (SNC) e 5 indivíduos fizeram irradiação total do corpo e outros dois pacientes não foram tomados em consideração para associação do tratamento com anomalias dentárias por serem áreas distantes das regiões de cabeça e pescoço (mediastino e abdômen).

Os quimioterápicos utilizados como tratamento antineoplásico foram variáveis e em várias combinações, sendo que a vincristina (62,89%), doxorrubicina (51,55%), metotrexato (57,67%) e ciclofosfamida (57,73%), foram os quimioterápicos mais comuns como parte do tratamento (Anexo 2).

Na radioterapia, a dose mínima foi 12 cGy e a máxima de 5400 cGy com uma média de 3304 cGy (4 indivíduos não apresentaram informações sobre dose de radiação).

5.3 Anomalias dentárias

As anomalias dentárias hipoplasiantes (microdontia e hipodontia) e as anomalias da raiz apresentaram maior número nos indivíduos no GE comparado ao GC com diferença estatística significativa ($p < 0,05$) (Figura 1 e 2), entretanto, as anomalias dentárias hiperplásiantes e heterotópicas não apresentaram diferença estatística significativa ($p > 0,05$). As anomalias dentárias em cada grupo estão detalhadas na Tabela 1 e a distribuição das anomalias dentárias por dente afetado estão detalhadas na Tabela 2.

TABELA 1- Anomalias dentárias hipoplasiantes, hiperplásiantes, heterotópicas e da raiz dentária

Anomalia	GE N*de		GC N* de		Mann Withman
	GE n (%)	anomalias	GC n(%)	anomalias	(valor de p)
HIPERPLASIANTE					
Supranumerário	3(3,09)	3	6(5,41)	10	0,932
Raíz					
supranumerária	8(8,25)	17	8(7,21)	16	0,66
Fusão	0(0,00)	0	0(0,00)	0	1
Concrescencia	0(0,00)	0	0(0,00)	0	1
Geminação	0(0,00)	0	1(0,90)	1	0,368
Macrodonia	2(2,06)	3	0(0,00)	0	0,121
Turodontismo	11(11,34%)	34	13(11,71)	38	0,989
Sem anomalias	73(75,26)	0	83(74,77)	0	

Total	97(100,00)	57	111(100,00)	65	
HIPOPLASIANTE					
Microdontia	18(18,56)	35	1(0,90)	6	<0,001
Hipodontia	11(11,34)	17	4(3,60)	9	0,026
Sem anomalias	68(70,10)	0	106(95,50)	0	
Total	97(100,00)	52	111(100,00)	17	
HETEROTÓPICAS					
Dilaceração	40(41,24)	88	45(40,54)	90	0,534
Invaginado	7(7,22)	23	8(7,21)	20	0,869
Sem anomalias	50(51,55)	0	58(52,25)	0	
Total	97(100,00)	111	111(100,00)	110	
Giroversão	20(24,10)	37	17(20,73)	27	0,552
Transposição	0(0,00)	0	0(0,00)	0	1
Transmigração	0(0,00)	1	1(1,22)	0	0,322
Não irrompido	8(9,64)	17	3(3,66)	4	0,12
Sem anomalias	55(66,27)	0	61(73,39)	0	
Total	83(100,00)	55	82(100,00)	31	
ANOMALIAS DA RAÍZ					
Com anomalias	9(10,84)	51	2(2,44)	3	0,017
Sem anomalias	74(89,16)	0	80(97,56)	0	
Total	83(100,00)	51	82(100,00)	3	

GE = Grupo de estúdio; N*= Número; GC= Grupo controle.

QUADRO 1- Distribuição das anomalias dentárias por dente afetado.

Dente	Supranumerário				Raiz supranumeraria				Fusão				Geminção				Croncrescencia				Maracrodontia				Taurodontismo			
	Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior	
	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC
Incisivo central	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Incisivo lateral	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Canino	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 pré-molar	0	2	0	2	0	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2 pré-molar	0	1	0	1	10	8	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 molar	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	10	2	4	
2 molar	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	17	6	7	
Dente	Dilacerção				Invaginado				Giroversão				Transposição				Transmigração				Não irrompido							
	Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior					
	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC				
Incisivo central	1	0	0	0	12	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
Incisivo lateral	9	8	5	2	11	9	0	0	9	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
Canino	6	5	0	0	0	0	0	0	5	6	16	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0		
1 pré-molar	7	10	5	4	0	0	0	0	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0			
2 pré-molar	9	11	7	7	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0		
1 molar	13	15	3	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0			
2 molar	15	16	8	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	4	1			
Dente	Hipodontia				Microdontia				Anomalias da raiz																			
	Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior																	
	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC																
Incisivo central	0	0	1	0	2	0	0	0	2	0	6	0																
Incisivo lateral	2	1	0	0	4	0	0	0	0	0	5	0																
Canino	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	4	0																
1 pré-molar	1	0	0	3	2	0	0	0	3	1	5	0																
2 pré-molar	3	2	13	3	5	0	0	0	6	2	5	0																
1 molar	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	3	0																
2 molar	0	0	0	0	10	1	4	0	2	0	4	0																
3 molar	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0

Fonte: Instituto de Câncer Infantil

Figura 3. Radiografia panorâmica de criança de 13,3 anos com diagnóstico de tumor neuroectodermico primitivo a idade de 22 meses, submetido a quimioterapia por 4 meses mostrando microdontia dos segundo pré-molares superiores e segundos molares superiores e inferiores.

Fonte: Instituto de Câncer Infantil

Figura 4. Radiografia panorâmica de criança de 11 anos com diagnóstico de pineoblastoma primitivo a idade de 43 meses submetido a quimioterapia e radioterapia por 7 meses mostrando anomalias de desenvolvimento da raiz dentária como descritos na adaptação da classificação de Miho. Os incisivos centrais inferiores e incisivo lateral inferior direito (V0), incisivo lateral inferior esquerdo, caninos inferiores

e primeiro pré-molar inferior direito (V1), primeiros molares inferiores, segundo pré-molar inferior direito e segundo pré-molar inferior esquerdo (V2)

5.4 Quantidade de anomalias dentárias

Foram identificadas um total de 552 anomalias dentárias (AD), sendo 326 no GE e 226 no GC que quando comparados houve diferença estatística significativa ($p < 0,038541$).

O GC apresentou maior número de indivíduos com 1 ou nenhuma AD em 54,95% frente ao 42,27% do GE. Entretanto, quando consideramos um número de 10 ou mais AD por cada indivíduo, verificou-se que somente no GE apresentavam esta quantidade de AD em um 9,28%. A descrição de número de AD no GE e GC está detalhada na Tabela 3.

TABELA 2- Número de anomalias dentárias por cada indivíduo.

Número de anomalias						
	GE n(%)	Média	DP	GC n (%)	Média	DP
0 a 1	41(42,27)	0,390244	0,586432	61(54,95)	0,415385	0,555999
2 a 5	35(36,08)	3,314286	1,131668	41(36,94)	3,071429	1,090823
2 a 9	12(12,37)	7,200000	0,918937	9(8,11)	7,000000	1,247219
>10	9(9,28)	5,100000	6,83616	0(0,00)		
Total	97(100,00)			111(100,00)		

GE= Grupo de estudo; GC= Grupo controle; DP= Desvio Padrão.

Dentro do GE, a respeito do tipo de tratamento e sua associação com a presença de AD, somente a anomalia “dente não irrompido” teve associação com a QT/RT com resultado estatisticamente significativo ($p < 0,001$), sendo que dos 8 indivíduos com dentes não irrompidos, 6 indivíduos tinham realizado QT e RT combinadas e os outros 2 indivíduos somente QT.

Entre as AD mais prevalentes do GE (microdontia, hipodontia, anomalias da raiz) quando associadas quanto a idade do diagnóstico do câncer, houve maior

número de microdontias (27 microdontias de um total de 35) quando o diagnóstico de câncer foi antes dos 71 meses de idade (≈ 6 anos).

A hipodontia e anomalias da raiz não apresentaram resultados estatisticamente significativos ($p \geq 0,05$).

Quando as AD (microdontia, hipodontia e anomalias da raiz) foram associadas ao tempo de tratamento, não houve diferença estatística significativa ($p \geq 0,05$) (TABELA 4).

TABELA 3- Anomalias dentárias mais prevalentes no GE e sua associação com a idade de diagnóstico e tempo de tratamento.

Número de anomalias dentárias respeito à idade de diagnóstico							Mann Withney
Anomalia dentária	n de AD	Diagnóstico < a 71 meses		Diagnóstico > a 71 meses		teste-t valor de P	
		Média	DP	Média	DP		
Microdontia	35	2,454545	1,507557	1,142857	0,377964	0,040064	0,705457
Hipodontia	17	1,428571	0,534522	1,250000	0,500000		
Anomalias da raiz	51	9,000000	8,185353	1,250000	0,500000	0,104513	
Número de indivíduos respeito à duração de tratamento							
Anomalia dentária	n de AD	Tratamento >1 ano		Tratamento <1 ano		valor de P	
		Média	DP	Média	DP		
Microdontia	35	1,750000	1,164965	2,100000	1,523884	0,599802	
Hipodontia	17	1,333333	0,516398	1,800000	1,303840	0,438451	
Anomalias da raiz	51	4,750000	7,126410	6,500000	7,778175	0,766704	

N de AD= Número de Anomalias Dentárias; DP= Desvio Padrão.

5.5 Idade dentária versus Idade cronológica

Quando comparados a Idade dentária (ID) e Idade cronológica (IC) em geral não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,962$).

Quando comparado os grupos segundo o grau razão de gravidade, observou-se que o GC apresentou maior número de indivíduos com aumento grave da ID em relação à IC 20(28,17%) quando comparada ao GE 14(19,72%). Entretanto o GE apresentou maior número de indivíduos com ID atrasado grau grave 34 (34,34%) à

IC comparado ao GC 24(24,24%). Porém, nenhum grau de gravidade teve resultados estatísticos significativos ($p=>0,05$) (Tabela 5).

TABELA 4- Grau de razão de severidade segundo as idades dentárias e as cronológicas.

Idade dentária maior à idade cronológica						
Grau de razão de severidade	Grupo	n(%)	Média	DP	valor-t	Valor de p
Leve	GE	12(16,90)	1,036777	0,021033	0,074297	0,941550
	GC	9(12,68%)	1,036072	0,022186		
	Total	21(29,58)				
Moderado	Grupo	n(%)	Média	DP	valor-t	Valor de p
	GE	8(11,27)	1,098008	0,010146	0,201167	0,843681
	GC	8(11,27)	1,096851	0,012143		
	Total	16(22,54)				
Grave	Grupo	Severo n(%)			Mann Withney	
	GE	14(19,72)	1,209793	0,077524	0,20776	
	GC	20(28,17	1,553175	1,164190		
	Total	34(47,89)				
Idade dentária menor à idade cronológica						
Leve	Grupo	n(%)	Média	DP	valor-t	Valor de p
	GE	15(15,15)	0,954332	0,023928	-0,313520	0,756387
	GC	14(14,14)	0,957138	0,023259		
Total						
Moderado	Grupo	n(%)	Média	DP	valor-t	Valor de p
	GE	6(6,06)	0,902989	0,008696	1,414505	0,187587

	GC	6(6,06)	0,893017	0,014920	
	Total	12(12,12)			
	Grupo	n(%)	Média	DP	Mann Withney
Grave	GE	34(34,34)	0,715141	0,141021	
	GC	24(24,24)	0,750864	0,097009	0,361142
	Total	58(58,48)			

GE= Grupo de estúdio; GC= Grupo controle; DP= Desvio Padrão; n= Número.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Diferente das complicações do tratamento antineoplásico em adultos, que ocorre quando já todos os sistemas do corpo estão desenvolvidos e maduros, o mesmo tratamento antineoplásico em crianças ocorre na fase de desenvolvimento e maturação tanto de diferentes tecidos do corpo quanto da parte psicológica (NEGLIA; NESBIT, 1993). Entre os tecidos e estruturas em desenvolvimento e maturação encontram-se os dentes permanentes, sendo que o primeiro molar permanente é o primeiro dente permanente a iniciar a calcificação entre 1 a 4 meses de idade e o terceiro molar o último dente a iniciar esta etapa entre 7 a 9 anos de idade (84 a 108 meses) (LOGAN; KRONFELD, 1933). A formação completa dos dentes permanentes finalizará com a mineralização completa do terceiro molar que na população brasileira ocorre partir dos 18 anos (DE OLIVEIRA et al., 2012). No presente estudo a idade de diagnóstico do câncer dos 97 indivíduos do GE variou de 6 a 190 meses ($\approx$ 15-16 anos) com uma média de 82,3 meses ($\approx$ 6 - 7 anos). Entre eles, 9 pacientes apresentaram idades entre 168 (14 anos) a 190 meses (15,8 anos), os 88 restantes do GE foram menores a 163 meses ($\approx$ 13-14 anos). Portanto, os indivíduos do GE encontravam-se em etapa de desenvolvimento da dentição permanente quando receberam o tratamento antineoplásico como a QT e/ou RT.

A odontogênese e a rizogênese quando sofrem alterações em alguma de suas etapas, podem desenvolver algum tipo de AD. A origem das AD é multifatorial, podendo ser de ordem genético, epigenético, ambiental e/ou adquirido (BROOK, 2009). As AD também dependerão da ação do fator etiológico como estimular, interromper, diminuir ou provocar até mutações nas células, moléculas, genes entre outros (BROOK, 2009; DEAN; AVERY; MCDONALD, 2011).

Este estudo avaliou as AD de SCI em radiografias panorâmicas por meio da classificação de Alvares e Tavano (2009) complementada com a classificação de Miho's (2003), permitiu ao todo avaliar 15 diferentes tipos de AD. Outros estudos também avaliaram as AD nos SCI através de RP, utilizando o método de Dahllof (DAHLLOF et al., 1989; OGUZ et al., 2004; AVSAR et al., 2007) e o método denominado índice de Holtta (HOLTTA et al., 2005; CUBUKCU; SEVINIR; ERCAN, 2012; KRASUSKA-SLAWINSKA et al., 2016; PROC et al., 2016) em que foram avaliadas somente 3 tipos de AD (microdontia, hipodontia e anomalias da raiz dentária). Entretanto, alguns estudos relataram que além dessas AD, os SCI podem

apresentar também dentes supranumerários, taurodontismo (KASTE et al., 1997; LOPES et al., 2006; KASTE et al., 2009; MACIEL et al., 2009; KRASUSKA-SLAWINSKA et al., 2016) e dilaceração (KHAN et al., 2014). Portanto, a classificação das AD de Alvares e Tavano (2009) utilizada neste estudo, permitiu ter um maior campo de estudo para avaliar às AD presentes no GE e serem comparadas com maior facilidade a respeito do GC.

6.1 Comparação das anomalias dentárias entre sobreviventes de câncer infantil e indivíduos saudáveis

No presente estudo quando comparado ambos grupos (GE e GC) as AD mais prevalentes no GE foram a microdontia (n=35) presente em 18(18,56%) indivíduos, hipodontia (n=17) em 11(11,34%) indivíduos (AD hipoplasiantes) e anomalias da raiz dentária (n=51) em 9(10,84%) indivíduos. Estas AD estiveram presentes em menor quantidade e menor número de indivíduos afetados no GC apresentando microdontia (n=1) em 1(0,90%) indivíduo, hipodontia (n=9) em 4(3,60%) indivíduos (AD hipoplasiantes) e anomalias da raiz dentária (n=3) em 3 indivíduos (2,44%) com diferença estatística significativa ($p < 0,05$) entre os grupos. Os resultados do presente estudo são coincidentes com vários estudos que mencionaram estas três AD como as mais comuns nos sobreviventes de câncer infantil quando comparado à indivíduos saudáveis (OGUZ et al., 2004; MAREC-BERARD et al., 2005; MACIEL et al., 2009; LAURITANO; PETRUZZI, 2012; GAWADE et al., 2014; PROC et al., 2016; TANAKA et al., 2017). Entretanto, as AD dentro da classificação hiperplasiantes e heterotópicas (Tabela 1) não apresentaram diferença estatística significativa ($p > 0,05$). Portanto AD como taurodontismo, dente supranumerário (dentro da classificação hiperplasiantes) e dilaceração radicular (dentro da classificação heterotópicas) mencionados em outros estudos (KASTE et al., 1997; LOPES et al., 2006; KASTE et al., 2009; MACIEL et al., 2009; KHAN et al., 2014; KRASUSKA-SLAWINSKA et al., 2016) não apresentaram diferença entre os grupos.

Neste estudo foi possível observar (tabela 1 e 2) que a quantidade de dentes afetados e o tipo do dente afetado por cada anomalia são similares em ambos grupos. A literatura relata que para desenvolver AD como microdontia e hipodontia (hipoplasiantes) assim como anomalias da raiz (Figura 1), o fator etiológico atua inibindo ou interrompendo diferentes atividades de ordem celular, molecular ou

genético durante a odontogênese e rizogênese (LOGAN; KRONFELD, 1933; MILETICH; SHARPE, 2003; HIROSE et al., 2013; JIANG et al., 2015)

De acordo com alguns estudos, a QT assim como a RT pode provocar interrupção ou diminuição da proliferação celular tanto na odontogênese quanto na rizogênese.(DE ARAUJO et al., 2014) Isto acontece porque a QT (ação sistêmica) e RT (ação local) tem como propósito destruir as células malignas.(KASTE; HOPKINS; JENKINS, 1994).

Pelo contrário, AD que tenham relação com o aumento da proliferação celular durante o desenvolvimento dentário sugerem não serão atingidas pela QT ou RT. Por outro lado, as AD heterotópicas se desenvolvem durante a irrupção dentária, de origem multifatorial, que interferirão no posicionamento final do dente. As forças mecânicas, como traumas ou falta de espaço, são considerados como o fator etiológico mais relevante para desenvolvimento destas AD 20 (CAMPBELL; DIBIASE; FLEMING, 2014)

6.2 Anomalias dentárias mais prevalentes nos sobreviventes de câncer infantil

6.2.1 Microdontia

Entre as AD mais prevalentes do GE, a mais comum foi a microdontia (18,56%), sendo que o dente mais afetado foi o segundo molar (n=14), seguido pelo terceiro molar (n=8), segundo pré-molar (n=5), incisivo lateral (n=4) e primeiro pré-molar respectivamente (n=2). Isto revelou que a microdontia em sua maioria (21/35) esteve mais prevalente em dentes diferentes aos da população normal.

Durante a odontogênese, se a etapa de morfodiferenciação sofre algum distúrbio, pode originar anomalias de forma como a microdontia. Os dentes que com frequência apresentam esta AD são o incisivo lateral superior e terceiro molar (DEAN; AVERY; MCDONALD, 2011; GONCALVES-FILHO et al., 2014). Um estudo realizado em SCI com idade de diagnóstico menor a 8 anos, apresentou um índice de 19,3% na microdontia como AD mais comum. Os dentes mais afetados foram o segundo pré-molar, segundo molar e primeiro pré-molar respectivamente. Este estudo ressaltou que o primeiro molar permanente não foi afetado.

Um outro estudo realizado em sobreviventes de leucemia relatou que a microdontia foi a AD mais comum nos SCI em 23% quando comparado ao GC, porém, os dentes mais afetados formam os caninos e pré-molares.

Os SCI deste estudo eram menores de 8 anos de idade no momento do diagnóstico do câncer (LAURITANO; PETRUZZI, 2012). Os dentes com microdontia poderiam estar associados no momento em que o tratamento antineoplásico inicia. Tanaka et al 2017 (TANAKA et al., 2017) relata que quando as AD foram associados a idade de diagnóstico do câncer e o período de calcificação dos dentes dos SCI, os resultados mostraram que os dentes que apresentaram microdontia coincidiram em 83,3% com a etapa de calcificação dos dentes afetados (10 indivíduos de um total de 12).

6.2.2 Hipodontia

A hipodontia presente em 11,34% no GE, afetou principalmente o segundo pré-molar (n=13), seguido pelo incisivo lateral (n=2), primeiro pré-molar (n=1), e incisivo central (1). É importante ressaltar que o GE em sua maioria (7/11 indivíduos) apresentou só uma hipodontia por cada indivíduo afetado e que o dente mais afetado no GC foi o segundo pré-molar ao igual que o GE. Um estudo que avaliou RP de SCI com idade de 56 a 213 meses (intervalo de 5 a 18 anos) relatou que a hipodontia afetou os seguintes dentes na seguinte ordem: segundos pré-molares (n=33), segundos molares (n=23), incisivo lateral (n=4), incisivo central n=4), canino (n=2) e primeiro pré-molar (n=2). Também a hipodontia mais frequente do GC (n=33) foi no segundo pré-molar com uma quantidade similar no GE (n=31). Este estudo, não menciona se a hipodontia aconteceu de forma isolada ou múltiplas por indivíduo afetado. (PROC et al., 2016) Vários estudos relataram que a hipodontia está em maior número em indivíduos SCI quando comparado a indivíduos saudáveis (LOPES et al., 2006; AVSAR et al., 2007; KASTE et al., 2009; MACIEL et al., 2009; CUBUKCU; SEVINIR; ERCAN, 2012; KRASUSKA-SLAWINSKA et al., 2016; WILBERG et al., 2016) mas não são detalhados quais os dentes afetados e se aparecem de forma isolada ou múltiplas por indivíduo afetado.

Os estudos encontrados na literatura relatam que a AD mais comum na população mundial é a hipodontia (MILETICH; SHARPE, 2003) que ocorre quando o estágio proliferativo é alterado na odontogênese. Os dentes mais comumente

afetados são os terceiros molares, seguidos pelos segundos pré-molares e incisivos laterais superiores (GOMES et al., 2010) e menos comuns nos primeiros molares, incisivos centrais superiores e caninos (LEBBE et al., 2017). Por ser a AD mais comum, é aquela que mais estudos apresenta.

Assim, estudos recentes revelaram que existe a participação ativa de pelo menos 200 genes envolvidos no desenvolvimento desta AD. O número de hipodontia por indivíduo na população normal, quando presente, pode variar entre 1 a 2 dentes afetados por indivíduo (WANG et al., 2016).

Um estudo recente de AD em 1543 RP de indivíduos saudáveis entre 6 a 15 anos na população brasileira, revelou que o segundo dente mais afetado pela hipodontia é o pré-molar. A presença de hipodontia em pré-molares foram associados à presença de outra AD, revelando que quando houve hipodontia na área de pré-molares também houve a presença de outras AD, principalmente a microdontia (MARTUCCI, 2014).

Um estudo que avaliou hipodontias em indivíduos saudáveis de 8 a 22 anos, relatou que a hipodontia dos segundos pré-molares estava significativamente associada à aparição de microdontia. Sugerindo que ambas AD poderiam advir de um defeito genético em comum ou que abrange ambas anomalias (GARIB; PECK; GOMES, 2009).

Outros estudos relataram que SCI apresentaram microdontia e hipodontia em um mesmo indivíduo simultaneamente (PROC et al., 2016; WILBERG et al., 2016). No atual estudo, dos 11 indivíduos do GE que apresentaram hipodontia, 5 indivíduos apresentaram microdontia e hipodontia ao mesmo tempo. No GC, um indivíduo apresentou microdontia, o que não permitiu fazer esta associação com a hipodontia. Isto pode ter acontecido, pelo tamanho de nossa amostra quando comparado a literatura o que também não permitiu identificar mais anomalias dentárias.

6.2.3 Anomalias da raiz dentária

As anomalias da raiz dentária (com exceção da dilaceração radicular) são aquelas que aparecem, com maior exclusividade, como efeito tardio da QT e ou RT nos SCI, sendo pouco usual sua aparição em indivíduos que não realizaram QT e ou RT (KASTE et al., 1997; LAURITANO; PETRUZZI, 2012).

No nosso estudo, houve 51 anomalias de raiz em 9 indivíduos do GE, presente em todos os tipos de dentes (incisivos, caninos, pré-molares e molares). Entre eles, a anomalia da raiz mais frequente foi a raiz com classificação U1 (n=17), seguida por V0 (n=16), V2(n=8), U2 (n=8) e V1(n=1). No GC, houve somente duas anomalias de raiz, uma no primeiro pré-molar com a classificação U2 e as outras 2 no segundo pré-molar sendo V2.

Diferentes estudos encontraram alterações no desenvolvimento e crescimento da raiz dentária em SCI (CUBUKCU; SEVINIR; ERCAN, 2012; NEMETH et al., 2013) descrevendo essas anomalias como: raízes curtas,(ESTILO et al., 2003; AVSAR et al., 2007) fechamento apical precoce (KASTE et al., 1997; MOLLER; PERRIER, 1998; VAN DER PAS-VAN VOSKUILEN et al., 2009), e raízes estreitas (MAGUIRE et al., 1987; MACIEL et al., 2009).

Um estudo relatou que a AD mais prevalente nos SCI foi a anomalia de raiz (52%,1%) em formato de “V” (que corresponderia à classificação tipo V1 e/ou V2 utilizada neste estudo) localizados nos incisivos inferiores e pré-molares, sendo que o GC apresentou apenas 17,7% (AVSAR et al., 2007).

Uma serie de casos com 11 SCI, entre eles 8 indivíduos com diagnóstico antes dos 3 anos de idade, todos apresentaram algum tipo de AD. Foram encontrados um total 5 anomalias da raiz, todos nos primeiros molares permanentes, V2 (n=2), U2 (n=2) e U1 (n=1). Os autores sugerem que a QT foi a responsável pelo distúrbio na odontogênese, pois os primeiros molares ainda não se encontravam em desenvolvimento ou estavam imaturos (YAMAMOTO et al., 2012).

As células proliferativas mais vulneráveis se encontram no epitélio da bainha de Hertwig encarregada da formação radicular, as quais podem ser afetadas pela QT e ou RT.(HOLTITA et al., 2005). Um estudo menciona que os odontoblastos estão encarregados de manter a morfogênese e estrutura da bainha de Hertwig onde a molécula odontoblástica β -catenina funciona ativamente como reguladora essencial da morfogênese e desenvolvimento radicular (ZHANG et al., 2015). Um estudo em ratos analisou cortes histológicos e microtomografia de dentes após da administração de ciclofosfamida, onde tiveram como resultado malformações das raízes dos dentes do GE, apresentando raízes curtas quando comparadas ao GC. Este estudo descreve que a ciclofosfamida interrompe o desenvolvimento da raiz, provocando danos celulares nos odontoblastos e bainha de Hertwig dando como resultado um fechamento precoce do ápice por prejudicar a atividade mitótica nesta região

(KAWAKAMI; NAKAMURA; KARIBE, 2015). É evidente que a maioria dos pacientes oncológicos que é submetido a tratamento multimodal, e que não somente a ciclofosfamida, é responsável por este tipo de AD, sendo que vários quimioterápicos interferem na proliferação celular como meio de ação (MAREC-BERARD et al., 2005).

6.2.4 Associação das anomalias dentárias mais prevalentes dos sobreviventes de câncer infantil com a idade de diagnóstico e tempo de tratamento

Para entender melhor os possíveis fatores associados às AD mais prevalentes do GE, as AD foram comparadas de acordo com a idade do diagnóstico do câncer (<71 meses e >72 meses) e o tempo de duração do tratamento (>1ano e < 1 ano).

Entre as AD, a microdontia foi a única AD que apresentou associação à idade de diagnóstico do câncer, revelando maior ocorrência da microdontia (27 de 35 microdontia) em indivíduos que tiveram diagnóstico antes dos 71 meses de idade ($p=<0,04$).

A hipodontia e anomalias da raiz não apresentaram associação de acordo com a idade do diagnóstico câncer.

A duração do tempo de tratamento não houve nenhuma associação com as AD prevalentes do GE. Na literatura, o tempo do tratamento antineoplásico é variável. Alguns estudos relatam que SCI com diagnóstico antes dos 5 anos apresentaram maior número de microdontia, hipodontia e anomalias da raiz (SONIS et al., 1990; KASTE et al., 2009; MACIEL et al., 2009; WILBERG et al., 2016) já outros estudos relataram que a microdontia e hipodontia estiveram em maior número quando o diagnóstico foi menor a 5 anos e que houve maior número de anomalias da raiz quando a idade de diagnóstico foi maior a 5 anos (LOPES et al., 2006; PROC et al., 2016).

Sendo assim, nós autores acreditamos que para uma melhor avaliação sobre aparição destas AD, seria mais apropriado estudar a relação com a etapa de mineralização dos dentes e não com a idade do diagnóstico do câncer, já que permite um estudo mais claro, onde as informações seriam mais precisas sobre a influência da QT e ou RT na aparição de AD.

Um estudo recente revelou que as AD tiveram relação entre a idade de diagnóstico oncológico e o período de desenvolvimento dentário, mas quando as AD

foram relacionadas à idade de diagnóstico (<4 a >4anos), só as anomalias da raiz tiveram resultado significativo (TANAKA et al., 2017).

A duração do tratamento parece não influenciar na aparição das AD (MAREC-BERARD et al., 2005; KRASUSKA-SLAWINSKA et al., 2016). Provavelmente a aparição de AD em SCI esteja principalmente vinculado com os tipos de quimioterápicos assim como a dosagem dos mesmos. Lembrando que a QT na maioria das vezes combina múltiplos medicamentos com dosagem diferentes, o que dificulta saber quais os efeitos específicos de cada um deles no desenvolvimento dentário (KRASUSKA-SLAWINSKA et al., 2016).

Alguns estudos em dentes de ratos revelaram que quando os ratos foram submetidos a quimioterápicos como ciclosfosfamida ou bisulfano (apenas administrado 1 tipo de quimioterápico por estudo) houve inibição da atividade mitótica na bainha de Hertwig resultando em anomalias da raiz dentária (MITOMI; KAWANO; KINOSHITA-KAWANO, 2014; KAWAKAMI; NAKAMURA; KARIBE, 2015).

6.2.5 Comparação de tipo de tratamento antineoplásico com ocorrência de anomalias em indivíduos sobreviventes de câncer infantil

Neste estudo, os indivíduos do GE tratados com QT e RT concomitantemente apresentaram maior ocorrência de dente não irrompido ($p=<0,01$) quando comparado ao tratamento de QT e RT isoladamente, sendo assim, a única anomalia dentária que teve associação a respeito do tipo de tratamento.

Como mencionado anteriormente, a maioria dos estudos teve como foco principal a avaliação de AD, como a microdontia, hipodontia e anomalia da raiz. Portanto, a avaliação da ocorrência de dentes não irrompidos foi pouco explorada.

A irrupção dentária começa uma vez formada a coroa dentária. Neste processo existem eventos coordenados entre a reabsorção e remodelação óssea do osso alveolar que interatuam ativamente entre as células que compõem o folículo do germe dentário (MARKS; SCHROEDER, 1996).

Alguns estudos mencionam que quimioterápicos como o metotrexato (CROFTON et al., 1998; WASILEWSKI-MASKER et al., 2008; XIAN et al., 2011) podem afetar atividade dos osteoblastos, os quais também são afetados pela a radioterapia (O'DONOVAN D et al., 2012).

A radioterapia afeta também às células do folículo do germe dentário provocando desorganização celular prejudicando a irrupção dentaria (ARAUJO et al., 2014), sendo a dose da radioterapia considerado um fator determinante. Uma característica limitante deste estudo foi a ausência completa das informações a respeito das doses da QT e da RT.

6.2.6 Comparação de número das anomalias dentárias entre os sobreviventes de câncer infantil e indivíduos saudáveis.

Neste estudo é possível evidenciar que quase todas as AD presentes no GE também estiveram presentes no GC (Tabela 1 e 2). Porém a maior quantidade de AD esteve no GE quando comparado ao GC ($p < 0,01$), sendo que a presença de 10 ou mais AD por indivíduo foi exclusivo para o GE.

Um estudo recente de indivíduos saudáveis da população brasileira com faixa etária similar à do nosso estudo, revelou que as que as anomalias mais prevalentes foram na seguinte ordem: hipodontia 20%, microdontia 5,8%, taurodontia 3,1%, supranumerário 2,1%. A macrodontia, transposição, fusão e concrescência foram as menos comuns ($<1\%$). (MARTUCCI, 2014) Ao nosso entendimento, isto significa que a microdontia e hipodontia (hipoplasiantes) são anomalias que podem estar presentes nas crianças antes de iniciar a QT e ou RT. Entretanto, uma vez submetidos a QT e ou RT, o risco de ocorrer as AD é maior, podendo influenciar na qualidade de vida dos SCI pois estes efeitos tardios nas estruturas dentárias podem prejudicar as funções como a mastigação, como consequência a desnutrição além de problemas estéticos.

6.2.7 Comparação da idade dentária e idade cronológica entre sobreviventes de câncer infantil e indivíduos saudáveis

Este estudo foi pareado por idade e gênero, sendo que no momento da tomada radiográfica, a média para o GE foi de 160,10 meses (≈ 13 anos) e para o GC foi de 158,73 meses (≈ 13 anos). Além disso, fizemos a avaliação da idade em meses, que estatisticamente, permite obter resultados mais precisos.

O método de Demirjian foi utilizado em ambos os grupos, na população normal e estudo. Flores et al 2014 em um estudo realizado em SCI através de análise de relação linear entre a idade dentária e idade cronológica, afirmou que este método de

Demirjiam é viável para avaliar idade dentária em pacientes oncológicos (FLORES; MONTI; BRUNOTTO, 2015).

Neste estudo, a comparação da idade dentária à idade cronológica entre os grupos não foi estatisticamente significativa.

Para a análise destes resultados, criou-se uma fórmula baseada num valor de razão que permitiu medir o grau de coincidência entre a idade dentária de acordo com a idade cronológica. A idade dos pacientes foi representada em meses, isso permitiu que realizássemos uma subclassificação em graus (leve, moderado e grave) de quanto a idade dentária coincidia ou não da idade cronológica. Após a classificação em graus permitiu-se a aplicação do teste paramétrico que se caracteriza a dar resultados mais precisos. Quando comparados ambos grupos, nas respectivas classificações de leve, moderado e grave, não houve resultado estatístico significativo ($p \geq 0,05$).

Nossos resultados coincidiram com um estudo realizado com 44 SCI e um GC pareado por idade e sexo, onde através da avaliação em RP em diferentes intervalos de tempo (0,1-6,5 anos), a ID não apresentou diferença significativa respeito à IC quando comparado ao GC (DAHLLOF et al., 1989)

Outro estudo de 25 SCI de leucemia linfóide aguda, relatou que a idade dentária não sofreu alteração quando comparado ao GC, mencionando que a QT não interfere na idade dentária, sugerindo que a idade dentária está determinada por fatores genéticos e/ou étnicos (KHOJASTEPOUR; ZAREIFAR; EBRAHIMI, 2014). Em contraste, o estudo que avaliou a idade dentária em 46 indivíduos SCI com diagnóstico de leucemia aguda comparado a 46 indivíduos saudáveis, a idade dentária foi mais avançada à idade cronológica no GE, porém, ressaltaram que o tamanho da amostra foi pequeno e que maturidade dentária pode estar influenciada por diversos fatores.

A determinação do grau de influência da QT na ID é imprecisa (VASCONCELOS et al., 2009). Este estudo avaliou 88 radiografias panorâmicas no GE e 81 no GC. Embora nossa amostra foi maior, consideramos que a quantidade de indivíduos avaliados ainda é pequena.

Os estudos sobre os efeitos da QT e ou RT na idade dentária são escassos, o que dificulta um maior entendimento sobre este assunto. O processo de formação e irrupção dentária na dentição permanente é um processo que duraria vários anos já que os primeiros indícios da calcificação dentária iniciam entre o 1 ao 4 mês de vida (LOGAN; KRONFELD, 1933) e finaliza aproximadamente entre os 18 anos em adiante

(DE OLIVEIRA et al., 2012). Assim sendo, é um processo complexo por estarem envolvidos muitos outros fatores, genéticos, moleculares e celulares e que ainda continua sendo alvo de pesquisas atuais (BROOK, 2009) ((JIANG et al., 2015)

Sendo assim, sugerimos que os tempos de maturidade dentária estão principalmente ligados aos fatores hereditários e ou genéticos. Além disso, a maturação da dentição permanente é um processo que leva vários anos até a sua finalização. Portanto, este estudo sugere que a QT e RT não interfere na maturidade dentária.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

- Indivíduos submetidos a tratamento antineoplásico como quimioterapia e radioterapia apresentaram maior ocorrência de anomalias dentárias como a microdontia, hipodontia e anomalias da raiz quando comparados à indivíduos saudáveis.
- As anomalias dentárias como microdontia, hipodontia, taurodontismo, dente supranumerário, dilaceração radicular e giroversão estiveram presentes tanto em indivíduos submetidos a tratamento antineoplásico quanto em indivíduos saudáveis. Porém, a quantidade de microdontia e hipodontia é maior em indivíduos submetidos a quimioterapia e ou radioterapia afetando dentes que não são de frequente aparição em indivíduos saudáveis. Por outro lado, as anomalias da raiz dentária sugerem ser anomalias próprias dos pacientes submetidos a quimioterapia e ou radioterapia pela pouca ocorrência em indivíduos saudáveis.
- Indivíduos que foram submetidos a quimioterapia concomitante com radioterapia sugerem maior risco de apresentar dentes não irrompidos. ($p < 0,01$)
- Houve maior número de microdontia em indivíduos que passaram por quimioterapia e ou radioterapia antes dos 71 meses de idade.
- A idade dentária de indivíduos submetidos a quimioterapia e ou radioterapia não apresentou diferença estatística significativa ($p = 0,05$) quando comparado a indivíduos saudáveis.

Este estudo mostra que indivíduos submetidos a tratamento antineoplásico, como quimioterapia e ou radioterapia na infância, apresentam maior risco de desenvolver microdontia, hipodontia e anomalias da raiz dentária, que por sua vez, poderia aumentar a quantidade de anomalias dentárias por indivíduo. Consideramos que a suscetibilidade individual de cada indivíduo é o fator mais determinante para desenvolver AD como microdontia e hipodontia e que o tratamento antineoplásico é um fator secundário que pode aumentar ou provocar uma maior ocorrência destas anomalias dentárias. As anomalias da raiz dentária, com exceção da dilaceração radicular, sugerem ser anomalias decorrentes do tratamento antineoplásico. A idade dentária não estará influenciada pela QT e ou RT já que fatores hereditários..geneticos

seriam os fatores determinantes, os quais não poderão ser modificados pelo tratamento antineoplásico.

LIMITAÇÕES

- A quantidade da amostra no GE.
- A amostra não foi padronizada de acordo com o tempo transcorrido após a finalização do tratamento, pois tivemos pacientes que fizeram a tomada radiográfica entre 7 a 11 meses, que provavelmente é pouco tempo para um efeito tardio se fazer evidente na radiografia panorâmica.
- Não tivemos informações sobre a dose dos quimioterápicos utilizados que não permitiu fazer associações da dose do tratamento e a ocorrência das anomalias dentárias.

Referências

REFERÊNCIAS**(Formato Vancouver FOB)**

1. Alvares LC, Tavano O. Curso de radiologia em odontologia: Editora Santos; 2009.
2. Avsar A, Elli M, Darka O, 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 Endod*. 2007 Dec;104(6):781-9.
3. Barasch A, Coke JM. Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health. *Periodontol 2000*. 2007 44(44-54).
4. Brook AH. Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Arch Oral Biol*. 2009 Dec;54 Suppl 1(S3-17).
5. Campbell CM, DiBiase A, Fleming PS. Concomitant dilaceration, transposition, and intraosseous migration: report of a patient treated with maxillary canine-central incisor substitution. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2014 Oct;146(4):514-21.
6. Cubukcu CE, Sevinir B, Ercan I. Disturbed dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jan;58(1):80-4.
7. Dahllof G, Nasman M, Borgstrom A, Modeer T, Forsberg CM, Heimdahl A, et al. Effect of chemotherapy on dental maturity in children with hematological malignancies. *Pediatr Dent*. 1989 Dec;11(4):303-6.
8. Dahllof G, Heimdahl A, Bolme B, Lonnqvist B, Ringden O. Oral condition in children treated with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988;3:43-51
9. de Araujo AM, Gomes CC, de Almeida SM, Klamt CB, Novaes PD. Effect of radiotherapy on the eruption rate and morphology of the odontogenic region of rat incisors. *Arch Oral Biol*. 2014 Nov;59(11):1242-8.
10. de Oliveira FT, Capelozza AL, Lauris JR, de Bullen IR. Mineralization of mandibular third molars can estimate chronological age--Brazilian indices. *Forensic Sci Int*. 2012 Jun 10;219(1-3):147-50.

11. Dean J, Avery D, McDonald R. Odontopediatria: para crianças e adolescentes. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
12. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. Hum Biol. 1973 May;45(2):211-27.
13. Estilo CL, Huryn JM, Kraus DH, Sklar CA, Wexler LH, Wolden SL, et al. Effects of therapy on dentofacial development in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma: the memorial sloan-kettering cancer center experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2003 Mar;25(3):215-22.
14. Flores AP, Monti CF, Brunotto M. Dental and chronological age in children under oncological treatment. J Forensic Sci. 2015 Mar;60(2):453-6.
15. Garib DG, Peck S, Gomes SC. Increased occurrence of dental anomalies associated with second-premolar agenesis. Angle Orthod. 2009 May;79(3):436-41.
16. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. Pediatr Blood Cancer. 2014 Mar;61(3):407-16.
17. Goho C. Chemoradiation therapy: effect on dental development. Pediatr Dent. 1993 Jan-Feb;15(1):6-12.
18. Gomes RR, da Fonseca JA, Paula LM, Faber J, Acevedo AC. Prevalence of hypodontia in orthodontic patients in Brasilia, Brazil. Eur J Orthod. 2010 Jun;32(3):302-6.
19. Goncalves-Filho AJ, Moda LB, Oliveira RP, Ribeiro AL, Pinheiro JJ, Alver-Junior SR. Prevalence of dental anomalies on panoramic radiographs in a population of the state of Para, Brazil. Indian J Dent Res. 2014 Sep-Oct;25(5):648-52.
20. Hirose N, Shimazu A, Watanabe M, Tanimoto K, Koyota S, Sugiyama T, et al. Ameloblastin in Hertwig's epithelial root sheath regulates tooth root formation and development. PLoS One. 2013 8(1):e54449.
21. Holtta 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. 2005 Apr 1;103(7):1484-93.

-
22. Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P, Ahern V, Arora M. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer*. 2011 May 15;117(10):2219-27.
 23. Jiang FF, Hou Y, Lu L, Ding XX, Li W, Yan AH. Functional evaluation of a CAD/CAM prosthesis for immediate defect repair after total maxillectomy: a case series of 18 patients with maxillary sinus cancer. *J Esthet Restor Dent*. 2015 Mar-Apr;27 Suppl 1(S80-9).
 24. Kanellopoulos A, Hamre HM, Dahl AA, Fossa SD, Ruud E. Factors associated with poor quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 May;60(5):849-55.
 25. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, et al. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2009 Dec 15;115(24):5817-27.
 26. Kaste SC, Hopkins KP, Jenkins JJ, 3rd. Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Jun;162(6):1407-11.
 27. Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, Crom D, Greenwald CA, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1997 Jun;11(6):792-6.
 28. Kawakami T, Nakamura Y, Karibe H. Cyclophosphamide-Induced Morphological Changes in Dental Root Development of ICR Mice. *PLoS One*. 2015 10(7):e0133256.
 29. Khan S, Maheshwari S, Khan MT, Verma SK. Long term dento-facial effects of radiotherapy in a treated patient of retinoblastoma. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2014 Sep-Dec;4(3):214-7.
 30. Khojastepour L, Zareifar S, Ebrahimi M. Dental anomalies and dental age assessment in treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2014 4(4):172-7.
 31. Krasuska-Slawinska E, Brozyna A, Dembowska-Baginska B, Olczak-Kowalczyk D. Antineoplastic chemotherapy and congenital tooth abnormalities in children and adolescents. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016 20(5):394-401.

32. Kurt BA, Armstrong GT, Cash DK, Krasin MJ, Morris EB, Spunt SL, et al. Primary care management of the childhood cancer survivor. *J Pediatr*. 2008 Apr;152(4):458-66.
33. Lauritano D, Petruzzi M. Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukaemic children: a prospective controlled study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Nov 1;17(6):e977-80.
34. Lebbe A, Cadenas de Llano-Perula M, Thevissen P, Verdonck A, Fieuws S, Willems G. Dental development in patients with agenesis. *Int J Legal Med*. 2017 Mar;131(2):537-46.
35. Logan WHG, Kronfeld R. Development of the Human Jaws and Surrounding Structures from Birth to the Age of Fifteen Years**From the Research Department of the Chicago College of Dental Surgery, Dental Department of Loyola University. Read at the Third General Meeting of the Seventy-Fourth Annual Session of the American Dental Association, Buffalo, N. Y., Sept. 14, 1932. *The Journal of the American Dental Association* (1922). 1933 1933/03/01/;20(3):379-428.
36. Lopes NN, Petrilli AS, Caran EM, Franca CM, Chilvarquer I, Lederman H. Dental abnormalities in children submitted to antineoplastic therapy. *J Dent Child (Chic)*. 2006 Sep-Dec;73(3):140-5.
37. Maciel JC, de Castro CG, Jr., Brunetto AL, Di Leone LP, da Silveira HE. Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Sep;53(3):361-5.
38. Maguire A, Craft AW, Evans RG, Amineddine H, Kernahan J, Macleod RI, et al. The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. *Cancer*. 1987 Nov 15;60(10):2570-5.
39. Marec-Berard P, Azzi D, Chaux-Bodard AG, Lagrange H, Gourmet R, Bergeron C. Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for nephroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Oct-Nov;22(7):581-8.
40. Marks SC, Jr., Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec*. 1996 Jun;245(2):374-93.
41. Martucci PLdS. Prevalência das anomalias dentárias através da análise de radiografias panorâmicas 2014.

-
42. Miletich I, Sharpe PT. Normal and abnormal dental development. *Hum Mol Genet.* 2003 Apr 1;12 Spec No 1(R69-73).
 43. Mitomi T, Kawano Y, Kinoshita-Kawano S. Effect of the antineoplastic agent busulfan on rat molar root development. *Arch Oral Biol.* 2014 Jan;59(1):47-59.
 44. Moller P, Perrier M. Dento-maxillofacial sequelae in a child treated for a rhabdomyosarcoma in the head and neck. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Sep;86(3):297-303.
 45. Neglia JP, Nesbit ME, Jr. Care and treatment of long-term survivors of childhood cancer. *Cancer.* 1993 May 15;71(10 Suppl):3386-91.
 46. Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M. Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Apr;30(3):208-15.
 47. O'Donovan D A, La Scala GC, Leong I, Mendes M, Rogers M, Pritzker KH, et al. Radiation-induced craniofacial bone growth inhibition: acute and long-term effects on bone histopathology with and without cytoprotection. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Apr;129(4):636e-45e.
 48. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2006 355(15):1572-82.
 49. Oguz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci.* 2004 Feb;112(1):8-11.
 50. Pedersen LB, Clausen N, Schroder H, Schmidt M, Poulsen S. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy. *Int J Paediatr Dent.* 2012 Jul;22(4):239-43.
 51. Proc P, Szczepanska J, Skiba A, Zubowska M, Fendler W, Mlynarski W. Dental Anomalies as Late Adverse Effect among Young Children Treated for Cancer. *Cancer Res Treat.* 2016 Apr;48(2):658-67.
 52. 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 Apr;16(2):68-71.

53. Rogers PC, Melnick SJ, Ladas EJ, Halton J, Baillargeon J, Sacks N. Children's Oncology Group (COG) Nutrition Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2 Suppl):447-50; discussion 51.
54. Saletta F, Seng MS, Lau LM. Advances in paediatric cancer treatment. *Transl Pediatr*. 2014 Apr;3(2):156-82.
55. Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwenn M, Sallan S. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer*. 1990 Dec 15;66(12):2645-52.
56. Tanaka M, Kamata T, Yanagisawa R, Morita D, Saito S, Sakashita K, et al. Increasing Risk of Disturbed Root Development in Permanent Teeth in Childhood Cancer Survivors Undergoing Cancer Treatment at Older Age. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Apr;39(3):e150-e4.
57. van der Pas-van Voskuilen IG, Veerkamp JS, 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*. 2009 Sep;17(9):1169-75.
58. 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 Jan 30;184(1-3):10-4.
59. Wang J, Sun K, Shen Y, Xu Y, Xie J, Huang R, et al. DNA methylation is critical for tooth agenesis: implications for sporadic non-syndromic anodontia and hypodontia. *Sci Rep*. 2016 Jan 13;6(19162).
60. Wilberg P, Kanellopoulos A, Ruud E, Hjerstad MJ, Fossa SD, Herlofson BB. Dental abnormalities after chemotherapy in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 7-40 years after diagnosis. *Support Care Cancer*. 2016 Apr;24(4):1497-506.
61. Yamamoto T, Kita M, Mori M, Akamatsu Y, Ichioka H, Iehara T, et al. Anti-tumor chemotherapeutic agents induce developmental disorders of tooth germ. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2012/11/01;24(4):208-12.
62. Zhang R, Teng Y, Zhu L, Lin J, Yang X, Yang G, et al. Odontoblast beta-catenin signaling regulates fenestration of mouse Hertwig's epithelial root sheath. *Sci China Life Sci*. 2015 Sep;58(9):876-81.

Anexos

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo dos efeitos tardios do tratamento antineoplásico sobre as estruturas dentárias e ósseas na infância

Pesquisador: PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61122416.0.0000.5417

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.390.600

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Projeto de Mestrado com a orientação do Prof Paulo Sérgio da Silva Santos que se propõe a avaliar através da análise de radiografias panorâmicas as alterações dentárias e ósseas em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico na infância e compará-las com radiografias panorâmicas de indivíduos saudáveis. A amostra será de caráter retrospectivo e composta de início por 111 radiografias panorâmicas do banco de dados do Instituto de Câncer Infantil do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, de pacientes que passaram por tratamento antineoplásico na infância (Grupo Tratamento – GT), independentemente do tipo de neoplasia, do tipo de tratamento antineoplásico recebido, raça, sexo ou etnia. Para compor o grupo de controle (GC) serão utilizadas 111 radiografias panorâmicas de pacientes sem associação a síndromes e/ou comprometimento sistêmico pareadas com o sexo e idade com respeito a estudo de caso, que serão disponibilizadas pelo banco de dados da Disciplina de Radiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar em imagens digitalizadas de radiografias panorâmicas dos maxilares a presença de anomalias dentárias e ósseas em pacientes que passaram por tratamento antineoplásico na infância e compará-las com radiografias panorâmicas de indivíduos que não receberam quimioterapia e/ou radioterapia.

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA

CEP: 17.012-901

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3235-8356

Fax: (14)3235-8356

E-mail: cep@fob.usp.br

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores colocaram na Plataforma Brasil que caso se encontre alguma patologia nas estruturas ósseas da maxila ou mandíbula, o paciente não poderá ser informado a tempo por se tratar de um estudo retrospectivo. Favor corrigir na Plataforma Brasil o item referente a Riscos, ponderando que o participante poderia ter o risco mínimo de exposição de seus dados, no entanto, os pesquisadores se comprometem a guardar sigilo das informações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda para correção da descrição de riscos e correção dos grupos experimentais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequadamente apresentados.

Recomendações:

Sugere-se correção do item referente a riscos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado sem pendências de ordem ética.

Sugere-se correção do item referente a riscos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 08/11/2017, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12, no entanto sugere-se correções no item Riscos, na PB, conforme descrito acima. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1010537_É1.pdf	19/10/2017 14:32:11		Aceito
Outros	emenda_reyna.pdf	19/10/2017 12:11:58	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
Cronograma	crono_grama.pdf	19/10/2017 11:56:28	Reyna Aguilar Quispe	Aceito

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901

UF: SP **Município:** BAURU

Telefone: (14)3235-8356

Fax: (14)3235-8356

E-mail: cep@fob.usp.br

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA USP

Continuação do Parecer: 2.390.600

Outros	autorizacao_imagens_digitais.pdf	05/10/2016 00:38:41	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochu_ra.pdf	05/10/2016 00:35:13	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
Outros	imagens_ICI_autoriz.pdf	05/10/2016 00:22:12	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final_CEP.pdf	04/10/2016 23:59:01	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_justificativa_tcle.pdf	04/10/2016 23:57:01	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_compromiso.pdf	04/10/2016 23:55:56	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infra_estrutura.pdf	04/10/2016 23:46:55	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
Folha de Rosto	hola.pdf	29/09/2016 23:56:34	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
Orçamento	Doc1.pdf	02/09/2016 00:43:37	Reyna Aguilar Quispe	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BAURU, 21 de Novembro de 2017

Assinado por:
Ana Lúcia Pompéia Fraga de Almeida
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901

UF: SP **Município:** BAURU

Telefone: (14)3235-8356

Fax: (14)3235-8356

E-mail: cep@fob.usp.br

ANEXO A – Parecer del Comité de Ética em pesquisa

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo dos efeitos tardios do tratamento antineoplásico sobre as estruturas dentárias e ósseas na infância

Pesquisador: PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61122416.0.3001.5327

Instituição Proponente: INSTITUTO DO CANCER INFANTIL DO RIO GRANDE DO SUL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.426.954

Apresentação do Projeto:

INSTITUTO DO CANCER INFANTIL DO RIO GRANDE DO SUL como Instituição coparticipante. Trata-se de um Projeto de Mestrado com a orientação do Prof Paulo Sérgio da Silva Santos da USP que se propõe a avaliar através da análise de radiografias panorâmicas as alterações dentárias e ósseas em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico na infância e compará-las com radiografias panorâmicas de indivíduos saudáveis. A amostra será de caráter retrospectivo e composta de início por 111 radiografias panorâmicas do banco de dados do Instituto de Câncer Infantil do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, de pacientes que passaram por tratamento antineoplásico na infância (Grupo Tratamento – GT), independentemente do tipo de neoplasia, do tipo de tratamento antineoplásico recebido, raça, sexo ou etnia. Para compor o grupo de controle (GC) serão utilizadas 111 radiografias panorâmicas de pacientes sem associação a síndromes e/ou comprometimento sistêmico pareadas com o sexo e idade com respeito a estudo de caso, que serão disponibilizadas pelo banco de dados da Disciplina de Radiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo. Delineamento:
Será realizado um estudo de casos e controles.

Amostra: Não apresenta cálculo de amostra, configurando uma amostragem por conveniência (banco de dados já existente).

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.426.954

Critério de Inclusão:

Radiografias panorâmicas de boa qualidade de imagem

Ausência de agenesias ou perdas de dentes permanentes no hemiarco inferior esquerdo Ausência de síndromes.

Critério de Exclusão:

Presença de síndromes

Radiografias panorâmicas com má qualidade de imagem

Quando não permitido a avaliação radiográfica dos dentes permanentes no hemiarco inferior

esquerdo Presença de agenesias ou perdas de dentes permanentes no hemiarco inferior esquerdo

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar em imagens digitalizadas de radiografias panorâmicas dos maxilares a presença de anomalias dentárias e ósseas em pacientes que passaram por tratamento antineoplásico na infância e compará-las com radiografias panorâmicas de indivíduos que não receberam quimioterapia e/ou radioterapia.

Objetivo Secundário:

- Descrever a presença de anomalias dentárias.
- Estabelecer a idade cronológica de pacientes oncológicos tratados na infância através da idade dentária.
- Comparar a idade dentária com a idade cronológica dos pacientes com tratamento antineoplásico com os pacientes do grupo de controle.
- Verificar os índices morfométricos ósseos por meio da análise fractal em radiografias panorâmicas de crianças com tratamento antineoplásico comparado com os pacientes do grupo de controle.
- Associar os achados radiográficos com o tratamento antineoplásico recebido durante a infância.
- Comparar os achados radiográficos dos pacientes que receberam tratamento antineoplásico com os achados radiográficos dos pacientes do grupo de controle.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.426.954

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores colocaram na Plataforma Brasil que caso se encontre alguma patologia nas estruturas ósseas da maxila ou mandíbula, o paciente não poderá ser informado a tempo por se tratar de um estudo retrospectivo.

Risco de quebra de confidencialidade inerente à pesquisa com dados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O registro dos dados será realizado em fichas de avaliação, incluindo informações sobre o paciente referente a sexo, data de nascimento, diagnóstico, grau de estadiamento da lesão, tipo de quimioterapia, dose de radioterapia, área irradiada, tempo de duração do tratamento, data do fim do tratamento, data da realização de radiografia panorâmica, modelo do aparelho com que foi realizada a radiografia panorâmica e condição de saúde do paciente no momento da toma radiográfica. Vários itens relacionados aos achados odontológicos serão avaliados e registrados em ficha própria.

As medidas morfométricas e análise fractal serão analisados estatisticamente pelo teste t. A correlação entre as medidas morfométricas, assim como a correlação das anomalias dentárias e idade dentária, serão analisados utilizando coeficientes de correlação de Pearson. Para comparar as diferenças dos achados dentários entre o grupo de estudo e o grupo de controle será utilizado o teste U Mann-Witney. As amostras serão padronizadas pelo teste de kappa e Erro do método. Intervenções – nenhuma

É um trabalho de mestrado da USP interessante para área de odontologia e oncologia pediátrica, envolvendo profissionais de odontologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Propõe dispensa de TCLE, explicando que não é viável a obtenção do TCLE dos indivíduos porque algumas das imagens pertencem a pacientes que vieram a óbito, as radiografias panorâmicas foram obtidas com fins de avaliação ortodôntico naqueles pacientes que procuraram atendimento odontológico no consultório do ICI e não com fins de pesquisa.

Serão resguardadas qualquer informação que permita identificação dos pacientes.

Recomendações:

* Sugere-se correção do item referente a riscos e maior explicação quanto ao cálculo de amostra.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL

Continuação do Parecer: 2.426.954

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto não apresenta pendências e está em condições de aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão do projeto de 04/10/2016 e demais documentos submetidos até a presente data, que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	emenda_reyna.pdf	19/10/2017 12:11:58	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
Outros	autorizacao_imagens_digitais.pdf	05/10/2016 00:38:41	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochu_ra.pdf	05/10/2016 00:35:13	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
Outros	imagens_ICI_autoriz.pdf	05/10/2016 00:22:12	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final_CEP.pdf	04/10/2016 23:59:01	Reyna Aguilar Quispe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_justificativa_tcle.pdf	04/10/2016 23:57:01	Reyna Aguilar Quispe	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL
DE CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL

Continuação do Parecer: 2.426.954

PORTO ALEGRE, 11 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

ANEXO B – Valores do método de Mirjjan.

Boys									
Stage									
Tooth	0	A	B	C	D	E	F	G	H
M ₂	0.0	2.1	3.5	5.9	10.1	12.5	13.2	13.6	15.4
M ₁				0.0	8.0	9.6	12.3	17.0	19.3
PM ₂	0.0	1.7	3.1	5.4	9.7	12.0	12.8	13.2	14.4
PM ₁			0.0	3.4	7.0	11.0	12.3	12.7	13.5
C				0.0	3.5	7.9	10.0	11.0	11.9
I ₂				0.0	3.2	5.2	7.8	11.7	13.7
I ₁					0.0	1.9	4.1	8.2	11.8
Girls									
Stage									
Tooth	0	A	B	C	D	E	F	G	H
M ₂	0.0	2.7	3.9	6.9	11.1	13.5	14.2	14.5	15.6
M ₁				0.0	4.5	6.2	9.0	14.0	16.2
PM ₂	0.0	1.8	3.4	6.5	10.6	12.7	13.5	13.8	14.6
PM ₁			0.0	3.7	7.5	11.8	13.1	13.4	14.1
C				0.0	3.8	7.3	10.3	11.6	12.4
I ₂				0.0	3.2	5.6	8.0	12.2	14.2
I ₁					0.0	2.4	5.1	9.3	12.9

NB: Stage 0 is no calcification

Age			Age			Age			Age		
Points			Points			Points			Points		
y	♂	♀	y	♂	♀	y	♂	♀	y	♂	♀
3.0	12.4	13.7	6.3	36.9	41.3	9.6	87.2	90.2	12.9	95.4	97.2
.1	12.9	14.4	.4	36.9	41.3	.7	87.7	90.7			
.2	13.5	15.1	.5	39.2	43.9	.8	88.2	91.1	13.0	95.6	97.3
.3	14.0	15.8	.6	40.6	45.2	.9	88.6	91.4	.1	95.7	97.4
.4	14.5	16.6	.7	42.0	46.7				.2	95.8	97.5
.5	15.0	17.3	.8	43.6	48.0	10.0	89.0	91.8	.3	95.9	97.6
.6	15.6	18.0	.9	45.1	49.5	.1	89.3	92.3	.4	96.0	97.7
.7	16.2	18.8				.2	89.7	92.3	.5	96.1	97.8
.8	17.0	19.5	7.0	46.7	51.0	.3	90.0	92.6	.6	96.2	98.0
.9	17.6	20.3	.1	48.3	52.9	.4	90.3	92.9	.7	96.3	98.1
			.2	50.0	55.5	.5	90.6	93.2	.8	96.4	98.2
4.0	18.2	21.0	.3	52.0	57.8	.6	91.0	93.5	.9	96.5	98.3
.1	18.9	21.8	.4	54.3	61.0	.7	91.3	93.7			
.2	19.7	22.5	.5	56.8	65.0	.8	91.6	94.0	14.0	96.6	98.3
.3	20.4	23.2	.6	59.6	68.0	.9	91.8	94.2	.1	96.7	98.4
.4	21.0	24.0	.7	62.5	71.8				.2	96.8	98.5
.5	21.7	24.8	.8	66.0	75.0	11.0	92.0	94.5	.3	96.9	98.6
.6	22.4	25.6	.9	69.0	77.0	.1	92.2	94.7	.4	97.0	99.5
.7	23.1	26.4				.2	92.5	94.9	.5	97.1	98.8
.8	23.8	27.2	8.0	71.6	78.8	.3	92.7	95.1	.6	97.2	98.9
.9	24.6	28.0	.1	73.5	80.2	.4	92.9	95.3	.7	97.3	99.0
			.2	75.1	81.2	.5	93.1	95.4	.8	97.4	99.1
5.0	25.4	28.9	.3	76.4	82.2	.6	93.3	95.6	.9	97.5	99.1
.1	26.2	29.7	.4	77.7	83.1	.7	93.5	95.8			
.2	27.0	20.5	.5	79.0	84.0	.8	93.7	96.0	15.0	97.6	99.2
.3	27.8	31.3	.6	80.2	84.8	.9	93.9	96.2	.1	97.7	99.3
.4	28.6	32.1	.7	81.2	85.3				.2	97.8	99.4
.5	29.5	33.0	.8	82.0	86.1	12.0	94.0	96.3	.3	97.8	99.5
.6	30.3	34.0	.9	82.8	86.7	.1	94.2	96.4	.4	97.9	99.5
.7	31.1	35.0				.2	94.4	96.5	.5	98.0	99.6
.8	31.8	36.0	9.0	83.6	87.2	.3	94.5	96.6	.6	98.1	99.6
.9	32.6	37.0	.1	84.3	87.8	.4	94.6	96.7	.7	98.2	99.7
			.2	85.0	88.3	.5	94.8	96.8	.8	98.2	99.8
6.0	33.6	38.0	.3	85.6	88.8	.6	95.0	96.9	.9	98.3	99.9
.1	34.7	39.1	.4	86.2	89.3	.7	95.1	97.0			
.2	35.8	40.2	.5	86.7	89.8	.8	95.2	97.1	16.0	98.4	100.0

ANEXO C - Dados dos indivíduos do grupo de estudo

Pac ient e	S e x o	Diagnostico doença de base	Ida de no dia gnó stic o em mes es	Q T	R T	Área irradiada	qua ntid ade de rad iaçã o rec ebi da	Dur açã o do trat am ent o em mes es	Tem po tran scor rido após o trat ame nto em mes es
1	M	LLA	106	Si m	N ão			29	75
2	F	Meduloblastoma	63	Si m	Si m		1.20 0 cGy	23	61
3	M	LLA	97	Si m	Si m	SNC e crâneo	1.80 0 cGy	45	69
4	M	Hepatoblastoma	22	Si m	N ão			18	157
5	M	Astrocitoma fossa posterior	40	N ão	Si m	SNC (Fossa Posterior do E.)	54 cGy	8	188
6	M	Fibromatose (Tumor Desmóide)	212	N ão	SI M	cervical	SE M DA DO S	9	71
7	F	Pineoblastoma -	119	Si m	Si m	Craneo	SE M DA DO S	12	143
8	M	Tumor neuroectodemico primitivo	22	Si m	N ão			4	134
9	M	Rabdomiossarcoma Embrionário região Abdomino-Pélvica	28	Si m	N ão			15	134
10	F	Tumor de Willms	44	Si m	N ão			2	127
11	M	LLA	37	Si m	Si m	Crâneo e neuro eixo	1.80 0 cGy	29	97
12	F	LLA	157	Si m	N ão			29	80
13	F	LLA	54	Si m	N ão			28	78
14	M	LLA	97	Si m	N ão			24	116

15	M	Rabdomiossarcoma Embrionário Cervical Parameningeo	52	Si m	Si m	cervical/ parameningeo e pulmão	45 cGy	12	157
16	F	Rabdomiossarcoma	27	Si m	Si m	Assoalho bexiga(abdômen)		11	131
17	F	LLA	54	Si m	N ão			11	92
18	M	Linfoma de Burkitt	49	Si m	N ão			4	150
19	M	Astrocitoma	34	N ão	Si m	Crânio	5.40 0 cGy	7	161
20	F	LLA	43	Si m	N ão			25	112
21	F	LLA	55	Si m	N ão			27	129
22	M	LLA	54	Si m	N ão			36	134
23	F	LLA	38	Si m	N ão			27	84
24	F	Pinealoblastoma	43	Si m	Si m	Sistema Nervoso Central (crânio e neuro eixo)	5.40 0 cGy	7	82
25	M	LLA	23	Si m	N ão			17	80
26	F	LLA	31	Si m	Si m	Crânio /Neuro eixo/	SE M DA DO S	32	SE M
27	F	LLA	52	Si m	N ão			26	56
28	M	Linfoma de Hodgkin	104	Si m	N ão			27	95
29	M	LLA	32	Si m	N ão			35	135
30	F	LLA	40	Si m	N ão			9	81
31	F	LLA	106	Si m	N ão			31	54
32	F	Tumor de Wilms	145	Si m	N ão			10	39
33	M	LMA	168	Si m				13	52
34	F	Histiocitose das células de Langerhans CID 10:D76.0	24	Si m	N ão			4	192
35	F	LLA	142	Si m	Si m	Sistema Nervoso Central e Neuro Eixo	39 cGy	62	SE M
36	F	Linfoma Não Hodgkin (Burkitt abdominal e gingival	66	Si m	N ão			11	56
37	F	Linfoma de Burkitt Abdominal	70	Si m	N ão			4	84

38	F	Hepatoblastoma	8	Si m				11	202
39	M	LLA	41	Si m	N ão			35	23
40	F	LLA	43	Si m	N ão			26	9
41	F	Tumor de Wilms	90	Si m	N ão			35	68
42	F	LLA	137	Si m	N ão			24	21
43	F	Rabdomiossarcoma Embrionário Orbita Direita	41	Si m	Si m	Orbita Direita	504 0 cGy	12	3
44	F	LMC	112	Si m	N ão			SE M	SE M
45	M	LLA	25	Si m	Si m	TBI para TMO	1.20 0 cGy	17	SE M
46	F	Retinoblastoma Extra- Ocular Unilateral OE	70	Si m	N ão			6	1
47	F	Neuroblastoma	6	Si m	N ão			9	7
48	F	LLA	158	Si m	Si m	TBI para TMO	1.20 0 cGy	11	7
49	M	LLA	87	Si m	N ão			27	SE M
50	F	Linfoma de Burkitt	39	Si m	N ão			1	44
51	M	Linfoma de Hodgkin	76	Si m	Si m	Pescoço e Fossas Claviculares	3.60 0 cGy	10	SE M
52	F	Linfoma Hodgkin	163	Si m	Si m	Mediastino, fossas supraclaviculares e pescoço	360 0 cGy	9	SE M
53	F	LLA	107	in a /	Si m	Radioterapia profilática cerebral	1.20 0 cGy	17	30
54	M	Histiocitose - Calota craniana, fêmur direito e coluna lombar	86	Si m	N ão			15	4
55	F	LLA	192	Si m	N ão			34	SE M
56	F	LLA	260	Si m	N ão			47	19
57	F	LMA	116	Si m	N ão			28	SE M
58	M	Meduloblastoma	167	Si m	Si m	Sistema nervoso Central (Craneo e neuroeixo)	360 0 cGy	13	7
59	F	Meduloblastoma	88	Si m	Si m	Sistema nervoso Central	5.40 0 cGy	18	54

60	F	LLA	185	Si m	N ão			34	1
61	M	Neuroblastoma	35	Si m	N ão			13	34
62	F	Osteossarcoma perna esquerda	154	Si m	N ão			23	3
63	F	LMA	9	Si m				23	SE M
64	M	Neuroblastoma	42	Si m	Si m	TBI para TMO e abdominal	21,6 cGy	12	65
65	F	Tumor de Willms	75	Si m	N ão			10	19
66	F	Craneofaringeoma	12	Si m	N ão			4	SE M
67	F	Ependinoma Anaplásico	99	Si m	Si m	SNC	5.40 0 cGy	16	16
68	F	LLA	72	Si m				1	SE M
69	M	LLA	158	Si m	N ão			30	SE M
70	F	LLA	156	Si m	N ão			18	SE M
71	M	Neuroblastoma	106	Si m	N ão			14	49
72	F	LLA	80	Si m				33	77
73	F	Linfoma de Burkitt	74	Si m	nã o			5	41
74	F	LLA	40	Si m	N ão			32	SE M
75	M	Linfoma de Hodgkin Mediastino Esquerdo	97	Si m	Si m	Mediastino		7	108
76	M	LLA	42	SI M	Si m	SNC	12 cGy	32	SE M
77	F	Tumor de Wilms		Si m	N ão			9	7
78	F	Linfoma Não- Hodgkin	103	Si m	N ão			3	79
79	M	LLA	51	Si m	Si m	TBI para TMO	1.20 0 cGy	13	9
80	M	Meduloblastoma	SE M DA DO S	Si m	Si m	Crânio(Fossa posterior crânio) e Neuroeixo	SE M DA DO S	SE M	SE M
81	M	Linfoma Não Hodgkin Difuso	190	Si m	N ão			3	8
82	F	Linfoma de Burkitt	44	Si m	N ão			5	5
83	M	Osteossarcoma	18	Si m	N ão			16	13

84	F	LLA	56	Si m	Si m	Cabeça	18 cGy	SE M	SE M
85	F	Linfoma Não-Hodgkin	70	Si m	N ão			2	33
86	M	Rabdomiossarcoma Embrionário-Cavidade Nasal e Seio Maxilar Direito	55	Si m	Si m	Fossa nasal direita e em íntima relação com os olhos e vias ópticas.	5.04 0 cGy	15	37
87	M	Osteossarcoma	191	Si m	N ão			SE M	SE M
88	M	Astrocitoma fossa posterior	40	N ão	Si m	SNC (Fossa Posterior do E.)	54 cGy	8	188
89	F	LLA	76	Si m	Si m	Encéfalo	12 Cgy	10	SE M
90	M	Linfangiomatose	14	Si m	N ão			45	1
91	M	LMC	SE M DA DO S	Si m	N ão			SE M	SE M
91	F	Hepatoblastoma Grau III Padrão Fetal	161	Si m	N ão			7	25
93	M	LLA	39	Si m	N ão			SE M	SE M
94	F	Astrocitoma Pilocítico Grau I em Nervo Ótico Direito	190	Si m	N ão			SE M	SE M
95	M	LLA	37	Si m	N ão			32	47
96	M	Rabdomiossarcoma - Alveolar Órbita esquerda	28	Si m	Si m	Órbita esquerda	5.04 0 cG Y	16	26
97	F	Osteossarcoma	192	Si m	N ão			9	SE M-0