

**Alexandre Frascino**

**Estudo do crescimento e desenvolvimento craniofaciais em pacientes  
pediátricos transplantados de células-tronco hematopoiéticas**

**Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciência Médicas.**

Versão Corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo**

**2019**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Frascino, Alexandre Viana Monteiro  
Estudo do crescimento e desenvolvimento  
craniofaciais em pacientes pediátricos  
transplantados de células-tronco hematopoiéticas /  
Alexandre Viana Monteiro Frascino. -- São Paulo,  
2019.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Pediatria.  
Orientador: Vicente Odone Filho.

Descritores: 1. Transplante de células-tronco  
hematopoiéticas 2. Pediatria 3. Transplante de medula  
óssea 4. Crânio/crescimento e desenvolvimento 5. Ossos  
faciais/crescimento e desenvolvimento

USP/FM/DBD-177/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **Dedicatória**

Aos meus pais, Reinaldo e Silvana Frascino por me ensinarem valores de ética, respeito, lealdade e amor. Sua força e carinho são essenciais e imensuráveis.

Ao meu irmão Fernando Frascino e sua esposa, Samya A. Frascino, pela eterna amizade e apoio incondicionais. Aos avós, tios, primos e familiares pelo seu imenso carinho.

## **Agradecimentos**

Aos orientadores, Prof. Dr. Vicente Odone Filho e Prof. Dr. Marcelo Fava pela competência e estímulo à carreira acadêmica e profissional.

Ao amigo e colega Dr. Fábio Coracin pelo seu altruísmo e longa amizade.

À Dra. Louise Cominato pelos valiosos aconselhamentos profissionais e pela sua inestimável amizade e confiança, cultivados desde o mestrado.

A toda equipe de Odontólogos e funcionários do ITACI, e da Odontologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, pelas suas valiosas colaborações neste e em outros estudos.

A cada um dos médicos, enfermeiros, profissionais de saúde, auxiliares e funcionários do Instituto da Criança e do Instituto do Tratamento do Câncer Infantil pelos ensinamentos e oportunidades de convívio.

Às crianças do ITACI, que por meio de suas dores físicas e emocionais, me permitiram aprender diariamente sobre a resiliência e o valor da vida.

A cada um dos membros da Viana Frascino Odontologia, em especial Sra. Eidi Rucci, pela amizade e apoio em todas as etapas da minha carreira acadêmica.

A cada um daqueles que, um dia foram, ou ainda serão, meus alunos; por confiarem a responsabilidade de lhes conduzirem em alguns passos de suas carreiras profissionais.

## Epígrafe

*"It is a long way to the top, if you wanna Rock'n Roll"*

AC/DC

## Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1. Introdução .....	1
1.1 Índices radiomorfométricos .....	3
1.2 Crescimento e desenvolvimento dento-craniofacial .....	3
2. Objetivos .....	7
2.1 Objetivo geral.....	7
2.2 Objetivos secundários .....	7
3. Métodos .....	8
3.1 Casuística .....	8
3.1.1 Critérios de inclusão .....	8
3.1.2 Critérios de exclusão .....	8
3.1.3 Grupo controle .....	8
3.2 Ética.....	8
3.3 Protocolo de aquisição radiográfica.....	9
3.4 Índices radiomorfométricos.....	9
i) Relação maxilomandibular .....	10
ii) Proporções anatômicas da mandíbula .....	11
iii) Densidade óssea relativa .....	12
a) Avaliação quantitativa.....	12
b) Avaliação qualitativa.....	12
3.5 Cronologia dentária.....	13
3.6 Dados complementares .....	14
3.7 Análise estatística .....	15
4. Resultados .....	16
4.1 Índices radiomorfométricos .....	17
i) Relação maxilomandibular .....	17
ii) Proporções anatômicas da mandíbula .....	18
iii) Densidade óssea relativa .....	18

a) Avaliação quantitativa.....	18
b) Avaliação qualitativa.....	19
4.2 Cronologia dentária.....	20
5. Discussão.....	21
6. Conclusões.....	24
7. Anexos .....	25
Anexo 1 - TCLE .....	25
Anexo 2 - TALE .....	27
Anexo 3 – CEP .....	30
Anexo 4 – Relação maxilomandibular .....	32
Anexo 5 – Proporções anatômicas da mandíbula .....	35
Anexo 6 – Densidade óssea relativa – avaliação quantitativa .....	37
Anexo 7 – Densidade óssea relativa – avaliação qualitativa .....	40
Anexo 8 – Carta de aceite da revista <i>Clinics</i> .....	42
Anexo 9 – Artigo publicado na revista <i>Clinics</i> .....	43
Referências .....	49

## **Lista de Abreviaturas**

TCTH.....	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
HSCT .....	Hematopoietic stem-cell transplantation
LLA.....	Leucemia linfoblástica aguda
LMA.....	Leucemia mieloide aguda
SMD .....	Síndromes mielodisplásicas

## **Lista de tabelas**

Tabela 1: Alterações de desenvolvimento dentário em TCTH pediátrico.....	5
Tabela 2: Estudo qualitativo da densidade óssea relativa mandibular.....	14
Tabela 3: Quimioterápicos administrados pré-TCTH .....	17
Tabela 4: Extensão súpero-inferior do ramo mandibular.....	18
Tabela 5: Médias das medidas maxilomandibulares.....	19
Tabela 6: Distribuição das classificações de erosão óssea .....	20

## **Lista de Figuras**

Figura 1: Relação maxilomandibular .....	10
Figura 2: Delimitação das proporções anatômicas da mandíbula .....	11
Figura 3: Estudo quantitativo da densidade óssea relativa .....	12
Figura 4: Estágios de desenvolvimento dentário de Nolla.....	15

## **Lista de Gráficos**

Gráfico 1: Espessura cortical óssea mandibular inferior .....	19
Gráfico 2: Correlação entre a idade cronológica e a idade dentária.....	20



## Resumo

Frascino AVM. *Estudo do crescimento e desenvolvimento craniofaciais em pacientes pediátricos transplantados de células-tronco hematopoiéticas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Foi realizado um estudo do tipo caso-controle para estudar o crescimento e desenvolvimento craniofacial em pacientes pediátricos transplantados de medula óssea. O grupo caso incluiu radiografias panorâmicas da face de 25 pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) durante a infância. O grupo controle foi pareado por sexo e idade. Foram avaliadas a relação maxilomandibular, as proporções anatômicas da mandíbula e a densidade óssea relativa por meio de índices radiomorfométricos. A cronologia de erupção dentária foi estimada empregando o estágio de Nolla. Antecedentes médicos e odontológicos, diagnóstico oncológico primário, quimioterapia, radioterapia, origem do TCTH, peso e altura foram obtidos de registros dos prontuários médico-odontológicos. A análise estatística empregou o teste *t de Student* e o teste qui-quadrado. Dos 25 pacientes incluídos no estudo, 16 eram do sexo masculino e 9 do sexo feminino. A idade média foi de 12,2 anos ( $\pm 4,72$  anos, min.: 4; max.: 15). A leucemia linfoblástica aguda foi o principal diagnóstico (n=14, 56%), seguida pela leucemia mielóide aguda (n=9, 36%) e pelas síndromes mielodisplásicas (n=2, 8%). Ciclofosfamida (22%), fludarabina (12%) e busulfano (6%) foram os principais quimioterápicos administrados, em diferentes combinações. Oitenta por cento dos pacientes receberam radioterapia (1200cGy). Os pacientes foram transplantados em média aos 10 anos de idade ( $\pm 3,87$  anos, min.: 6; max.: 14) e as imagens radiográficas obtidas, em média 2,43 anos após o TCTH ( $\pm 2,05$  anos, min.: 6 meses; max.: 7 anos). A comparação da extensão súpero-inferior do ramo mandibular demonstrou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,0032$ ; caso: 40,92mm; controle 46,75mm). Também houve diferenças estatísticas na comparação apenas entre os indivíduos acima de 12 anos ( $p=0,0178$ ; caso: 44,75mm; controle: 51,95mm). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os indivíduos abaixo de 12 anos de idade ( $p=0,1304$ ; caso: 35,60mm; controle 40,91). Não houve diferenças estatisticamente significantes

nas comparações entre as proporções da mandíbula ( $p_A=0,82$ ;  $p_B=0,74$ ;  $p_C=0,51$ ;  $p_D=0,78$ ). Houve diferença estatisticamente significativa nas comparações quantitativas e qualitativas da densidade óssea relativa ( $p=0,00074$ ;  $p=0,01499$ ; respectivamente). Houve atraso na cronologia da maturação dentária no grupo caso, porém sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,3686$ ). Observou-se déficit estatural e aumento da média ponderal no grupo caso ( $Z_{\text{score estatura}}:-0,28$ ;  $Z_{\text{score peso}}:0,38$ , respectivamente). Os pacientes pediátricos submetidos ao TCTH podem apresentar alterações no crescimento e desenvolvimento craniofacial e menor densidade óssea relativa em comparação aos seus pares. Mais estudos de longo prazo são necessários.

Descritores: Transplante de células-tronco hematopoiéticas; Pediatria; Transplante de medula óssea; Crânio/crescimento e desenvolvimento; Ossos faciais/crescimento e desenvolvimento.

## Summary

Frascino AVM. *Study of craniofacial growth and development in pediatric transplant recipients of hematopoietic stem cells* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

A case-control study to investigate craniofacial growth and development in pediatric hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) patients. Twenty-five panoramic radiographs were included in study group. Control group were composed by matched sex and age pairs. Radiomorphometric indexes assessed the maxillo-mandibular relationship, the anatomical proportions of the mandible and bone density. Dental chronology was assessed by Nolla index. Medical-dental records provided patient's history, primary cancer diagnosis, chemotherapy, radiotherapy, HSCT donor, height and weight from records in. Student's *t*-test and Pearsol's chi-square test were used for comparative analysis. Of the 25 subjects included in this study, 16 boys and 9 girls. Mean age was 12.2 years ( $\pm 4.72$  years, min.: 4, max.: 15). Acute lymphoblastic leukemia was the main diagnosis ( $n = 14$ , 56%), followed by acute myeloid leukemia ( $n = 9$ , 36%) and myelodysplastic syndromes ( $n = 2$ , 8%). Cyclophosphamide (22%), fludarabine (12%) and busulfan (6%) were the main chemotherapeutics administered in different combinations. Eighty percent of the patients received radiotherapy (1200cGy). Patients were transplanted on average at 10 years of age ( $\pm 3.87$  years, min: 4, max.: 20) and radiographic images obtained, on average, 2.43 years after HSCT ( $\pm 2.05$  years, min.: 6 months, max.: 7 years). Comparison of the vertical extension of the mandibular ramus revealed a statistically significant difference ( $p = 0.0032$ , case: 40.92 mm, control 46.75 mm). There were also statistically significant differences in the comparison between individuals over 12 years ( $p = 0.0178$ , case: 44.75 mm, control: 51.95 mm). There was no statistically significant difference in the comparison between individuals below 12 years of age ( $p = 0.1304$ , case: 35.60 mm, control 40.91). There was no statistically significant difference in the comparisons between the proportions of the mandible ( $p_{Ra} = 0.82$ ;  $p_{Cretro} = 0.74$ ;  $p_{Cmol} = 0.51$ ;  $p_{Ccan} = 0.78$ ). There was a statistically significant difference in the quantitative and qualitative comparisons of the relative bone density ( $p = 0.00074$ ,  $p = 0.01499$ , respectively).

Dental chronology was more immature in case group, but with no statistically significant difference ( $p = 0.3668$ ). It was observed stature deficit and increase of the mean weight in the case group (Zscore stature: -0.28; Zscore weight: 0.38, respectively). Pediatric patients undergoing HSCT may exhibit changes in craniofacial growth and development and lower relative bone density compared to their peers. More long-term studies are needed.

Descriptors: Hematopoietic stem cell transplantation; Pediatrics; Bone marrow transplantation; Skull/growth and development; Facial bones/growth and development

.

## 1. Introdução

A cada ano cerca de 300.000 crianças são diagnosticadas com câncer no Brasil (Seber, 2009). As leucemias e os linfomas representam cerca de 35-43% dos novos casos (Barrington-Trimis *et al.*, 2017). Entre as diversas terapias disponíveis, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) apresenta-se como uma ferramenta terapêutica com altas taxas de sucesso (Rodriguez-Galindo *et al.*, 2015).

O TCTH consiste na infusão de células-tronco para reconstituir o tecido hematopoiético e é precedido pelo regime quimioterápico mieloablativo, cujo objetivo é eliminar as células malignas residentes da medula óssea, suprimir o sistema imune e criar espaço físico intramedular para ocupação das células-tronco enxertadas (Gratwohl *et al.*, 2010).

Existem duas formas majoritárias de enxerto de células-tronco hematopoiéticas: o transplante autólogo, em que são enxertadas células-tronco do próprio doente, estocadas previamente ao regime mieloablativo; e o transplante alogênico, em que são enxertadas células-tronco obtidas a partir de um doador compatível (Passweg *et al.*, 2012).

Estima-se que anualmente sejam realizados 10.000 transplantes em todo o mundo (D'souza *et al.*, 2017). No Brasil, o TCTH é realizado em 54 centros de tratamento especializado com taxas de sucesso entre 20-40% e sobrevida média maior que 5 anos acima de 60% (Seber, 2009).

Concomitantemente ao aumento da sobrevida associada ao TCTH observa-se aumento da incidência de complicações agudas e tardias (Leiper, 2002). Estima-se que entre 62% e 95% das crianças sobreviventes ao transplante serão acometidas por algum efeito tardio decorrente do tratamento (Skinner *et al.*, 2006).

Sun *et al.* (2010) conduziram um importante estudo com 1022 pacientes sobreviventes ao TCTH e concluíram que 66% apresentaram ao menos uma complicação tardia. Na maior parte dos casos, os efeitos persistem por longos períodos de tempo com impactos negativos sobre a qualidade de vida tanto durante a infância quanto na fase adulta (Clarke *et al.*, 2011; Tanzi, 2011; Frascino *et al.*, 2016).

Tardiamente, são observadas complicações endocrinológicas, cardiopulmonares, gastrointestinais, hepatológicas, renais, neurológicas e esqueléticas (Ferry *et al.*, 2007; Wasilewski-Masker *et al.*, 2008; Gawade *et al.*, 2014; Felicetti *et al.*, 2015; Allewelt *et al.*, 2016; Brignardello *et al.*, 2016; Pundole *et al.*, 2017). Clinicamente, observa-se déficit de crescimento somático, crescimento esquelético desproporcional, osteoporose, maior risco de fraturas ósseas, diabetes mellitus, atraso na maturação sexual e alterações cognitivas (Ross *et al.*, 1991; Faraci *et al.*, 2008; Nandagopal *et al.*, 2008; Hautmann *et al.*, 2011; Vitanza *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2017; Shenoy *et al.*, 2017; Nakagawa *et al.*, 2018).

O TCTH também compromete o desenvolvimento dentário, tanto na dentição decídua quanto na permanente. Observa-se maior prevalência de alterações dentárias entre os pacientes submetidos ao TCTH antes dos 5 anos de idade (Tabela 1) (Maguire *et al.*, 1987; Dahllof *et al.*, 1988; Uderzo *et al.*, 1997; Minicucci *et al.*, 2003; Oguz *et al.*, 2004; Holtta *et al.*, 2005; Vaughan *et al.*, 2005; Van Der Pas-Van Voskuilen *et al.*, 2009; Vesterbacka *et al.*, 2012; Nishimura *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2018).

As alterações dentárias mais comuns são a agenesia, a microdontia, a perda da proporção coroa/raiz e o fechamento precoce dos ápices radiculares, com maior incidência nos dentes pré-molares superiores e segundos molares inferiores permanentes (Fraschino *et al.*, 2014). Também são descritos: aumento do risco de doenças periodontais, perdas dentárias precoces, xerostomia, halitose, sangramentos gengivais e disgeusia (Osiak *et al.*, 2018). As oportunidades de tratamento odontológico para pacientes com câncer são limitadas (Da Fonseca, 2004; Frascino *et al.*, 2018).

Vesterbacka *et al.* (2012) observaram diminuição do crescimento súpero-inferior em radiografias látero-laterais de crânio em pacientes pediátricos transplantados aos 12 anos de idade. Dahllof e colaboradores (1991; 1994; 1998) sugerem que estas alterações de crescimento e desenvolvimento craniofaciais podem estar associadas aos distúrbios de desenvolvimento dentário.

## **1.1 Índices radiomorfométricos**

Comparações qualitativas e quantitativas em imagens radiográficas são amplamente empregados para fins clínicos e de pesquisa. Estudos cefalométricos desenvolveram-se a partir de 1913 com o advento do cefalostato, padronizando as tomadas radiográficas. O desenvolvimento tecnológico da computação gráfica permitiu que, ao final da década de 1960, mensurações lineares e angulares pudessem ser realizadas a partir de imagens radiográficas convencionais. Atualmente, as tomadas radiográficas digitais permitem estudos cefalométricos com grande precisão e poucas distorções na obtenção das imagens (Silva e Sant'anna, 2013).

O uso de parâmetros radiomorfométricos, para estimativa de osteopenia e osteoporose, é bem estabelecido na literatura e apresenta boa correlação com a densitometria óssea das vértebras e fêmur (Mansour *et al.*, 2013; Bajoria *et al.*, 2015; Carmo e Medeiros, 2017). A análise radiomorfométrica, para estudo da densidade mineral óssea relativa, também pode ser empregada para estudos em populações pediátricas. Apolinário *et al.* (2016) empregou parâmetros radiomorfométricos para investigar a densidade óssea relativa em radiografias panorâmicas de crianças com osteogênese imperfeita sob tratamento com pamidronato, apresentando correlação positiva com a densitometria óssea.

## **1.2 Crescimento e desenvolvimento dento-craniofacial**

Os ossos do crânio têm origem embrionária intramembranosa e desenvolvem-se após a 4<sup>o</sup> semana de vida intrauterina, a partir dos arcos faríngeos, enquanto os eventos iniciais da odontogênese são semelhantes para todos os grupos morfológicos dos elementos dentários, iniciando-se ao final da quinta semana de vida intrauterina (Nascimento *et al.*, 2013; Van Otterloo *et al.*, 2018).

O crescimento e desenvolvimento craniofacial resulta da interação entre predisposição genética, regulação hormonal, fatores ambientais, traumatismos, ingestão nutricional e hábitos parafuncionais (Cozza *et al.*, 2005; Choi, S. H. *et al.*, 2017). O crescimento craniofacial acompanha o crescimento puberal (Yavuz

*et al.*, 2004; Cozza *et al.*, 2005; Duan *et al.*, 2016; Patcas *et al.*, 2017; Al-Jewair *et al.*, 2018).

Os distúrbios de quaisquer fatores envolvidos nos processos de crescimento e desenvolvimento podem resultar em assimetrias craniofaciais cujas manifestações clínicas podem incluir apneia noturna, distúrbios respiratórios durante o sono e menor desenvolvimento neurológico (Karsila-Tenovuo *et al.*, 2001; Kim e Guilleminault, 2011; Choi, S. H. *et al.*, 2017; Davidopoulou e Chatzigianni, 2017; Huang *et al.*, 2018).

No presente estudo, o crescimento e desenvolvimento craniofaciais em pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas durante a infância foram estudados comparativamente em relação a um grupo controle, pareado por sexo e idade.



**Tabela 1: Alterações de desenvolvimento dentário em TCTH pediátrico.**

<b>Autor</b>	<b>Conclusão principal</b>
Dahllof et al., 1988	Pacientes abaixo de 6 anos de idade submetidos ao TCTH, apresentaram alterações dentárias mais extensas e mais severas. Maior gravidade quando associadas quimioterapia e radioterapia pré-TCTH (n=16).
Uderzo et al., 1997	Anomalias dentárias encontradas em 62,9% dos pacientes e anomalias dentofaciais em 55,5%. A idade é o fator de maior relevância para a ocorrência de distúrbios de desenvolvimento dentário [n=27 (19H, 8M); idade média: 9 anos (min. 1.1 anos; max. 17.9 anos)].
Vaughan et al., 2005	A comparação entre as imagens de radiografias panorâmicas obtidas pré e pós TCTH demonstrou que a frequência de dentes com raízes encurtadas em dentes permanentes foi a única alteração dentária que apresentou diferença estatisticamente significativa [n= 99 (57H, 42M); idade média: 13.5 (min. 3.4 anos; max. 25.9 anos)].
Holtta et al., 2005	Todos os pacientes pediátricos submetidos ao TCTH apresentaram alterações ou distúrbios de formação dentária. Os pacientes com idade entre 3.1 e 5.0 anos submetidos à radioterapia pré-TCTH apresentaram alterações dentárias mais extensas [n= 52 (26H, 26M); idade média: 4.4 anos (min. 1.0 anos; max. 25.7 anos)].

Vesterbacka et al., 2012

Correlação entre a idade do paciente e a extensão das alterações dentofaciais. Observada alteração da proporção coroa/raiz dentária e distúrbio no crescimento vertical da face nos pacientes transplantados. Não houve diferenças estatísticas entre os diferentes regimes de condicionamento [n= 39 (20H, 19M); idade média: 6.8 anos (min. 3.5 anos; max. 10.1 anos)].

Nishimura et al., 2013

Quimioterapia de alta dose aumentou a incidência de distúrbios de formação dentária, independentemente do tempo de administração do regime mieloablativo ou associação à radioterapia. Os pacientes transplantados antes de 4 anos de idade apresentaram maior prevalência de anomalias dentárias, com destaque para a agenesia [n=46 (27H, 19M); idade média 3,7 anos (min. 0,0 anos; max. 9,8 anos)].

Kang et al., 2018

Mais da metade dos pacientes apresentou ao menos uma alteração dentária, sendo a microdontia a mais prevalente. Houve correlação entre a idade do paciente (<3 anos) e a prevalência de alterações dentárias. Houve maior incidência de alterações dentárias em pacientes submetidos a protocolos com múltiplos agentes quimioterápicos [n=196 (127H, 69M); idade média 4,7 anos (min. 0,0 anos; max. 16,4 anos)].

Legenda: n, número de participantes; H, indivíduos do sexo masculino; M, indivíduos do sexo feminino.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo geral**

1. Estudar os efeitos do TCTH pediátrico sobre o crescimento e desenvolvimento craniofacial por meio de radiografias panorâmicas, em comparação a um grupo controle pareado por sexo e idade.

### **2.2 Objetivos secundários**

- Avaliar quantitativamente as alterações esqueléticas craniofaciais decorrentes do TCTH pediátrico por meio de mensurações radiográficas de pontos anatômicos pré-determinados;
- Avaliar qualitativamente e quantitativamente os efeitos tardios do TCTH pediátrico sobre a densidade óssea relativa da mandíbula em radiografias panorâmicas.

### **3. Métodos**

Realizou-se um estudo do tipo caso-controle incluindo 25 crianças transplantadas de células-tronco hematopoiéticas, entre setembro de 2015 e setembro de 2018, no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI) do Hospital das Clínicas da Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP, São Paulo, SP, Brasil), e 25 crianças saudáveis, pareadas por sexo e idade.

#### **3.1 Casuística**

##### **3.1.1 Critérios de inclusão**

Pacientes submetidos ao TCTH antes dos 15 anos de idade com diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Leucemia Mielóide Aguda (LMA) ou Síndromes Mielodisplásicas (SMD).

##### **3.1.2 Critérios de exclusão**

História prévia de distúrbios de desenvolvimento esquelético; trauma craniofacial ou TCTH para tratamento de doenças não onco-hematológicas.

##### **3.1.3 Grupo controle**

Foram selecionadas radiografias panorâmicas de 25 indivíduos saudáveis, pareados por sexo e idade, sem histórias de tratamento ortodôntico prévio, trauma craniofacial, doenças neoplásicas e outras doenças que possam comprometer o crescimento e desenvolvimento ósseo; na clínica de Radiologia da Faculdade de Odontologia do Instituto de Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” em São José dos Campos (ICT-UNESP-SJC).

#### **3.2 Ética**

Todos os responsáveis legais consentiram a participação neste estudo, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1). Os

participantes, com idades maiores que 12 anos, assentiram a participação neste estudo por meio do termo de assentimento (Anexo 2).

A realização deste estudo foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, apresentado por meio da Plataforma Brasil (nº 42841715.2.0000.0068) (Anexo 3).

### **3.3 Protocolo de aquisição radiográfica**

As imagens do GRUPO CASO foram obtidas por meio do aparelho de radiografia panorâmica digital (Orthophos CD, Sirona-Siemens, Bensheim, Alemanha) do Instituto de Radiologia (InRad) do Hospital das Clínicas da FMUSP, utilizando as seguintes configurações: 64kVp, 8mAs, em 14,1s de exposição.

As imagens do GRUPO CONTROLE foram obtidas junto à Disciplina de Radiologia da Faculdade de Odontologia do Instituto de Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” em São José dos Campos (ICT-UNESP-SJC), utilizando um aparelho radiográfico de mesma marca e modelo e com as mesmas configurações acima descritas.

As imagens foram obtidas em formato digital nas seguintes configurações: 256 tons de cinza, 3188 x 1709 pixels, 300 DPIs (*Dots Per Inch*), em formato digital JPEG.

### **3.4 Índices radiomorfométricos**

Foi realizada avaliação quantitativa e qualitativa por meio de estudo radiomorfométrico. Três parâmetros foram avaliados: (i) relação maxilomandibular; (ii) proporções anatômicas mandibulares; (iii) densidade óssea relativa (a) avaliação quantitativa e (b) avaliação qualitativa.

Empregou-se o software de uso livre Image J (1.50c4), criado pelo *National Institute of Health* (NIH) e disponibilizado gratuitamente em <https://imagej.nih.gov/ij/>.

As radiografias de ambos os grupos foram enumeradas aleatoriamente e avaliadas por dois examinadores “cegos” para as informações referentes ao grupo de estudo, sexo e idade. O estudo das imagens foi realizado em um

ambiente com baixa luminosidade, em um monitor com tela de 21,5 polegadas com resolução de 1920x1080 pixels.

### **i) Relação maxilomandibular**

Estudo da proporção entre a maxila e a mandíbula, tendo como parâmetro pontos anatômicos topográficos (Figura 1), conforme descrito por Lemos et al. (2014).

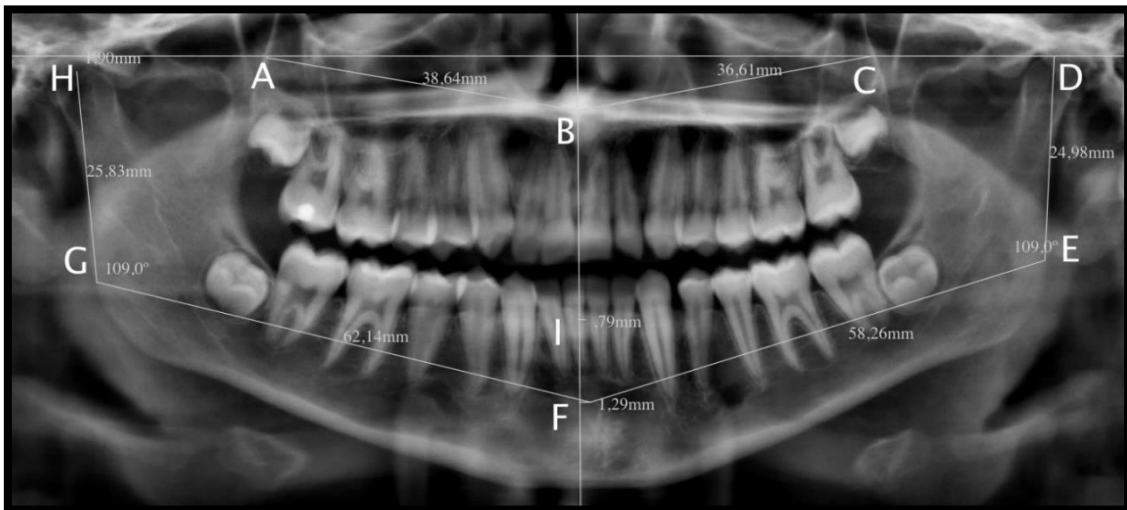


Figura 1: Relação maxilomandibular: A, face posterior da maxila direita; B, espinha nasal anterior; C, face posterior da maxila esquerda; D, cabeça da mandíbula esquerda; E, ângulo mandibular esquerdo; F, fossa mentoniana; G, ângulo mandibular direito; H, cabeça da mandíbula direita; I, ápice do rebordo alveolar interincisal inferior.

A análise se baseia em medições lineares e angulares, tomadas a partir de pontos anatômicos, demarcados em sequência, diretamente nas imagens digitais:

1. Extensão ântero-posterior da maxila direita, delimitada pela face posterior da maxila (A) e pela espinha nasal anterior (B);
2. Extensão ântero-posterior da maxila esquerda, delimitada pela face posterior da maxila (C) e pela espinha nasal anterior (B);
3. Extensão do ramo mandibular direito, delimitada pela face superior da cabeça da mandíbula direita (H) e pelo ângulo mandibular direito (G);

4. Extensão do ramo mandibular esquerdo, delimitada pela face superior da cabeça da mandíbula esquerda (D) e pelo ângulo mandibular esquerdo (E);
5. Extensão do corpo mandibular à direita, delimitada pelo ângulo mandibular direito (G) e pelo mento (F).
6. Extensão do corpo mandibular à esquerda, delimitada pelo ângulo mandibular esquerdo (E) e pelo mento (F).
7. Extensão do rebordo alveolar inferior, delimitada pela distância entre o mento (F) e o limite superior da crista óssea alveolar, entre os dentes incisivos centrais inferiores (I).
8. Ângulo mandibular direito, delimitado pelas retas H-G e G-F.
9. Ângulo goníaco esquerdo, delimitado pelas retas D-E e E-F.

## ii) Proporções anatômicas da mandíbula

É medida em três pontos equidistantes, pela razão entre a distância anteroposterior do ramo mandibular e pela altura do processo alveolar dentário (Figura 2), conforme descrito por Bozic e Ihan Hren (2006).

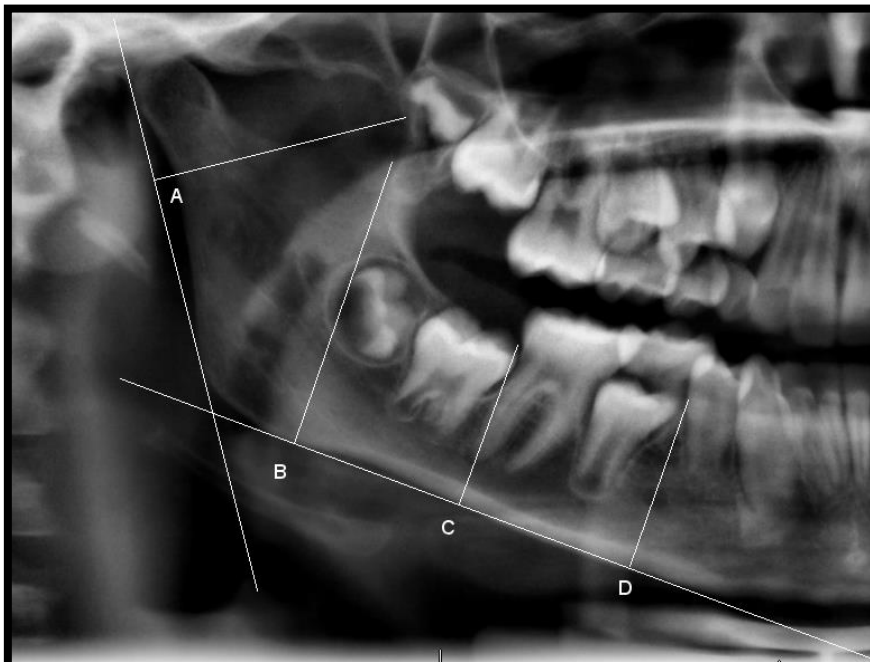


Figura 2: Delimitação das proporções anatômicas da mandíbula: A, extensão anteroposterior do ramo mandibular; B, C e D, extensão súpero-inferior do ramo alveolar mandibular na região posterior, média e anterior do ramo mandibular, respectivamente.

### iii) Densidade óssea relativa

#### a) Avaliação quantitativa

A densidade mineral óssea relativa foi estimada através da mensuração da espessura da cortical óssea (Figura 3), próximo ao forame mentual, conforme descrito por Taguchi et al. (2004).

#### b) Avaliação qualitativa

O grau de erosão óssea foi estimado empregando a classificação do grau de erosão óssea da cortical óssea mandibular, conforme descrito por Klemmetti et al. (1994) e apresentado na tabela 2.

Em caso de discrepância entre os avaliadores, uma avaliação complementar será realizada por um terceiro avaliador cego para “desempate”, descartando as avaliações discrepantes.

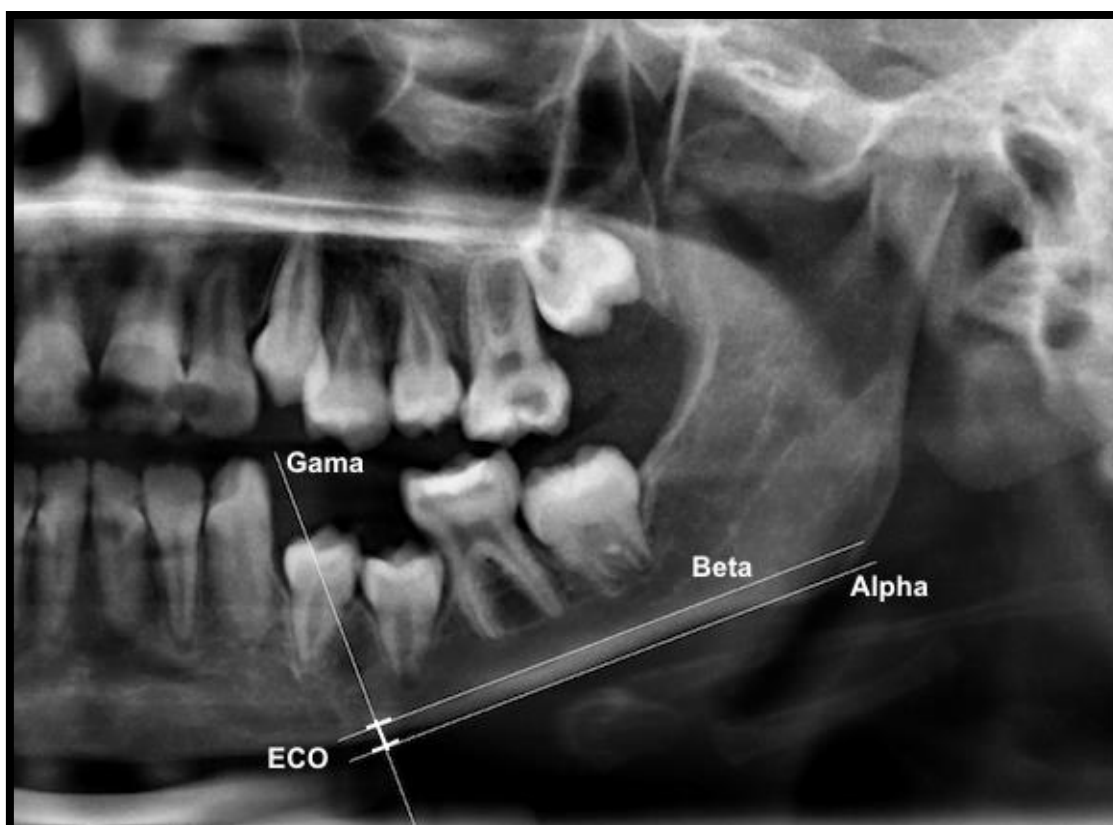
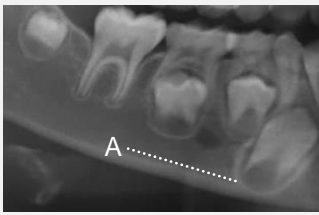


Figura 3: Estudo quantitativo da densidade óssea relativa. ECO, espessura da cortical óssea inferior da mandíbula; Alpha, cortical óssea externa; Beta, cortical óssea interna; Gama, referência perpendicular às corticais externa e interna.



**Tabela 2: Estudo qualitativo da densidade óssea relativa mandibular.**

<b>PADRÃO DE EROÇÃO ÓSSEA</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO</b>
<p>Grau 1</p> <p><b>A camada cortical interna é uniforme e não há escavações ósseas.</b></p>	
<p>Grau 2</p> <p><b>Pequenas reabsorções ósseas na face interna da cortical óssea, que se apresentam como escavações semilunares.</b></p>	
<p>Grau 3</p> <p><b>Amplas reabsorções ósseas na face interna da cortical óssea, que se apresentam como escavações irregulares.</b></p>	

Legenda: linhas pontilhadas demarcam o padrão de erosão óssea. Em “A”, observa-se que não há erosão óssea na parede interna da cortical mandibular. Em “B”, reabsorção óssea discreta em formato semilunar. Em “C” observa-se ampla reabsorção óssea com contornos irregulares da cortical óssea.

### **3.5 Cronologia dentária**

A idade dentária foi estimada no 1º molar permanente, utilizando os estágios de maturação dentária de Nolla (1960), conforme a Figura 4.



Figura 4: Estágios de desenvolvimento dentário de Nolla. Ilustração esquemática.

### 3.6 Dados complementares

Dados referentes aos antecedentes médicos e odontológicos, diagnóstico oncológico primário, quimioterapia, radioterapia, tipo de TCTH, peso e altura foram obtidos de registros nos prontuários médico-odontológicos.

### 3.7 Análise estatística dos resultados

O cálculo amostral foi estimado previamente à coleta de dados, baseando-se no estudo de Sonis et al. (1990) em que 90% dos pacientes

pediátricos submetidos à quimioterapia e radioterapia apresentam alterações craniofaciais. Supôs-se uma probabilidade de ocorrer erro alfa de 5% e um poder estatístico de 80%. Para tanto seriam necessários 25 indivíduos em cada grupo.

Para testar a hipótese deste estudo foram aplicados os seguintes testes estatísticos:

- Teste *t* de Student:
  - relação maxilomandibular;
  - proporções anatômicas da mandíbula;
  - avaliação quantitativa da densidade óssea relativa.
  
- Teste Qui-Quadrado:
  - avaliação qualitativa da densidade óssea relativa;
  - índice de maturação dentária permanente

Os testes estatísticos foram realizados empregando um banco de dados em formato Excel (Microsoft Excel, versão 15.35). Em todos os testes estatísticos empregados foi adotado nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

#### 4. Resultados

Do grupo de pacientes estudados (n=25), 16 eram do sexo masculino e 9 do sexo feminino. A idade média foi de 12,2 anos ( $\pm 4,72$  anos, min.: 4; máx.: 15). O grupo controle (n=25) foi pareado por sexo e idade.

No grupo caso, a média de idade dos pacientes abaixo de 12 anos de idade foi igual a oito anos. Os pacientes do sexo masculino, abaixo de 12 anos, apresentaram estatura média igual a 127 cm e peso médio igual a 34 kg (IMC=21,07; Z score altura: -0,13; Z score peso: 1,8; Z score IMC: 2,5). As pacientes do sexo feminino abaixo de 12 anos apresentaram estatura média igual a 116 cm e peso médio igual 23 kg (IMC=16,90; Z score altura: -0,88; Z score peso: 0,18; Z score IMC: 0,91).

Nos pacientes acima de 12 anos, do sexo masculino, a estatura média foi igual a 152 cm e o peso médio foi 48 kg (IMC=20,90; Z score altura: -1,5; Z score IMC: 0,68). No sexo feminino, a altura média foi igual a 150 cm e o peso médio igual a 39 kg (IMC=17,41; Z score altura: -1,4; Z score IMC: -0,95).

O principal diagnóstico oncológico primário foi a LLA (n=14, 56%), seguida pela LMA (n= 9, 36%) e pelas SMD (n=2, 8%). A quimioterapia prévia ao TCTH envolveu a administração de ciclofosfamida, fludarabina, bussulfano, melfalano e etoposide, conforme apresentado na tabela 3. Oitenta por cento dos pacientes receberam radioterapia na dose média total igual a 1200cGy. Todos os pacientes receberam metotrexato e corticosteroides.

**Tabela 3: Quimioterápicos administrados pré-TCTH.**

QUIMIOTERÁPICO	N	%
CICLOFOSFAMIDA	19	76
FLUDARABINA	10	40
BUSSULFANO	5	20
MELFALANO	5	20
ETOPOSIDE	2	8
CITARABINA	1	4

Em 21% dos casos foi realizado TCTH autógeno e no restante alogênico. Desses, 36,3% receberam células-tronco de doador aparentado, 36,3% de doador não aparentado e 27,2% a partir de cordão umbilical. A idade média ao TCTH foi 10 anos de idade ( $\pm 4,72$  anos, min.: 6; max.: 14). As imagens radiográficas foram obtidas, em média 2,43 anos após o TCTH ( $\pm 2,05$  anos, min.: 0,24; max.: 7).

#### 4.1 Índices radiomorfométricos

##### i) Relação maxilomandibular

Houve diferença estatisticamente significativa na extensão súpero-inferior do ramo mandibular ( $p=0,0032$ ; caso: 40,92mm; controle 46,75mm). A comparação na extensão súpero-inferior do ramo mandibular somente entre os indivíduos abaixo de 12 anos de idade não apresentou diferença significativa ( $p=0,1304$ ; caso: 40,92mm; controle 46,75mm).

Quando comparados somente os indivíduos acima de 12 anos de idade, houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,01789$ ; caso: 44,75mm; controle: 51,95mm). A tabela 4 apresenta as comparações das médias da extensão súpero-inferior entre os grupos estudados, abaixo e acima de 12 anos. A tabela 5 apresenta as comparações entre as médias das medidas maxilomandibulares dos grupos caso e controle. Os dados integrais encontram-se no anexo 4.

**Tabela 4: Extensão súpero-inferior do ramo mandibular.**

GRUPO	CASO (mm)			CONTROLE (mm)			P
	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÉDIA	MEDIANA	DP	
<12 ANOS	32,90	32,24	4,84	39,46	43,55	5,20	<b>0,1304</b>
>12 ANOS	43,46	43,96	7,17	48,57	49,70	8,68	<b>0,0178*</b>
<b>TOTAL</b>	40,92	41,73	8,05	46,75	48,03	8,77	<b>0,0032*</b>

DP: desvio-padrão. \*  $p < 0,05$ .

**Tabela 5: Médias das medidas maxilomandibulares.**

	<b>MEDIDA</b>	<b>CASO</b>	<b>CONTROLE</b>	<b>P</b>
1	<b>A-B</b>	48,10mm	48,29mm	0,68
2	<b>B-C</b>	50,09mm	50,03mm	0,67
3	<b>H-G</b>	40,32mm	45,98mm	<b>0,004*</b>
4	<b>D-E</b>	40,53mm	46,51mm	<b>0,002*</b>
5	<b>G-F</b>	81,74mm	81,92mm	0,93
6	<b>E-F</b>	81,41mm	81,36mm	0,94
7	<b>F-I</b>	1,25mm	1,43mm	0,57
8	<b>HGF</b>	110,00°	110,12°	0,55
9	<b>DEF</b>	109,48°	110,56°	0,65

DP: desvio-padrão. \*  $p < 0,05$ .

### **ii) Proporções anatômicas da mandíbula**

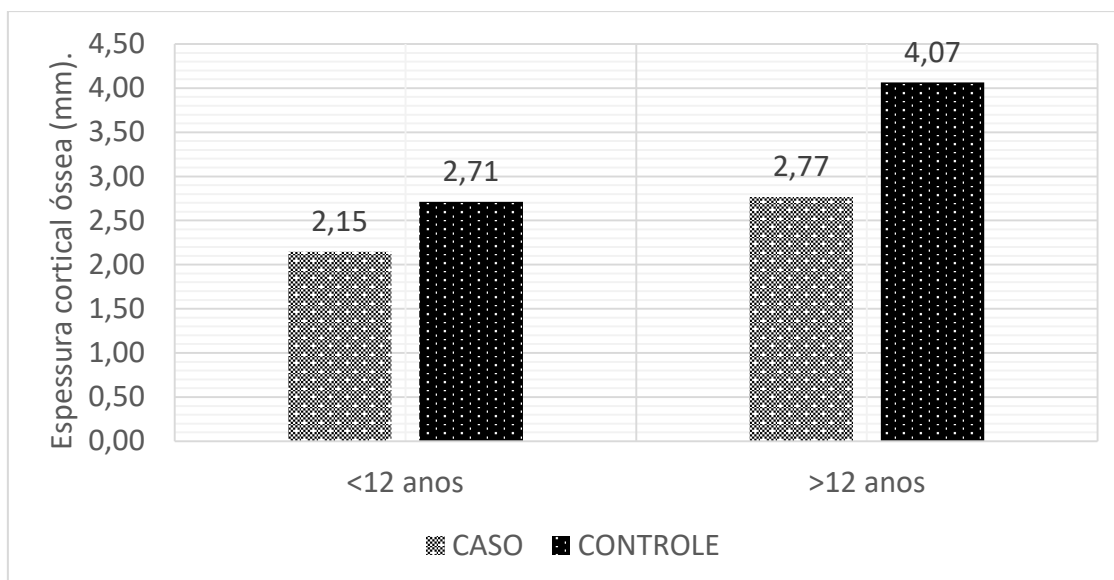
Não houve diferença estatisticamente significativa das medidas avaliadas ( $p_A=0,82$ ;  $p_B=0,74$ ;  $p_C=0,51$ ;  $p_D=0,78$ ). Os dados integrais encontram-se no anexo 5.

### **iii) Densidade óssea relativa**

#### **a) Avaliação quantitativa**

Houve diferenças estatisticamente significantes quando comparados os grupos caso e controle ( $p=0,00074$ ). Na comparação entre os indivíduos com idades abaixo de 12 anos, houve diferenças estatisticamente significantes ( $p=0,02126$ ), assim como na comparação dos indivíduos acima de 12 anos ( $p=0,00664$ ). O gráfico 1 apresenta as médias da espessura separadas por grupos etários. Os dados integrais encontram-se no anexo 6.

**Gráfico 1: Espessura cortical óssea mandibular inferior.**



**b) Avaliação qualitativa**

O grau de concordância entre os avaliadores foi de 72%, sendo necessária uma terceira avaliação em apenas 7 casos (3 casos e 4 controles).

Houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos estudados ( $p=0,01499$ ). Quando comparados somente os indivíduos abaixo de 12 anos, não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,1104$ ). Na comparação entre os indivíduos acima de 12 anos houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,0001$ ). A tabela 6 apresenta a distribuição das classificações de erosão óssea e os dados integrais encontram-se no anexo 7.

**Tabela 6: Distribuição das classificações de erosão óssea.**

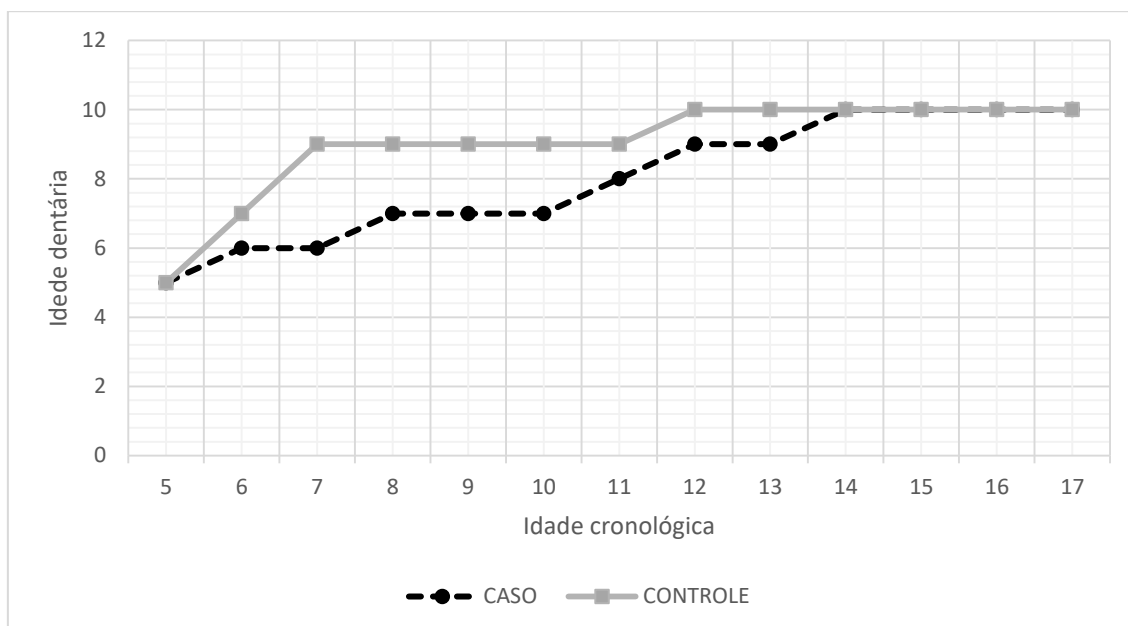
GRUPO	CASO (mm)			CONTROLE (mm)			P
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 1	Grau 2	Grau 3	
<12 ANOS	20	20	0	16	29	3	<b>0,1104</b>
>12 ANOS	26	34	0	40	10	2	<b>0,0001*</b>
<b>TOTAL</b>	46	54	0	56	39	5	<b>0,01499*</b>

\*  $p<0,05$ .

## 4.2 Cronologia dentária

Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos ( $p=0,3686$ ). O gráfico 2 apresenta a correlação entre idade cronológica e a idade dentária, segundo os estágios de maturação dentária de Nolla (1960).

**Gráfico 2: Correlação entre a idade cronológica e a idade dentária.**





## 5. Discussão

O crescimento e o desenvolvimento craniofacial foram avaliados comparativamente em pacientes pediátricos transplantados de células-tronco hematopoiéticas com idade média de 10 anos de idade ( $\pm 4,72$  anos, min.: 6; max.: 14), em relação a um grupo controle pareado por sexo e idade. Até o presente, poucos estudos investigaram as alterações craniofaciais tardias nesse grupo de pacientes utilizando índices radiomorfométricos.

Observou-se menor crescimento súpero-inferior do ramo mandibular na comparação entre os grupos caso e controle, com diferenças estatisticamente significantes ( $p=0,0032$ ). Esses resultados estão de acordo com estudos anteriores que descreveram menor crescimento vertical em radiografias laterais de crânio de pacientes pediátricos submetidos ao TCTH aos 12 anos de idade (Vesterbacka *et al.*, 2012).

As alterações qualitativas e quantitativas da avaliação da densidade óssea relativa revelaram diferenças estatisticamente significantes entre o grupo caso e o grupo controle. Esses resultados estão de acordo com Choi *et al.* (2017) e Vitanza *et al.* (2015), que descreveram redução da densidade mineral óssea por até 6 anos após o TCTH pediátrico, e maior risco de não atingir o pico de massa óssea durante a adolescência.

Destacamos aqui a observação de graus de erosão óssea em indivíduos controle, inferindo que os pacientes do grupo caso têm o seu crescimento e desenvolvimento esquelético acompanhados desde o momento de seu diagnóstico oncológico, diferentemente dos indivíduos controle. Inferimos que esta discrepância seja decorrente do não acompanhamento médico adequado de pacientes considerados saudáveis e salientamos a necessidade de políticas de saúde que também foquem no atendimento pediátrico geral, uma vez que doenças ósseas da infância poderão comprometer a saúde do adulto.

A presença de déficit estatural observada no grupo caso pode estar relacionada ao menor crescimento vertical da face. Al-Jewair *et al.* (2018) descreveram correlação positiva entre o crescimento estatural e crescimento do ramo mandibular, enquanto Cozza *et al.* (2005) e Yavuz *et al.* (2004) descrevem

correlação positiva entre o estirão de crescimento somático e o crescimento tridimensional dos terços médio e inferior da face.

Embora não tenham sido observadas diferenças estatisticamente significantes na comparação da cronologia de erupção dentária, os pacientes do grupo caso apresentaram atraso na maturação das raízes dentárias em relação aos seus pares. Vesterbacka et al. (2012) correlacionaram o menor crescimento das raízes dentárias ao déficit de crescimento vertical da face. Podemos inferir que o atraso na maturação dentária, observado no grupo caso, pode ter sido fator colaborador para o menor crescimento súpero-inferior do ramo mandibular.

O uso de índices radiomorfométricos para fins de *screening* de malformações craniofaciais e baixa densidade mineral óssea são bem estabelecidos na literatura em razão de baixo custo e alta sensibilidade (Mansour, AlGhamdi et al. 2013, Bajoria, MI et al. 2015, Carmo and Medeiros 2017). O emprego dessa técnica para acompanhamento tardio dos pacientes pediátricos transplantados de células-tronco hematopoiéticas pode auxiliar no diagnóstico precoce. É relevante salientar que a atenção multidisciplinar à saúde, como o uso de radiografias panorâmicas dentárias e o treinamento de cirurgiões-dentistas para atuar conjuntamente com as equipes médicas, pode ser auxiliar no diagnóstico precoce da osteopenia e osteoporose, permitindo ações preventivas.

Alterações craniofaciais são associadas a maior risco de apneia do sono, distúrbios respiratórios e desenvolvimento neurológico deficitário (Pacheco *et al.*, 2015; Akhter *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2018). A interpretação dos nossos resultados permite inferir que o déficit vertical da face observado em nossos resultados, pode ser um fator colaborador para o desenvolvimento de doenças respiratórias na vida adulta, sendo necessários mais estudos com esta população.

Alterações dentárias são mais prevalentes em pacientes transplantados antes dos cinco anos de idade (Fraschino *et al.*, 2014). Esses pacientes apresentam maior risco de desenvolver doença periodontal agressiva e perda dentária precoce (Osiak *et al.*, 2018). Juntamente com o aumento da sobrevivência dos pacientes pediátricos transplantados de medula, ocorre o aumento da demanda por tratamentos odontológicos comuns aos pacientes adultos, como

os tratamentos periodontais, tratamentos ortodônticos e a reabilitação estética e funcional por meio de implantes metálicos.

É importante salientar a importância do acompanhamento odontológico para os pacientes pediátricos transplantados de células-tronco hematopoiéticas, mesmo tardiamente após o transplante. Effinger et al. (2014) identificaram doença periodontal nestes pacientes, com maior incidência de focos infecciosos, episódios de bacteremia e risco de sepse. No serviço de odontologia do ITACI, os pacientes recebem acompanhamento odontológico até a idade adulta (Fracino *et al.*, 2018).

Entre as limitações do presente estudo, consideramos que a principal foi a impossibilidade de estudar separadamente os diferentes protocolos quimioterápicos mieloablativos e radioterápicos. Uma das principais razões é a necessidade de individualização dos protocolos quimioterápicos, a fim de minimizar os efeitos indesejados, inviabilizando comparações entre os diversos protocolos de tratamento. Entretanto, esta limitação não invalida os resultados apresentados, uma vez que não foram observadas diferenças entre a prevalência de anomalias dentárias e os diferentes protocolos quimio-radioterápicos mieloablativos (Fracino *et al.*, 2018).

A ausência de diferenças estatisticamente significantes na avaliação das proporções mandibulares destaca a necessidade de mais estudos longitudinais e coortes prospectivas, cujos resultados poderão apresentar informações mais precisas sobre o crescimento e desenvolvimento craniofacial nos pacientes pediátricos transplantados de células-tronco hematopoiéticas. Salientamos a necessidade de elaborar protocolos de tratamento odontológico específicos para o acompanhamento e ações odontológicas preventivas nos pacientes pediátricos transplantados de células-tronco hematopoiéticas, (De Medeiros *et al.*, 2018).

No presente estudo, a análise comparativa do crescimento e desenvolvimento craniofacial apresentou diferenças estatisticamente significantes no grupo de pacientes acima de 12 anos de idade. Esses resultados permitem sugerir que os efeitos indesejados do TCTH incluem alterações esqueléticas craniofaciais tardias. Entretanto, mais estudos de longo prazo são necessários para estudar essas variáveis.



## **6. Conclusões**

- Em comparação ao grupo controle, os pacientes pediátricos submetidos ao TCTH apresentaram alterações esqueléticas tardias decorrentes de comprometimento do crescimento e desenvolvimento craniofacial.
- Foram observadas diferenças estatisticamente significantes no crescimento súpero-inferior do ramo mandibular, que se manteve nos indivíduos acima de 12 anos de idade.
- Foram observadas diferenças estatisticamente significantes, qualitativas e quantitativas, na densidade óssea relativa, que se manteve nos indivíduos acima de 12 anos de idade.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### PAIS OU RESPONSÁVEIS

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Vicente Odone

---

Convidamos o (a) \_\_\_\_\_, responsável \_\_\_\_\_ a participar como voluntário (a) para participar do estudo: **Estudo do crescimento e desenvolvimento craniofaciais em pacientes pediátricos transplantados de células-tronco hematopoiéticas. Justificativa:** Estudar as alterações faciais em indivíduos transplantados de medula óssea durante a infância.

**Riscos e benefícios:** Este procedimento representa pouco ou nenhum risco aos voluntários. Os benefícios para o paciente estão relacionados à identificação precoce de possíveis doenças dentárias por meio de acompanhamento radiográfico.

**Custos para o paciente:** Não será repassado nenhum custo referente à realização das imagens radiográficas. Não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

**Garantia de esclarecimento e liberdade de não participação:** Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

**Direito de confidencialidade:** As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Todos os materiais e dados coletados serão utilizados somente para esta pesquisa.



**Garantia de acesso:** Você pode perguntar sobre esta pesquisa em qualquer etapa do estudo. Neste caso você deve contatar o Dr. Alexandre Frascino ou o Prof. Dr. Marcelo Fava nos endereços:

- INSTITUTO DA CRIANÇA
  - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 05403-000.
- INSTITUTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER INFANTIL
  - Rua Galeno de Almeida, 148 - Pinheiros, São Paulo - SP, 05410-030.
- Outras formas de contato:
  - Telefone: 11 99425 8561
  - E-mail: [alexandre.frascino@usp.br](mailto:alexandre.frascino@usp.br)
- Fui suficientemente informado a respeito do estudo:  
SIM  NÃO
- Eu discuti as informações acima com os pesquisadores sobre a minha decisão em participar nesse estudo:  
SIM  NÃO
- Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias.  
SIM  NÃO
- Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Assinatura do pai ou responsável legal

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

## TERMO DE ASSENTIMENTO PARTICIPANTES ACIMA DE 12 ANOS

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Vicente Odone

---

Convidamos o(a) JOVEM \_\_\_\_\_  
a participar VOLUNTARIAMENTE do estudo: **Estudo do crescimento e desenvolvimento craniofaciais em pacientes pediátricos transplantados de células-tronco hematopoiéticas**

### 1. Por que estamos conversando com você?

Gostaríamos de explicar a você sobre um estudo que estamos realizando. O seu médico, seu pai, sua mãe e/ou a pessoa que cuida de você considera sua participação neste estudo importante e concordou com sua participação nele, para entender melhor as alterações faciais em indivíduos transplantados de medula óssea durante a infância. Antes de você começar a participar do estudo, é importante que você leia e entenda por que este estudo está sendo feito e quais os procedimentos dele.

### 2. Por que estamos realizando este estudo?

Estamos fazendo este estudo para podermos saber se você e outras crianças e adolescentes da mesma idade, que foram transplantadas de medula óssea podem ter alterações no crescimento dos ossos da face. Com essa informação, poderemos planejar melhor tratamentos dentários e prevenir futuras complicações bucais.

### 3. O que acontecerá neste estudo?

Antes de iniciar a sua participação, a equipe do estudo irá explicar todos os detalhes a você. Você poderá fazer perguntas para ver se você entendeu tudo. Se você concordar em participar do estudo iremos realizar 1 (uma) radiografia panorâmica da sua face.

### 4. Eu tenho que participar?

O médico pesquisador conversou com seus pais sobre este estudo e eles consideraram que pode você colaborar. Caso aconteça qualquer coisa durante o estudo, fale com o médico pesquisador e/ou seus pais. Eles irão avaliar e decidir se o melhor é que você continue fornecendo seus dados para o estudo ou não e até mesmo se o estudo parar mais cedo por qualquer motivo.



### **5. Sentirei dor ou incômodo ao participar do estudo?**

Este procedimento é totalmente indolor e representa pouco ou nenhum risco para a sua saúde. Você não terá NENHUM custo ao participar deste estudo.

### **6. Quem saberá que eu estou participando do estudo?**

Apenas as pessoas que trabalham no estudo saberão que você está participando dele. Todas as crianças/ adolescentes no estudo terão um número especial para identificação. Seu nome não será usado nas informações enviadas para fora do centro de pesquisa.

### **7. Alguém mais verificou se o estudo está adequado para ser realizado?**

Antes de começar o estudo, um grupo de pessoas (grupo chamado “Comitê de Ética em Pesquisa”) se reuniu para discutir o estudo e garantir que ele é seguro.

### **8. E se eu tiver mais dúvidas?**

Você pode fazer perguntas a qualquer momento. Você pode perguntar agora ou depois. Você pode conversar com seus pais, com o médico do estudo ou com a enfermeira do estudo. Abaixo estão as formas de contato com os pesquisadores:

- INSTITUTO DA CRIANÇA
  - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 05403-000.
- INSTITUTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER INFANTIL
  - Rua Galeno de Almeida, 148 - Pinheiros, São Paulo - SP, 05410-030.
- Outras formas de contato:
  - Telefone: 11 99425 8561
  - E-mail: [alexandre.frascino@usp.br](mailto:alexandre.frascino@usp.br)

Se você tiver alguma pergunta sobre a ética da pesquisa, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-7585; 2661-1548; 2661-1549, de segunda a sexta feira das 7:00h as 16:00h. E-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).

### 9. Por quanto tempo eu vou participar?

O tempo da sua participação no estudo será apenas para a permissão para obtermos a imagem radiográfica de sua boca e face.

**Obrigado por ouvir esta explicação e este documento você vai levar para casa.**

**Se você entendeu a explicação do médico sobre o estudo, você pode escrever seu nome abaixo:**

Seu nome \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

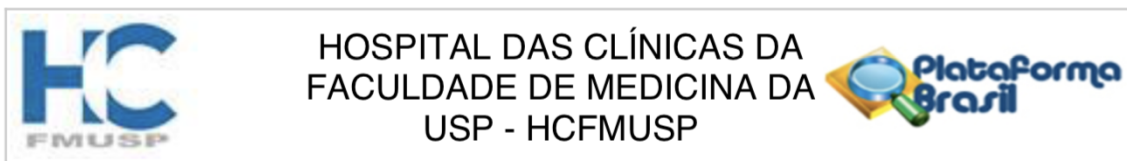
Assinatura \_\_\_\_\_

O pesquisador precisa assinar abaixo:

**Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação neste estudo.**

Nome em letra de forma \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação radiográfica das alterações dento-faciais tardias em pacientes pediátricos submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

**Pesquisador:** MARCELO FAVA DE MORAES

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 42841715.2.0000.0068

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.034.483

**Data da Relatoria:** 22/04/2015

#### **Apresentação do Projeto:**

Estudo prospectivo envolvendo 60 crianças tratadas com transplante de células tronco hematopoiéticas de 0 a 10 anos de idade e 60 crianças para grupo controle pareadas por sexo e idade. Será feita uma análise radiográfica em 5 tempos do tratamento avaliando parâmetros da morfologia óssea e dentária, além de algumas mensurações. Será realizado um questionários de qualidade de vida durante a última avaliação.

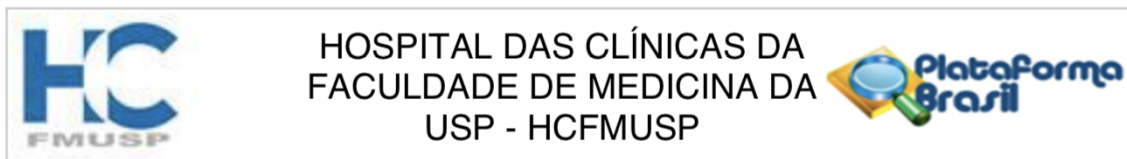
#### **Objetivo da Pesquisa:**

Os objetivos deste estudo são: (1) Estudar as alterações tardias decorrentes das alterações de desenvolvimento ósseo e dentário de pacientes submetidos ao TMO durante a infância; (2) comparar o grau das complicações tardias do desenvolvimento ósseo e dentário de pacientes submetidos ao TMO durante a infância com indivíduos-controle, pareados por idade e sexo; e (3) estabelecer as diretrizes para a composição de um protocolo de atendimento odontológico para pacientes submetidos ao TMO durante a infância que proporcione o tratamento adequado e a prevenção de possíveis complicações ósseas e dentárias tardias.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos são mínimos uma vez que serão realizadas 5 radiografias que apresenta baixa radiação ionizante. O paciente terá o benefício de ser acompanhado com relação às alterações avaliadas e

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.034.483

será proposto tratamento adequado caso haja necessidade.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto pertinente, interessante e não apresenta pendências éticas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O termos foram adequados conforme solicitação anterior.

**Recomendações:**

Recomenda-se aprovação.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto apresenta-se sem pendências ou inadequações.

**Situação do Parecer:**

**Aprovado**

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 24 de Abril de 2015

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## ANEXO 4

## Relação maxilomandibular.

GRUPO	IDADE (ANOS)	SEXO	RPF-ANS (mm)	ANS-LPF (mm)	LRH (mm)	RRH (mm)	LCL (mm)	RCL (mm)	IP-GO (mm)	LGA (°)	RGA (°)
CASO	5	F	41,20	35,26	29,89	29,72	65,40	57,17	1,38	111	111
CASO	5	F	37,31	37,46	31,49	31,54	59,61	61,05	0,40	111	111
CASO	8	F	45,80	46,74	32,77	33,15	76,41	71,19	1,62	107	112
CASO	10	F	43,41	45,76	25,28	26,73	69,41	64,55	0,85	111	112
CASO	10	F	48,90	51,74	36,19	37,94	78,20	74,87	0,39	106	109
CASO	12	F	43,12	42,57	39,37	40,69	77,69	76,83	0,88	116	115
CASO	14	F	43,56	44,29	41,73	41,90	80,20	77,45	1,32	98	97
CASO	17	F	53,07	53,89	50,98	51,07	90,79	93,64	1,19	108	113
CASO	19	F	49,61	65,99	48,53	48,62	90,86	78,54	1,67	108	102
CASO	4	M	53,59	51,93	32,81	31,49	82,79	84,90	1,64	112	104
CASO	8	M	45,07	46,71	40,77	38,70	71,38	68,68	0,80	112	111
CASO	8	M	47,10	42,91	37,81	38,06	74,98	75,35	3,99	115	112
CASO	8	M	40,88	43,39	42,51	44,93	65,60	64,57	0,70	112	108
CASO	11	M	62,69	59,18	43,83	46,42	93,81	98,98	1,42	111	114
CASO	12	M	61,76	57,09	46,82	44,95	88,81	95,91	0,50	110	112
CASO	12	M	59,22	56,07	49,65	52,93	91,70	101,65	0,80	103	99
CASO	12	M	48,36	52,13	42,55	45,15	72,45	74,68	3,61	109	107
CASO	12	M	51,39	53,23	26,89	28,96	86,78	82,29	1,64	113	108
CASO	14	M	46,37	50,06	48,11	50,27	88,62	78,60	0,53	113	106
CASO	15	M	45,57	48,71	49,57	49,23	85,36	80,76	0,20	113	109
CASO	16	M	62,76	54,54	42,76	48,23	89,01	92,14	0,39	115	113
CASO	17	M	49,17	55,45	38,92	41,01	93,60	75,85	3,07	113	119
CASO	17	M	58,11	58,25	44,42	52,21	96,52	101,39	0,47	110	110

## ANEXO 4

<b>GRUPO</b>	<b>IDADE (ANOS)</b>	<b>SEXO</b>	<b>RPF-ANS (mm)</b>	<b>ANS-LPF (mm)</b>	<b>LRH (mm)</b>	<b>RRH (mm)</b>	<b>LCL (mm)</b>	<b>RCL (mm)</b>	<b>IP-GO (mm)</b>	<b>LGA (°)</b>	<b>RGA (°)</b>
<b>CASO</b>	18	M	43,59	49,66	31,30	31,32	81,59	73,70	0,67	108	115
<b>CASO</b>	22	M	45,81	49,31	52,96	52,99	92,02	80,40	1,42	105	108
<b>CONTROLE</b>	5	F	35,40	34,70	35,30	36,30	66,40	66,20	0,20	112	120
<b>CONTROLE</b>	6	F	36,59	41,80	23,25	23,66	80,06	67,73	0,34	111	110
<b>CONTROLE</b>	8	F	42,11	44,30	44,06	43,13	75,61	71,72	1,30	108	111
<b>CONTROLE</b>	10	F	41,21	40,42	50,61	49,69	73,57	70,71	0,92	112	119
<b>CONTROLE</b>	10	F	48,20	48,71	43,97	44,66	80,37	79,71	1,40	115	112
<b>CONTROLE</b>	14	F	52,74	49,93	55,25	56,30	76,06	72,31	4,63	112	109
<b>CONTROLE</b>	18	F	53,98	54,17	48,03	49,85	85,67	88,10	1,38	109	108
<b>CONTROLE</b>	19	F	54,02	67,83	54,14	54,25	98,83	76,03	0,68	111	112
<b>CONTROLE</b>	20	F	49,29	48,74	46,26	47,67	80,90	74,69	1,13	109	111
<b>CONTROLE</b>	4	M	57,26	61,04	40,87	39,07	80,73	80,82	1,39	117	119
<b>CONTROLE</b>	8	M	43,50	38,55	33,76	33,42	63,99	70,52	0,91	123	122
<b>CONTROLE</b>	8	M	40,90	41,73	45,44	49,73	75,23	72,03	0,19	110	108
<b>CONTROLE</b>	8	M	42,54	47,84	39,13	43,25	77,01	72,31	3,45	122	120
<b>CONTROLE</b>	9	M	42,24	39,85	33,74	34,56	66,03	67,30	0,06	122	124
<b>CONTROLE</b>	10	M	47,88	54,04	47,21	48,83	78,53	73,45	0,92	111	108
<b>CONTROLE</b>	11	M	45,33	49,39	48,41	49,80	80,99	78,87	1,36	107	109
<b>CONTROLE</b>	12	M	44,93	49,29	48,93	51,59	77,96	77,28	1,66	104	101
<b>CONTROLE</b>	12	M	45,89	51,77	39,21	36,40	81,44	81,81	3,06	111	112
<b>CONTROLE</b>	13	M	48,64	52,18	55,62	53,56	85,29	82,08	2,27	104	106
<b>CONTROLE</b>	14	M	43,79	47,81	52,40	58,47	92,44	83,25	0,97	101	101
<b>CONTROLE</b>	15	M	48,53	49,99	50,77	51,61	86,63	85,12	0,25	104	105
<b>CONTROLE</b>	17	M	54,71	58,13	51,74	55,38	96,83	92,47	1,49	95	95
<b>CONTROLE</b>	17	M	58,45	58,78	54,87	61,70	96,87	89,90	1,56	113	112

## ANEXO 4

GRUPO	IDADE (ANOS)	SEXO	RPF-ANS (mm)	ANS-LPF (mm)	LRH (mm)	RRH (mm)	LCL (mm)	RCL (mm)	IP-GO (mm)	LGA (°)	RGA (°)
CONTROLE	18	M	65,20	61,75	55,63	59,28	95,14	91,10	0,51	109	107
CONTROLE	22	M	63,90	58,00	50,99	55,59	95,36	93,37	3,79	101	103

Legenda: M: indivíduos do sexo masculino. F: indivíduos do sexo feminino. RFP-ANS: extensão anteroposterior da maxila à direita (*right pterygomaxillary fossa, anterior nasal spine*). ANS-LFP: extensão anteroposterior da maxila à esquerda (*anterior nasal spine, left pterygomaxillary fossa*). LRH: extensão súpero-inferior do ramo mandibular esquerdo (*left ramus height*). RRH: extensão súpero-inferior do ramo mandibular direito (*right ramus height*). LCL: extensão anteroposterior do corpo mandibular à esquerda (*left corpus length*). RCL: extensão anteroposterior do corpo mandibular à direita (*right corpus length*). IP-Go: extensão do rebordo alveolar inferior (*inter-incisival point, gonial point*). LGA: ângulo mandibular esquerdo (*left gonial angle*). RGA: ângulo mandibular direito (*right gonial angle*).

## Proporções anatômicas da mandíbula

GRUPO	IDADE	SEXO	A	B	C	D
CASO	5	F	26,968	34,063	21,440	25,285
CASO	5	F	24,978	32,886	22,806	24,861
CASO	8	F	64,04	72,35	49,32	61,01
CASO	10	F	22,811	21,896	16,086	17,238
CASO	10	F	29,61	27,30	16,42	20,19
CASO	12	F	33,67	37,80	27,07	27,20
CASO	14	F	38,431	38,322	27,689	32,915
CASO	17	F	37,211	29,547	24,160	34,894
CASO	19	F	39,63	39,63	27,08	29,45
CASO	4	M	55,82	69,39	41,01	48,05
CASO	8	M	32,911	28,672	22,445	28,980
CASO	8	M	33,67	32,67	22,21	29,05
CASO	8	M	34,472	34,034	23,182	29,797
CASO	11	M	34,902	37,356	23,566	29,280
CASO	12	M	39,097	34,572	23,881	32,013
CASO	12	M	40,489	41,835	29,889	30,562
CASO	12	M	37,449	33,342	17,969	26,401
CASO	12	M	22,825	24,969	15,622	19,079
CASO	14	M	31,098	36,569	28,264	30,473
CASO	15	M	35,137	40,737	30,000	35,875
CASO	16	M	39,925	40,708	27,098	33,394
CASO	17	M	33,881	35,320	25,723	34,336
CASO	17	M	40,924	38,713	30,003	34,310
CASO	18	M	24,252	24,041	17,250	21,901
CASO	22	M	44,315	37,341	27,562	32,636
CONTROLE	5	F	29,704	29,541	17,998	19,838
CONTROLE	6	F	53,451	19,499	13,069	15,875
CONTROLE	8	F	29,361	36,110	24,867	28,674
CONTROLE	10	F	32,254	35,596	23,455	25,138
CONTROLE	10	F	29,591	33,086	24,203	24,485
CONTROLE	14	F	33,632	45,803	31,848	34,990
CONTROLE	18	F	34,638	36,882	28,073	32,296
CONTROLE	19	F	34,921	31,283	26,247	32,296
CONTROLE	20	F	35,163	32,047	29,111	30,307
CONTROLE	4	M	30,498	29,236	19,743	25,989
CONTROLE	8	M	61,062	74,621	49,168	54,942
CONTROLE	8	M	31,188	31,146	19,280	26,314
CONTROLE	8	M	31,476	30,923	23,042	29,921
CONTROLE	9	M	56,328	70,171	40,753	51,574
CONTROLE	10	M	31,448	39,630	25,411	26,697



<b>GRUPO</b>	<b>IDADE</b>	<b>SEXO</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>CONTROLE</b>	11	M	34,405	41,466	28,260	33,582
<b>CONTROLE</b>	12	M	36,155	37,767	23,099	25,237
<b>CONTROLE</b>	12	M	38,121	35,160	20,988	31,202
<b>CONTROLE</b>	13	M	34,863	29,489	26,283	31,805
<b>CONTROLE</b>	14	M	24,862	34,908	32,898	33,739
<b>CONTROLE</b>	15	M	38,647	43,480	25,833	29,794
<b>CONTROLE</b>	17	M	43,081	37,890	32,827	36,593
<b>CONTROLE</b>	17	M	31,466	42,618	28,320	33,970
<b>CONTROLE</b>	18	M	38,322	37,951	28,930	35,366
<b>CONTROLE</b>	22	M	40,35	36,74	28,77	35,55

Legenda: RA: extensão anteroposterior do ramo mandibular, medida na altura da incisura mandibular. Cretro: altura do processo alveolar da mandíbula, medida posteriormente ao último dente molar inferior direito. Cmol: altura do processo alveolar da mandíbula, medida entre o primeiro e o segundo molar inferior direito. Ccan: altura do processo alveolar, medida na altura do dente canino inferior direito.

**Densidade óssea relativa – avaliação quantitativa**

<b>GRUPO</b>	<b>IDADE</b>	<b>SEXO</b>	<b>AV1R</b>	<b>AV1L</b>	<b>AV2R</b>	<b>AV2L</b>	<b>MED</b>	<b>DIF.IO.</b>
<b>CASO</b>	5	F	1,698	1,684	1,638	1,622	1,661	3,321
<b>CASO</b>	5	F	1,096	1,017	1,044	1,095	1,063	2,126
<b>CASO</b>	8	F	1,868	1,680	1,872	1,815	1,809	3,618
<b>CASO</b>	10	F	1,768	1,613	1,785	1,641	1,702	3,404
<b>CASO</b>	10	F	1,051	1,004	1,054	1,006	1,029	2,058
<b>CASO</b>	12	F	1,216	1,347	1,257	1,355	1,294	2,588
<b>CASO</b>	14	F	1,426	1,660	1,530	1,535	1,538	3,076
<b>CASO</b>	17	F	2,077	2,054	2,211	2,250	2,148	4,296
<b>CASO</b>	19	F	3,479	3,388	3,510	3,353	3,433	6,865
<b>CASO</b>	4	M	2,054	2,071	2,094	2,042	2,065	4,131
<b>CASO</b>	8	M	2,007	2,057	2,068	2,001	2,033	4,067
<b>CASO</b>	8	M	2,282	2,290	2,213	2,330	2,279	4,558
<b>CASO</b>	8	M	3,002	3,061	3,010	3,000	3,018	6,037
<b>CASO</b>	11	M	3,222	3,379	3,343	3,234	3,295	6,589
<b>CASO</b>	12	M	2,937	2,795	2,830	2,843	2,851	5,703
<b>CASO</b>	12	M	2,947	2,832	2,782	2,973	2,884	5,767
<b>CASO</b>	12	M	3,111	3,043	3,031	3,098	3,071	6,142
<b>CASO</b>	12	M	2,590	2,685	2,637	2,519	2,608	5,216
<b>CASO</b>	14	M	2,900	2,987	3,028	3,082	2,999	5,999
<b>CASO</b>	15	M	2,556	2,669	2,589	2,607	2,605	5,211
<b>CASO</b>	16	M	2,914	2,737	2,801	2,737	2,797	5,595
<b>CASO</b>	17	M	2,232	2,283	2,104	2,156	2,194	4,388
<b>CASO</b>	17	M	3,550	3,608	3,416	3,420	3,499	6,997
<b>CASO</b>	18	M	3,809	3,188	3,708	3,251	3,489	6,978

## ANEXO 6

<b>GRUPO</b>	<b>IDADE</b>	<b>SEXO</b>	<b>AV1R</b>	<b>AV1L</b>	<b>AV2R</b>	<b>AV2L</b>	<b>MED</b>	<b>DIF.IO.</b>
<b>CASO</b>	22	M	3,040	3,140	3,164	3,180	3,131	6,262
<b>CONTROLE</b>	5	F	2,204	2,191	2,147	2,045	2,147	4,294
<b>CONTROLE</b>	6	F	1,480	1,300	1,498	1,323	1,400	2,801
<b>CONTROLE</b>	8	F	2,937	2,653	2,973	2,670	2,808	5,617
<b>CONTROLE</b>	10	F	3,293	3,233	3,305	3,358	3,297	6,595
<b>CONTROLE</b>	10	F	3,005	2,821	2,844	2,990	2,915	5,830
<b>CONTROLE</b>	14	F	5,008	5,033	5,160	5,177	5,095	10,189
<b>CONTROLE</b>	18	F	4,552	4,547	4,626	4,598	4,581	9,162
<b>CONTROLE</b>	19	F	5,538	5,273	5,590	5,224	5,406	10,813
<b>CONTROLE</b>	20	F	3,055	3,321	3,037	3,308	3,180	6,361
<b>CONTROLE</b>	4	M	2,872	2,898	2,985	2,805	2,890	5,780
<b>CONTROLE</b>	8	M	2,530	2,473	2,458	2,402	2,466	4,932
<b>CONTROLE</b>	8	M	3,164	2,506	3,157	2,507	2,834	5,667
<b>CONTROLE</b>	8	M	2,149	2,309	2,173	2,293	2,231	4,462
<b>CONTROLE</b>	9	M	2,596	2,600	2,637	2,552	2,596	5,193
<b>CONTROLE</b>	10	M	3,173	2,847	3,184	2,838	3,011	6,021
<b>CONTROLE</b>	11	M	3,417	3,376	3,402	3,374	3,392	6,785
<b>CONTROLE</b>	12	M	3,957	3,153	3,868	3,109	3,522	7,044
<b>CONTROLE</b>	12	M	2,247	2,650	2,257	2,630	2,446	4,892
<b>CONTROLE</b>	13	M	4,431	4,505	4,478	4,485	4,475	8,950
<b>CONTROLE</b>	14	M	2,559	2,679	2,584	2,722	2,636	5,272
<b>CONTROLE</b>	15	M	3,700	3,583	3,632	3,518	3,608	7,217
<b>CONTROLE</b>	17	M	3,691	3,391	3,611	3,390	3,521	7,042
<b>CONTROLE</b>	17	M	3,919	3,718	3,827	3,810	3,819	7,637

## ANEXO 6

<b>GRUPO</b>	<b>IDADE</b>	<b>SEXO</b>	<b>AV1R</b>	<b>AV1L</b>	<b>AV2R</b>	<b>AV2L</b>	<b>MED</b>	<b>DIF.IO.</b>
<b>CONTROLE</b>	18	M	4,702	5,067	4,690	4,925	4,846	9,692
<b>CONTROLE</b>	22	M	3,507	3,611	3,448	3,661	3,557	7,114

Legenda: AV1R: mensuração obtida pelo avaliador 1, ao lado direito. AV1L: mensuração obtida pelo avaliador 1, ao lado esquerdo. AV2R: mensuração obtida pelo avaliador 2, ao lado direito. AV2L: mensuração obtida pelo avaliador 2, ao lado esquerdo. MED: média das avaliações. DIF.IO: diferença entre os observadores.

**Densidade óssea relativa – avaliação qualitativa**

GRUPO	IDADE	SEXO	AV1R	AV1L	AV2R	AV2L
CASO	5	F	2	2	2	2
CASO	5	F	2	1	1	1
CASO	8	F	1	1	1	1
CASO	10	F	2	2	1	2
CASO	10	F	2	2	1	1
CASO	12	F	1	2	1	1
CASO	14	F	2	2	2	2
CASO	17	F	1	1	2	2
CASO	19	F	1	1	1	1
CASO	4	M	2	1	2	2
CASO	8	M	1	2	1	1
CASO	8	M	1	1	1	1
CASO	8	M	2	2	1	1
CASO	11	M	2	2	2	2
CASO	12	M	2	2	2	2
CASO	12	M	2	2	2	2
CASO	12	M	1	2	2	1
CASO	12	M	2	2	1	1
CASO	14	M	2	1	2	1
CASO	15	M	2	2	2	2
CASO	16	M	2	1	2	1
CASO	17	M	1	1	1	1
CASO	17	M	2	2	2	2
CASO	18	M	2	2	2	1
CASO	22	M	1	1	1	1
CONTROLE	5	F	2	1	1	1
CONTROLE	6	F	2	2	2	2
CONTROLE	8	F	1	1	1	1
CONTROLE	10	F	1	2	1	1
CONTROLE	10	F	2	1	2	2
CONTROLE	14	F	1	1	1	1
CONTROLE	18	F	1	1	1	1
CONTROLE	19	F	1	1	1	1
CONTROLE	20	F	1	1	1	1
CONTROLE	4	M	2	2	1	2
CONTROLE	8	M	3	3	2	1
CONTROLE	8	M	2	2	2	2
CONTROLE	8	M	1	2	2	2
CONTROLE	9	M	2	3	2	2
CONTROLE	10	M	2	1	2	1

GRUPO	IDADE	SEXO	AV1R	AV1L	AV2R	AV2L
<b>CONTROLE</b>	11	M	2	2	2	2
<b>CONTROLE</b>	12	M	2	3	3	2
<b>CONTROLE</b>	12	M	1	1	1	1
<b>CONTROLE</b>	13	M	2	2	2	2
<b>CONTROLE</b>	14	M	1	1	1	1
<b>CONTROLE</b>	15	M	1	1	1	1
<b>CONTROLE</b>	17	M	1	1	1	1
<b>CONTROLE</b>	17	M	1	2	1	2
<b>CONTROLE</b>	18	M	2	2	1	1
<b>CONTROLE</b>	22	M	1	1	1	1

Legenda: AV1R: avaliação qualitativa da erosão óssea à direita, realizada pelo avaliador 1. AV1L: avaliação qualitativa da erosão óssea à esquerda, realizada pelo avaliador 1. AV2R: avaliação qualitativa da erosão óssea à direita, realizada pelo avaliador 2. AV2L: avaliação qualitativa da erosão óssea à esquerda, realizada pelo avaliador 2.

13/05/2019

E-mail de Universidade de São Paulo - FW: CLINICS - Decision on Manuscript ID CLINICS-2018-0929.R1



Alexandre Viana Monteiro Frascino &lt;alexandre.frascino@usp.br&gt;

---

**FW: CLINICS - Decision on Manuscript ID CLINICS-2018-0929.R1**

1 mensagem

---

**CLINICS Editorial Office** <onbehalf@manuscriptcentral.com>

13 de maio de 2019 15:49

Responder a: [clinics@hc.fm.usp.br](mailto:clinics@hc.fm.usp.br)Para: [alexandre.frascino@usp.br](mailto:alexandre.frascino@usp.br)

27-Feb-2019

Dear Dr. Frascino:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "MANDIBULAR RADIOMORPHOMETRIC ASSESSMENT OF BONE MINERAL DENSITY IN SURVIVORS OF PEDIATRIC HEMATOPOIETIC STEM-CELL TRANSPLANTATION" for publication in CLINICS.

As stated in our Instructions to Authors (<http://www.clinicsjournal.com>), please send the current version of your manuscript to the company American Journal Experts (AJE) for revision. We have been working with AJE for many years and are very satisfied with the quality of their work. Premium Editing is mandatory and you are entitled to a 20% discount. Please make sure you send all sections related to the manuscript for revision: title, running title, abstract, authors contributions, text, references, figures, tables, legends and supplemental material that you wish to publish. All manuscripts should use American English spelling.

Please correct the information below before sending your article for revision:

Page 10, legend: Change the number - Figure #4 to #3.

Website: <https://www.aje.com>

Discount code: CLINICS2019

If you have any doubts, please contact Flavia Jaszczak ([support@aje.com](mailto:support@aje.com)).

The final version and AJE certificate must be sent by e-mail to [clinics@hc.fm.usp.br](mailto:clinics@hc.fm.usp.br) as soon as possible so that we can proceed with the publication of your article.

Final version: After AJE revision, please review/accept modifications and answer all queries. The final version must not contain AJE corrections or notes.

Deadline: 20 calendar days

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editorial Board of CLINICS, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Edmund Baracat

Editor, CLINICS

<https://www.clinicsjournal.com>

# Mandibular radiomorphometric assessment of bone mineral density in survivors of pediatric hematopoietic stem-cell transplantation

Alexandre Viana Frascino<sup>id,1,\*</sup> Claudio Costa<sup>id,1</sup> Daniela Miranda Richarte de Andrade Salgado<sup>id,1</sup> Fabio Luiz Coracin<sup>id,1</sup> Marcelo Fava<sup>id,1</sup> Vicente Odone-Filho<sup>id,1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, SP, BR. <sup>1</sup> Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR. <sup>1</sup> Departamento de Saude, Faculdade de Odontologia, Universidade Nove de Julho, Sao Paulo, SP, BR. <sup>1</sup> Odontologia Pediatrica, Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Sao Jose dos Campos, SP, BR.

Frascino AV, Costa C, Salgado DMRA, Coracin FL, Fava M, Odone-Filho V. Mandibular radiomorphometric assessment of bone mineral density in survivors of pediatric hematopoietic stem-cell transplantation. *Clinics*. 2019;74:e929

\*Corresponding author. E-mail: alexandre.frascino@usp.br

**OBJECTIVE:** Hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) childhood survivors of hematologic malignancies are prone to develop late osteopenia and osteoporosis. The purpose of this retrospective study was to quantitatively and qualitatively assess bone mineral density (BMD) in HSCT childhood survivors and to compare the effectiveness of both qualitative and quantitative assessment methods.

**METHODS:** DESIGN BMD assessment using panoramic radiographs of childhood HSCT survivors aged 3.69-18.88 years using two radiomorphometric indexes. Case-control double-blinded comparison of panoramic radiographic images from childhood HSCT survivors and age- and sex-matched healthy controls. Quantitative assessment was performed by measuring the cortical bone width bilaterally at the mental foramen level. Qualitative assessment was performed using the mandibular cortical index bilaterally on all panoramic images.

**RESULTS:** Radiographs were taken 6.59-83.95 months after bone marrow transplantation [median  $\pm$  SD=25.92  $\pm$  24.9 months]. Fifty-two panoramic radiographic images were analyzed: 21 from HSCT survivors and 31 from healthy controls aged 3.69-25.1 years [mean  $\pm$  SD=11.89  $\pm$  5.28 years]. The mandibular cortical bone width was 17% smaller in childhood HSCT survivors than in healthy controls (case group: 2.420, control group: 3.307;  $p=0.00617$ ). Qualitative analysis revealed an increased frequency of severe mandibular cortical erosion in childhood HSCT survivors, although no significant difference was observed (case group: 1.540, control group: 1.490;  $p=0.32$ ). The interobserver agreement was 85% (Kappa index).

**CONCLUSIONS:** HSCT childhood survivors exhibit quantitative and qualitative mandibular bone impairments. Further studies are needed to establish an association between mandibular cortical bone impairment and osteoporosis.

**KEYWORDS:** Bone Marrow Transplantation; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Children; Osteoporosis; Radiomorphometric Assessment.

## INTRODUCTION

Hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) plays an important role in the curative management of hematologic high-risk pediatric malignancies, with high rates of long-term disease-free survival (1,2). Childhood HSCT survivors may be substantially affected by a wide range of adverse late effects, including reduced bone mineral density (BMD) and

increased risk of bone fractures, which negatively impact their overall quality of life (3-5).

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of long bones or vertebrae is the preferred method for the diagnosis of low BMD. Despite its high cost, DXA is well established as the gold standard examination for diagnosing osteopenia/osteoporosis, as recommended by the World Health Organization (WHO) (6).

Morphometric evaluation of panoramic jaw radiographs has been proposed as an alternative to DXA for the screening, diagnosis, and evaluation of low BMD (7,8). The qualitative and quantitative assessment of mandibular cortical bone provides predictive information for the early diagnosis of osteoporosis in adults (9-12), but few studies have been conducted in children (13).

We hypothesized that childhood HSCT survivors have reduced BMD compared to that of healthy control individuals. Using panoramic radiographs, this study aimed to

Copyright © 2019 CLINICS – This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium or format, provided the original work is properly cited.

No potential conflict of interest was reported.

Received for publication on September 2, 2018. Accepted for publication on February 27, 2019

DOI: 10.6061/clinics/2019/e929





assess bone health quantitatively and qualitatively in childhood HSCT survivors and in age- and gender-matched controls and to compare the effectiveness of both qualitative and quantitative assessment methods.

## METHODS

This study was approved by the Research Ethics Committee of the University of São Paulo Medical School (CEP/ CONEP number 1.034.483/2015). The case (HSCT) group consisted of digital panoramic radiographic images from childhood HSCT survivors aged 3.69 to 18.88 years who were recruited at the Pediatric Oncology Institute, University of São Paulo Medical School (ITACI-ICR/FM USP), São Paulo, Brazil. The inclusion criteria were as follows: (1) HSCT for the treatment of hematological malignancies; (2) age at time of HSCT  $\leq$  18 years; and (3) panoramic radiograph taken at least six months after HSCT.

Information including medical history, birth date, gender, location, age at cancer diagnosis, age at HSCT, and myeloablative conditioning regimen was collected from medical records. Information about the primary malignancy diagnosis was obtained from primary caretakers, and the dental history was retrieved from dental records at the Dental Clinic of the Children's Institute at the University of São Paulo Medical School.

Panoramic radiographs were taken by the same operator at the Radiology Institute (InRad) of the University of São Paulo Medical School using the same X-ray panoramic machine (Orthophos CD, Siemens, Bensheim, Germany) with imaging settings of 60-90 kVp, 9-12 mAs, and 12 s of exposure. All radiographic images were downloaded with 256 gray levels, 3188  $\times$  1709 pixels, and 300 dpi resolution in digital format (JPEG) compatible with ImageJ (1.50c4 for Mac OS Sierra 10.12.6, available at <https://imagej.nih.gov/ij/>).

The control group (CONTROL) consisted of age- and gender-matched healthy subjects selected from a databank at the Dentistry School of the São Paulo State University in São José dos Campos (UNESP-SJC), São Paulo. The exclusion criteria were as follows: (1) early medical complications or previously diagnosed developmental skeletal disorders; (2) previous orthodontic treatment; and (3) history of craniofacial trauma. All participants' parents or legal guardians provided written consent for their children to participate in the study and were free to withdraw their participation at any time.

## Quantitative Assessment

Quantitative analyses of panoramic images were performed using ImageJ (1.50c4 for Mac OS Sierra 10.12.6). The morphometric analysis of radiographic images was performed using well-established radiographic assessment methods proposed by Taguchi et al. (2004) (10). The images were analyzed independently by two blinded researchers, an experienced oral radiologist and an oral and maxillofacial surgeon with 10 years of experience. The images were viewed using the same computer monitor in a quiet, dimly lit room.

The mandibular cortex width was measured bilaterally at the mental foramen level using lines parallel to both the external and internal cortical laminae of the mandibular basal line (Alpha and Beta, respectively). Perpendicular to these lines, an intersecting line was drawn diametrically dividing the mental foramen (Gamma). The distance between the two parallel lines at the intersection with the perpendicular

line (ECO) was considered the cortical width of the mandibular inferior border (Figure 1).

## Qualitative Assessment

The width of the inferior mandibular cortex measured bilaterally in the premolar region in both groups was analyzed by two experienced blinded observers, and inter-observer agreement was calculated using the Kappa index. The images were viewed separately by each observer using the same computer monitor in a quiet, dimly lit room.

Panoramic radiographic images were categorized according to the Klemetti index (9,11-14) as shown briefly in Table 1.

## Statistical Analysis

The hypothesis of quantitative mandibular bone changes in childhood HSCT survivors compared with age- and gender-matched healthy controls was tested using the paired *t*-test in Excel for Mac (Microsoft version 15.37).

The hypothesis of qualitative mandibular bone alterations was tested using the chi-square test in Excel for Mac (Microsoft version 15.37). All other qualitative or categorical variables were described as frequencies and proportions.

## RESULTS

### Patients and treatment characteristics

Fifty-two panoramic radiographic images were analyzed: 21 from childhood HSCT survivors (14 males and 7 females) and 31 from healthy controls (16 males and 15 females). Participant ages ranged from 3.69 to 25.1 years [mean age  $\pm$  SD=11.89  $\pm$  5.28 years], and there was no significant difference in mean age between cases and controls ( $p=0.88$ ). The age distribution of both groups is shown in Table 2.

The primary malignancy diagnosis was acute myeloid leukemia (56%), acute lymphoblastic leukemia (38%), and myelodysplastic syndrome (6%). The HSCT type was autogenous in 29% of patients, allogenic in 58% of patients, and umbilical cord in 21% of cases. Myeloablative conditioning was achieved by individualized drug schemes associated with total body radiotherapy in 75% of cases. Cyclophosphamide was administered in 75% of cases in association with other drugs (Figure 2).

Radiographic images from the HSCT patients were obtained 6.59-83.95 months after bone marrow transplanta-



**Figure 1** - Mandibular cortical width as proposed by Taguchi et al. (2004) (10). Alpha: external lamina of the mandibular basal line; Beta: internal lamina of the mandibular basal line; Gamma: perpendicular intersection at the mental foramen level. ECO: bone width of the inferior mandibular cortex.



**Table 1** - Klemetti index categories for panoramic radiographs.

<p><b>Grade 1</b> Normal cortex</p>	<p>The endosteal margin shape is even and sharp. The inner cortical layer is uniform, and there are no bone excavations.</p>	
<p><b>Grade 2</b> Mild to moderate erosion</p>	<p>The endosteal margin shows few semilunar-shaped bone resorptions and/or irregularities within the inner cortex.</p>	
<p><b>Grade 3</b> Severe cortical erosion</p>	<p>The cortical layer forms deep cortical concavities and is clearly porous. The inner cortex shows several irregularities.</p>	

**Table 2** - Age (years) distribution of childhood HSCT patients and matched controls.

	HSCT	Control	Total
Youngest	3.69	4.69	3.69
Oldest	18.88	25.1	25.1
Mean age	11.76	11.98	11.89
SD	4.34	5.9	5.28

SD: standard deviation.

tion [median ± SD=25.92 ± 24.9 months] between September 2015 and December 2017.

**Quantitative Analyses**

The interobserver agreement of quantitative analyses was 85%. The mandibular cortical bone width was 17% smaller in HSCT patients than in healthy controls (case group: 2.420, control group: 3.307; *p*=0.00617). Dispersion analyses indicated a narrower distribution in the case group (minimum: 1.028; maximum: 3.498; median: 2.605).

**Qualitative Analyses**

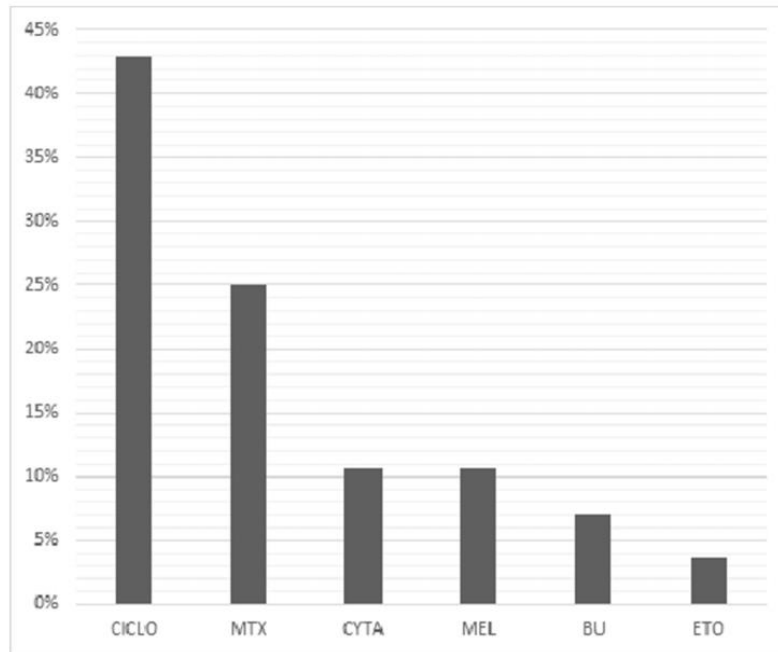
The interobserver agreement of the qualitative analyses was 85%. The qualitative analysis revealed a higher prevalence of severe cortical erosion in the case group, though no statistical significance was found (case group: 1.540, control group: 1.490; *p*=0.32) (Figure 4).

**DISCUSSION**

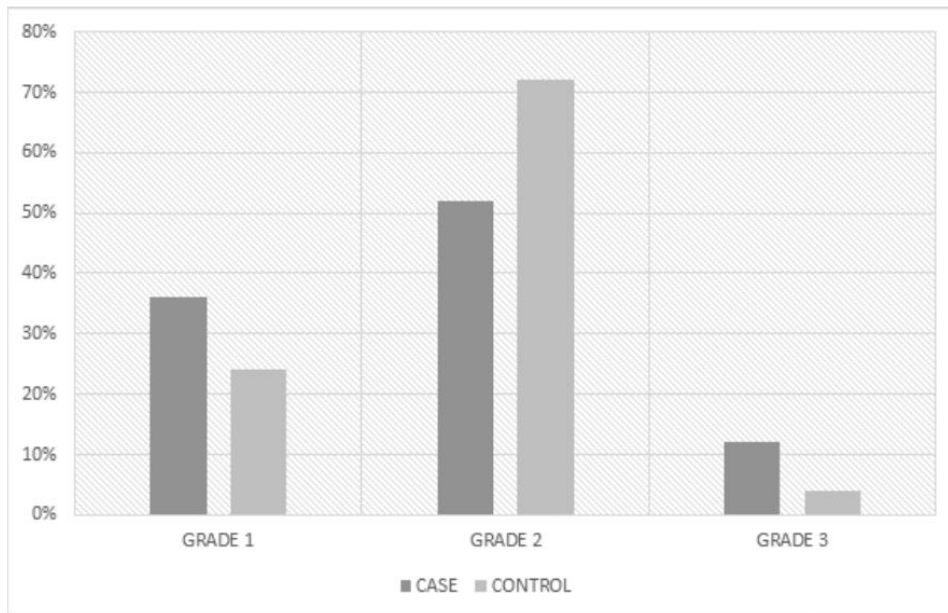
This study shows that compared to age- and gender-matched healthy controls, childhood HSCT survivors (3.69-18.88 years old) of hematologic malignancies have both quantitative and qualitative mandibular cortical bone impairments. These results agree with previous investigations that show that reduced BMD is significantly associated with survivor rates (1,2).

Quantitative bone changes in these patients are often described in terms of femoral and lumbar bone deficits and reduced BMD (4). HSCT involves corticosteroid administration, which inhibits multiple pathways, including reduced osteoblastic activity, increased osteoclastic bone resorption, and inhibition of vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylation with impairment of intestinal calcium absorption and reduced muscle strength (18). Additionally, endocrine complications due to chemotherapy and/or radiotherapy, such as growth hormone deficiency and hypogonadism, can adversely affect BMD (19).

The qualitative skeletal changes in young adult survivors of childhood HSCT are associated with an increased risk of bone fractures (13,20). In a large-scale study, Pundole et al. (2015) reported that HSCT recipients were approximately 7-9 times more likely to develop fractures than the general population in the United States (21). Although bone maturation during puberty increases BMD, children exposed to chemotherapy early in life show reduced BMD at older ages (3). The increased risk of fractures negatively impacts quality of life and may ultimately result in extended periods of



**Figure 2** - Myeloablative chemotherapy drug distribution.  
 CYCLO: cyclophosphamide; MTX: methotrexate; CYTA: cytarabine; MEL: melphalan; BU: busulphan; ETO: etoposide.



**Figure 3** - Qualitative assessment of mandibular cortical bone erosion in childhood HSCT patients and healthy controls by the Klemetti index (%).



intensive level medical care and, potentially, life-sustaining treatment modalities (22).

The quantitative and qualitative evaluation methods for BMD impairment used in this study are well-documented techniques that enable the classification of radiographic changes in the mandibular cortex in a cost-effective and highly reproducible manner. Mandibular cortical width has been shown to be positively associated with BMD (10). The Klemetti index is a well-established screening method for reduced skeletal BMD in adults and elderlies (12,14,23). However, Allen et al. (2016) found no association between qualitative changes in the mandibular cortex and BMD deficits in children and young adult survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) (13).

The current study supports previous research showing that dentists are able to identify patients at risk of low BMD based on mandibular cortical erosion on panoramic radiographs and refer such patients to further exams (10,23). Dental practitioners are part of the healthcare team and can actively help in the early diagnosis of low BMD. Panoramic radiographs are a routine part of the dental evaluation by general dentists, orthodontists, and oral and maxillofacial surgeons; they are a low-cost, easy to perform, standardized exam that exposes patients to low doses of ionizing radiation (24) and could serve as a screening tool to prevent late effects of HSCT in adult life through highly sensitive exams that can ultimately help improve multidisciplinary care and quality of life (25).

One methodological limitation of the present study was the absence of more extensive follow-up of childhood HSCT survivors. The study population was recruited at the Pediatric Oncology Institute of the University of São Paulo Medical School, a public tertiary reference center for multiple regional public health care units that provides diagnosis for more complicated cases frequently associated with higher recurrence and lower survival rates. In this scenario, anti-neoplastic regimens for myeloablative purposes are highly tailored with multiple drug schemes and precise dose adjustments, resulting in nonhomogeneous study groups.

In summary, compared to healthy individuals, childhood HSCT survivors exhibit significant quantitative changes in mandibular cortex width with an increased risk of fractures. Further studies are needed to assess the risk of osteoporosis in childhood HSCT survivors.

#### ■ CLINICAL IMPLICATIONS

- This paper identifies a deficit where oral healthcare providers could improve the overall health in children after HSCT.
- This paper demonstrates that the Klemetti technique is not a predictor of BMD in this population but that Taguchi's evaluation method could be used as a screening protocol.
- Childhood HSCT survivors are a population at risk for reduced BMD, and close follow-up is needed.

#### ■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Terezinha Sampaio Amaral and the InRad medical team for their help and support.

#### ■ AUTHOR CONTRIBUTIONS

Fracino AV and Costa C conceived the ideas. Fava M and Salgado DMRA collected the data. Coracin FL analyzed the data. Odone-Filho V led the writing of this manuscript.

#### ■ REFERENCES

1. Chow EJ, Anderson L, Baker KS, Bhatia S, Guilcher GM, Huang JT, et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(5):782-95, <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.01.023>.
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103, <https://doi.org/10.3322/caac.21219>.
3. Pundole X, Cheema HI, Pettito GS, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Lu H. Prevention and treatment of bone loss and fractures in patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(5):663-70, <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.312>.
4. Le Meignen M, Auquier P, Barlogis V, Sirvent N, Contet A, Simeoni MC, et al. Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities. *Blood.* 2011;118(6):1481-9, <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-332866>.
5. Wilson CL, Ness KK. Bone mineral density deficits and fractures in survivors of childhood cancer. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(4):329-37, <https://doi.org/10.1007/s11914-013-0165-0>.
6. Ghassemi A, Banihashem A, Ghaemi N, Elmi S, Erfani Sayyar R, Elmi S, et al. Evaluation of Bone Mineral Density in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Chemotherapy with/without Radiotherapy. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2016;10(3):153-60.
7. Nagi R, Devi BKY, Rakesh N, Reddy SS, Santana N, Shetty N. Relationship between femur bone mineral density, body mass index and dental panoramic mandibular cortical width in diagnosis of elderly postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(8):ZC36-40, <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9210.4748>.
8. Al-Dam A, Blake F, Atac A, Amling M, Blessmann M, Assaf A, et al. Mandibular cortical shape index in non-standardised panoramic radiographs for identifying patients with osteoporosis as defined by the German Osteology Organization. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013;41(7):e165-9, <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2012.11.044>.
9. Muramatsu C, Horiba K, Hayashi T, Fukui T, Hara T, Katsumata A, et al. Quantitative assessment of mandibular cortical erosion on dental panoramic radiographs for screening osteoporosis. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2016;11(11):2021-32, <https://doi.org/10.1007/s11548-016-1438-8>.
10. Taguchi A, Sueti Y, Sanada M, Ohtsuka M, Nakamoto T, Sumida H, et al. Validation of dental panoramic radiography measures for identifying postmenopausal women with spinal osteoporosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(6):1755-60, <https://doi.org/10.2214/ajr.183.6.01831755>.
11. Klemetti E, Kolmakov S, Kroger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res.* 1994;102(1):68-72, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1994.tb01156.x>.
12. Pallagatti S, Pamami P, Sheikh S, Gupta D. Efficacy of Panoramic Radiography in the Detection of Osteoporosis in Post-Menopausal Women When Compared to Dual Energy X-Ray Absorptiometry. *Open Dent J.* 2017;11:350-9, <https://doi.org/10.2174/1874210601711010350>.
13. Allen B, Migliorati C, Rowland C, An Q, Shintaku W, Donaldson M, et al. Comparison of mandibular cortical thickness and QCT-derived bone mineral density (BMD) in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *Int J Paediatr Dent.* 2016;26(5):330-5, <https://doi.org/10.1111/ipd.12203>.
14. Halling A, Persson GR, Berglund J, Johansson O, Renvert S. Comparison between the Klemetti index and heel DXA BMD measurements in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density in the elderly. *Osteoporos Int.* 2005;16(8):999-1003, <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1796-x>.
15. Weilbaecher KN. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(2A):165-74, [https://doi.org/10.1016/S1083-8791\(00\)70039-5](https://doi.org/10.1016/S1083-8791(00)70039-5).
16. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol.* 2000;18(7):1570-93, <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.7.1570>.



17. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1215-21, <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.199>.
18. Kang MJ, Lim JS. Bone mineral density deficits in childhood cancer survivors: Pathophysiology, prevalence, screening, and management. *Korean J Pediatr.* 2013;56(2):60-7, <https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.2.60>.
19. Cho WK, Ahn MB, Lee JW, Chung NG, Jung MH, Cho B, et al. Low bone mineral density in adolescents with leukemia after hematopoietic stem cell transplantation: prolonged steroid therapy for GvHD and endocrinopathy after hematopoietic stem cell transplantation might be major concerns? *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(1):144-6, <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.199>.
20. Lin JN, Chen HJ, Yang CH, Lai CH, Lin HH, Chang CS, et al. Risk of osteoporosis and pathologic fractures in cancer patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide retrospective cohort study. *Oncotarget.* 2017;8(21):34811-9, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16746>.
21. Pundole XN, Barbo AG, Lin H, Champlin RE, Lu H. Increased incidence of fractures in recipients of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2015;33(12):1364-70, <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.8195>.
22. Zenlea IS, Melvin P, Huh SY, Mehta N, Reidy SJ, Rhodes ET, et al. Risk Factors for Fractures in Children Hospitalized in Intensive and Intermediate Care Units. *Hosp Pediatr.* 2017;7(7):395-402, <https://doi.org/10.1542/hpeds.2016-0213>.
23. Gomes CC, de Rezende Barbosa GL, Bello RP, Boscolo FN, de Almeida SM. A comparison of the mandibular index on panoramic and cross-sectional images from CBCT exams from osteoporosis risk group. *Osteoporos Int.* 2014;25(7):1885-90.
24. Kadesjo N, Lynds R, Nilsson M, Shi XQ. Radiation dose from X-ray examinations of impacted canines: cone beam CT vs two-dimensional imaging. *Dentomaxillofac Radiol.* 2018;47(3):20170305, <https://doi.org/10.1259/dmfr.20170305>.
25. Zinter MS, Holubkov R, Steurer MA, Dvorak CC, Duncan CN, Sapru A, et al. Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Patients Who Survive Critical Illness Frequently Have Significant but Recoverable Decline in Functional Status. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(2):330-6, <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.10.036>.

## Referências

Akhter R, Hassan NM, Martin EF, Muhit M, Haque MR, Smithers-Sheedy H, et al. Risk factors for dental caries among children with cerebral palsy in a low-resource setting. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(5):538-43.

Al-Jewair TS, Preston CB, Flores-Mir C, Ziarnowski P. Correlation between craniofacial growth and upper and lower body heights in subjects with Class I occlusion. *Dental Press J Orthod*. 2018;23(2):37-45.

Allewelt H, El-Khorazaty J, Mendizabal A, Taskindoust M, Martin PL, Prasad V, et al. Late Effects after Umbilical Cord Blood Transplantation in Very Young Children after Busulfan-Based, Myeloablative Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(9):1627-35.

Apolinario AC, Sindeaux R, de Souza Figueiredo PT, Guimaraes AT, Acevedo AC, Castro LC, et al. Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. *Dento maxillo facial radiology*. 2016;45(4):20150400.

Bajoria AA, MI A, Kamath G, Babshet M, Patil P, Sukhija P. Evaluation of Radiomorphometric Indices in Panoramic Radiograph - A Screening Tool. *The open dentistry journal*. 2015;9:303-10.

Barrington-Trimis JL, Cockburn M, Metayer C, Gauderman WJ, Wiemels J, McKean-Cowdin R. Trends in Childhood Leukemia Incidence Over Two Decades from 1992–2013. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1000-8.

Bozic M, Ihan Hren N. Osteoporosis and mandibles. *Dento maxillo facial radiology*. 2006;35(3):178-84.

Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, Nervo A, Biasin E, Ciccone G, et al. Gonadal status in long-term male survivors of childhood cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2016;142(5):1127-32.

Carmo JZB, Medeiros SF. Mandibular Inferior Cortex Erosion on Dental Panoramic Radiograph as a Sign of Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2017;39(12):663-9.

Choi HS, Chang EJ, Lee EH, Yang HR. Changes in Bone Health During the First Year of Cancer Treatment in Children. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):25-31.

Choi SH, Fan D, Hwang MS, Lee HK, Hwang CJ. Effect of growth hormone treatment on craniofacial growth in children: Idiopathic short stature versus growth hormone deficiency. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2017;116(4):313-21.

Clarke SA, Skinner R, Guest J, Darbyshire P, Cooper J, Vora A, et al. Clinical outcomes and health-related quality of life (HRQOL) following haemopoietic stem

cell transplantation (HSCT) for paediatric leukaemia. *Child: Care, Health and Development*. 2011;37(4):571-80.

Cozza P, Stirpe G, Condo R, Donatelli M. Craniofacial and body growth: a cross-sectional anthropometric pilot study on children during prepubertal period. *Eur J Paediatr Dent*. 2005;6(2):90-6.

da Fonseca MA. Dental care of the pediatric cancer patient. *Pediatr Dent*. 2004;26(1):53-7.

Dahllof G, Barr M, Bolme P, Modeer T, Lonnqvist B, Ringden O, et al. Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1988;65(1):41-4.

Dahllof G, Forsberg CM, Borgstrom B. Changes in craniofacial development induced by growth hormone therapy in children treated with bone marrow transplantation. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1994;83(11):1165-9.

Dahllof G, Forsberg CM, Nasman M, Mattsson T, Modeer T, Borgstrom B, et al. Craniofacial growth in bone marrow transplant recipients treated with growth hormone after total body irradiation. *Scandinavian journal of dental research*. 1991;99(1):44-7.

Dahllof G. Craniofacial growth in children treated for malignant diseases. *Acta odontologica Scandinavica*. 1998;56(6):378-82.

Davidopoulou S, Chatzigianni A. Craniofacial morphology and dental maturity in children with reduced somatic growth of different aetiology and the effect of growth hormone treatment. *Progress in orthodontics*. 2017;18(1):10.

de Medeiros F, Kudo GAH, Leme BG, Saraiva PP, Verri FR, Honorio HM, et al. Dental implants in patients with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(4):480-91.

D'Souza A, Lee S, Zhu X, Pasquini M. Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(9):1417-21.

Duan X, Bradbury SR, Olsen BR, Berendsen AD. VEGF stimulates intramembranous bone formation during craniofacial skeletal development. *Matrix Biol*. 2016;52-54:127-40.

Effinger KE, Migliorati CA, Hudson MM, McMullen KP, Kaste SC, Ruble K, et al. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):2009-19.

Faraci M, Bekassy AN, De Fazio V, Tichelli A, Dini G. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S49-57.

Felicetti F, D'Ascenzo F, Moretti C, Corrias A, Omede P, Marra WG, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in long-term survivors of childhood cancer: 16 years follow up from a prospective registry. *European journal of preventive cardiology*. 2015;22(6):762-70.

Ferry C, Gemayel G, Rocha V, Labopin M, Esperou H, Robin M, et al. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(3):219-24.

Frascino AV, Coracin FL, Santos PSdS. A systematic review of the long-term effects of dental development disturbances after hematopoietic stem-cell transplantation in pediatric patients. *Clinical and Laboratorial Research in Dentistry*. 2014;20(4):8.

Frascino AV, Fava M, Cominato L, Odone-Filho V. Review of a three-year study on the dental care of onco-hematological pediatric patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e721.

Frascino AV, Fava M, Filho VO. Short and long-term oral health-related quality of life perception in childhood onco-hematological cancer. *Revista do Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida (CPAQV)*. 2016;8(3):7.

Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Wasilewski-Masker K, Constone LS, et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Current pediatric reviews*. 2014;10(4):249-62.

Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *Jama*. 2010;303(16):1617-24.

Hautmann AH, Elad S, Lawitschka A, Greinix H, Bertz H, Halter J, et al. Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24(9):867-79.

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

Huang YS, Hsu JF, Paiva T, Chin WC, Chen IC, Guilleminault C. Sleep-disordered breathing, craniofacial development, and neurodevelopment in premature infants: a 2-year follow-up study. *Sleep Med*. 2018.

Kang CM, Hahn SM, Kim HS, Lyu CJ, Lee JH, Lee J, et al. Clinical Risk Factors Influencing Dental Developmental Disturbances in Childhood Cancer Survivors. *Cancer Res Treat*. 2018;50(3):926-35.

Karsila-Tenovuo S, Jahnukainen K, Peltomaki T, Minn H, Kulmala J, Salmi TT, et al. Disturbances in craniofacial morphology in children treated for solid tumors. *Oral oncology*. 2001;37(7):586-92.



Kim JH, Guilleminault C. The nasomaxillary complex, the mandible, and sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2011;15(2):185-93.

Klemetti E, Kolmakov S, Kroger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scandinavian journal of dental research*. 1994;102(1):68-72.

Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I. *British journal of haematology*. 2002;118(1):3-22.

Lemos AD, Katz CR, Heimer MV, Rosenblatt A. Mandibular asymmetry: a proposal of radiographic analysis with public domain software. *Dental Press J Orthod*. 2014;19(3):52-8.

Lin JN, Chen HJ, Yang CH, Lai CH, Lin HH, Chang CS, et al. Risk of osteoporosis and pathologic fractures in cancer patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide retrospective cohort study. *Oncotarget*. 2017;8(21):34811-9.

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;60(10):2570-5.

Mansour S, AlGhamdi AS, Javed F, Marzouk H, Khan EA. Panoramic radiomorphometric indices as reliable parameters in predicting osteoporosis. *Am J Med Sci*. 2013;346(6):473-8.

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

Nakagawa R, Hosokawa-Tsuji A, Aoki Y, Takasawa K, Maru M, Nakajima K, et al. Total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation during early childhood is associated with the risk for diabetes mellitus. *Endocrine*. 2018;61(1):76-82.

Nandagopal R, Laverdiere C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Hormone research*. 2008;69(2):65-74.

Nascimento LF, Costa TM, Zollner MS. Spatial distribution of low birthweight infants in Taubate, Sao Paulo, Brazil. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*. 2013;31(4):466-72.

Nishimura S, Inada H, Sawa Y, Ishikawa H. Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2013;22(3):353-60.

Nolla CM. The Development of the Permanent Teeth *J Dent Child*. 1960;27:254.

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. *European journal of oral sciences*. 2004;112(1):8-11.

Osiak M, Szubinska-Lelonkiewicz D, Wychowanski P, Karakulska-Prystupiak E, Jedrzejczak W, Wojtowicz A, et al. Frequency of Pathologic Changes in the Oral Cavity in Patients Subjected to Long-term Pharmacologic Immunosuppressive Therapy After Kidney, Liver, and Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Proc*. 2018;50(7):2176-8.

Pacheco MC, Fiorott BS, Finck NS, Araujo MT. Craniofacial changes and symptoms of sleep-disordered breathing in healthy children. *Dental Press J Orthod*. 2015;20(3):80-7.

Passweg JR, Halter J, Bucher C, Gerull S, Heim D, Rovo A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a review and recommendations for follow-up care for the general practitioner. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13696.

Patcas R, Wiedemeier DB, Markic G, Beit P, Keller H. Evidence of secular trend in mandibular pubertal growth. *European journal of orthodontics*. 2017;39(6):680-5.

Pundole X, Cheema HI, Petitto GS, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Lu H. Prevention and treatment of bone loss and fractures in patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2017.

Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Alcasabas P, Antillon F, Banavali S, Castillo L, et al. Toward the Cure of All Children With Cancer Through Collaborative Efforts: Pediatric Oncology As a Global Challenge. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(27):3065-73.

Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*. 1991;114(11):919-23.

Seber A. O transplante de células-tronco hematopoéticas na infância: situação atual e perspectivas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009;31:59-67.

Shenoy S, Angelucci E, Arnold SD, Baker KS, Bhatia M, Bresters D, et al. Current Results and Future Research Priorities in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease and Thalassemia: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(4):552-61.

Silva MBGd, Sant'Anna EF. The evolution of cephalometric diagnosis in Orthodontics. *Dental press journal of orthodontics*. 2013;18:63-71.

Skinner R, Wallace WH, Levitt GA. Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):489-98.

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;66(12):2645-52.

Sun CL, Francisco L, Kawashima T, Leisenring W, Robison LL, Baker KS, et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2010;116(17):3129-39; quiz 377.

Taguchi A, Suei Y, Sanada M, Ohtsuka M, Nakamoto T, Sumida H, et al. Validation of dental panoramic radiography measures for identifying postmenopausal women with spinal osteoporosis. *AJR American journal of roentgenology*. 2004;183(6):1755-60.

Tanzi EM. Health-Related Quality of Life of Hematopoietic Stem Cell Transplant Childhood Survivors: State of the Science. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2011;28(4):191-202.

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

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. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2009;17(9):1169-75.

Van Otterloo E, Li H, Jones KL, Williams T. AP-2alpha and AP-2beta cooperatively orchestrate homeobox gene expression during branchial arch patterning. *Development (Cambridge, England)*. 2018;145(2).

Vaughan MD, Rowland CC, Tong X, Srivastava DK, Hale GA, Rochester R, et al. Dental abnormalities after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(8):725-9.

Vesterbacka M, Ringden O, Remberger M, Huggare J, Dahllof G. Disturbances in dental development and craniofacial growth in children treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Orthod Craniofac Res*. 2012;15(1):21-9.

Vitanza NA, Hogan LE, Zhang G, Parker RI. The Progression of Bone Mineral Density Abnormalities After Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(5):356-61.

Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvili N, Mattano LA, Meacham LR. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics*. 2008;121(3):e705-13.

Yavuz I, Ikbal A, Baydas B, Ceylan I. Longitudinal posteroanterior changes in transverse and vertical craniofacial structures between 10 and 14 years of age. *Angle Orthod*. 2004;74(5):624-9.