ORNELLA FLORIO DEMASI

Anormalidades dentárias em crianças submetidas a tratamento antineoplásico
para neoplasias do sistema nervoso central

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria
Orientador: Prof. Dr. Vicente Odone Filho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Demasi, Ornella Florio

Anormalidades dentárias em crianças submetidas a tratamento antineoplásico para neoplasias do sistema nervoso central / Ornella Florio Demasi. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Pediatria.

Orientador: Vicente Odone Filho.

Descritores: 1.Anormalidades dentárias 2.Neoplasias do sistema nervoso central 3.Radioterapia 4.Quimioterapia 5.Pediatria

USP/FM/DBD-167/15

Para Alexandre, Ivana (em memória) e Antonio

Agradecimentos

Ao orientador Prof. Dr. Vicente Odone Filho, por valorizar a importância da Odontologia na qualidade de vida de crianças e adolescentes tratados para neoplasias.

Ao Prof. Dr. Marcelo Fava, pelos ensinamentos e pelo exemplo de profissional e de ser humano.

À Dra. Terezinha Garrett de Freitas Sampaio Amaral, pela sua grande colaboração e empenho para a realização deste trabalho.

À Wanessa Aparecida dos Santos, pelo profissionalismo e atenção em todos os momentos em que solicitei sua ajuda.

À equipe do Setor de Odontologia do ITACI, Dra. Katia Boihagian Costa Vaz, Dra. Heloísa Wilmers Martins Vizeu e Dr. Luiz Alberto Valente Soares Jr.

Aos colaboradores do ITACI, em especial à Joana Neta da Silva, Ana Beatriz Dontel e Dárcio Rodrigues de Araújo.

Ao Setor de Radiologia da UNESP São José dos Campos, em especial à Maria da Conceição Pereira Pessoa e Alex Marques.

À Mércia Arruda, pela realização da revisão de língua portuguesa desta Dissertação.

À minha amiga Camila Merida Carrillo, a quem tanto admiro.

Ao meu marido Alexandre Demasi, por sempre me incentivar na busca constante por conhecimento.

“Ajude-me a crescer... mas deixe-me ser eu mesma.”

Maria Montessori

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de quadros e figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	3
2.1 Objetivo geral.....	3
2.2 Objetivos específicos.....	3
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	3
3.1 Epidemiologia do câncer infantil.....	3
3.2 Neoplasias do sistema nervoso central.....	6
3.3 Odontogênese.....	13
3.4 Efeitos tardios das terapias antineoplásicas na cavidade oral.....	17
3.4.1 Anormalidades dentárias.....	18
4 MÉTODOS.....	29
4.1 Grupo de estudo.....	29
4.2 Critérios de inclusão do grupo de estudo.....	30
4.3 Critérios de exclusão do grupo de estudo.....	30
4.4 Grupo controle.....	31
4.5 Avaliação clínica.....	31
4.6 Avaliação radiográfica.....	32
4.7 Diagnóstico das anormalidades dentárias.....	34
4.8 Análise dos dados.....	35
5 RESULTADOS.....	37
6 DISCUSSÃO.....	47
7 CONCLUSÕES.....	53
8 ANEXOS.....	54
9 REFERÊNCIAS.....	56
Apêndices	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATM	Articulação temporomandibular
cGy	Centigray
CPOD	Dentes cariados, perdidos, obturados
EDE	Epitélio dental externo
EDI	Epitélio dental interno
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Gy	Gray
HC	Hospital das Clínicas
ICE	Ifosfamida, cisplatina, etoposide
ICr	Instituto da Criança
INRAD	Instituto de Radiologia
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LLA	Leucemia linfocítica aguda
OMS	Organização Mundial da Saúde
QT	Quimioterapia
RDT	Radioterapia
SNC	Sistema nervoso central
UNESP	Universidade Estadual Paulista

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1 -	Classificação das neoplasias do sistema nervoso central.....	8
Figura 1 -	Estágios da odontogênese.....	15
Figura 2 -	Anormalidades radiculares.....	21
Figura 3 -	Estágios de desenvolvimento de Nolla.....	33
Figura 4 -	Agenesia e microdontia.....	34
Figura 5 -	Encurtamento radicular.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características dos pacientes dos grupos de estudo e controle.....	37
Tabela 2 -	Diagnóstico e tipo de tratamento - grupo de estudo.....	38
Tabela 3 -	Frequência das anormalidades dentárias por grupo.....	39
Tabela 4 -	Frequência das anormalidades dentárias por gênero.....	39
Tabela 5 -	Frequência das anormalidades dentárias por idade ao diagnóstico.....	40
Tabela 6 -	Frequência das anormalidades dentárias por idade ao exame radiográfico.....	40
Tabela 7 -	Frequência das anormalidades dentárias por diagnóstico.....	41
Tabela 8 -	Frequência das anormalidades dentárias por tratamento.....	42
Tabela 9 -	Coeficientes de Correlações de Kendall (Tau) para agenesia.....	43
Tabela 10 -	Coeficientes de Correlações de Kendall (Tau) para microdontia.....	44
Tabela 11 -	Coeficientes de Correlações de Kendall (Tau) para encurtamento radicular grau II.....	45
Tabela 12 -	Coeficientes de Correlações de Kendall (Tau) para encurtamento radicular grau III.....	46

RESUMO

Demasi OF. *Anormalidades dentárias em crianças submetidas a tratamento antineoplásico para neoplasias do sistema nervoso central* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: As neoplasias do sistema nervoso central são frequentes na faixa etária pediátrica e o tratamento antineoplásico pode resultar em efeitos adversos agudos ou tardios na cavidade oral. As anormalidades dentárias de forma, tamanho e número de dentes podem ocorrer se o tratamento por radioterapia de crânio e coluna, quimioterapia ou ambas forem coincidentes com a época de formação dentária em pacientes pediátricos. A gravidade das alterações depende do tipo de tratamento e da idade do paciente ao diagnóstico. **OBJETIVOS:** Avaliar a frequência de anormalidades dentárias em pacientes tratados para neoplasias do sistema nervoso central. **MÉTODOS:** Neste estudo transversal foram avaliados 31 pacientes com diagnóstico de neoplasia do sistema nervoso central que estavam fora de terapia há pelo menos um ano, comparativamente com um grupo controle composto por 31 pacientes saudáveis, pareados por idade com o grupo de estudo. As anormalidades dentárias foram avaliadas por meio de radiografias panorâmicas. **RESULTADOS:** A idade média ao diagnóstico dos pacientes do grupo de estudo foi de $7,3 \pm 3,9$ anos e as neoplasias mais frequentemente observadas foram meduloblastoma (58,1%), astrocitoma (25,8%) e ependimoma (3,2%). Não se observou diferença na frequência de anormalidades dentárias entre os grupos. As anormalidades mais frequentemente observadas nos pacientes do grupo de estudo foram microdontia (9,7%) e encurtamento radicular grau III (16,1%). Microdontia foi mais frequente em crianças que tiveram o diagnóstico antes dos 5 anos de idade, com diferença significativa. Encurtamento radicular grau III foi observado em pacientes com mais de 10 anos de idade no momento do exame radiográfico, também com diferença significativa. Pacientes tratados por radioterapia associada à quimioterapia apresentaram maior frequência de anormalidades dentárias, comparativamente com pacientes tratados somente por radioterapia ou quimioterapia isoladamente. Microdontia apresentou alta correlação com os dentes segundos premolares e segundos molares em pacientes tratados para neoplasias do sistema nervoso central. **CONCLUSÕES:** Pacientes tratados para neoplasias do sistema nervoso central apresentam alta frequência de anormalidades dentárias, porém neste estudo não houve diferença entre os grupos de estudo e controle. Microdontia foi a anormalidade dentária mais frequente em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico antes dos 5 anos de idade, com significância estatística. Encurtamento radicular grau III foi observado nos pacientes com mais de 10 anos de idade no momento do exame radiográfico, com diferença estatisticamente significativa. Pacientes submetidos à radioterapia associada à quimioterapia apresentaram maior frequência de anormalidades dentárias.

Descritores: Anormalidades dentárias, Neoplasias do sistema nervoso central, Radioterapia, Quimioterapia, Pediatria

SUMMARY

Demasi OF. *Tooth abnormalities in pediatric patients submitted to antineoplastic treatment for central nervous system neoplasms* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

INTRODUCTION: Central nervous system neoplasms are frequent in pediatric patients and antineoplastic treatment may result in acute or late adverse effects in the oral cavity. Tooth abnormalities of shape, size and number of teeth can occur if craniospinal irradiation, drug therapy or both are coincident with the time of tooth development. Severity of these alterations depends on the type of treatment and the patient's age at diagnosis. **OBJECTIVES:** To evaluate the frequency of tooth abnormalities in pediatric patients treated for central nervous system neoplasms. **METHODS:** This cross-sectional study assessed 31 patients with central nervous system neoplasms, who were off therapy for at least one year, comparatively with a control group of 31 healthy patients matched for age with the study group. Tooth abnormalities were evaluated by panoramic radiographs. **RESULTS:** Study group's mean age at diagnosis was 7.3 ± 3.9 years and the most frequent neoplasms were medulloblastoma (58.1%), astrocytoma (25.8%) and ependyoma (3.2%). There was no difference in the frequency of tooth abnormalities between groups. The most frequently tooth abnormalities observed in the study group were microdontia (9.7%) and root shortening grade III (16.1%). Microdontia was the most common abnormality in children who were diagnosed before 5 years of age, with a significant difference. Root shortening grade III was observed in patients over 10 years of age at the time of radiographic examination, also with a significant difference. Patients treated with craniospinal irradiation combined with drug therapy presented more frequency of tooth abnormalities compared with patients treated only by craniospinal irradiation or drug therapy alone. Microdontia was highly correlated with the teeth second premolars and second molars. **CONCLUSIONS:** Patients treated for central nervous system neoplasms present high frequency of tooth abnormalities; however in this study there was no difference between study and control groups. Microdontia was the most frequent tooth abnormality in patients submitted to antineoplastic treatment before 5 years of age, with statistical significance. Root shortening grade III was observed in patients over 10 years of age at the time of radiographic examination, with statistically significant difference. Patients undergoing craniospinal irradiation combined with drug therapy showed high frequency of tooth abnormalities.

Descriptors: Tooth abnormalities, Central nervous system neoplasms, Radiotherapy, Drug therapy, Pediatrics

1 INTRODUÇÃO

Avanços no tratamento antineoplásico, em especial radioterapia e/ou quimioterapia em conjunto com cirurgia, têm contribuído de forma significativa para o aumento da expectativa de vida em crianças com câncer. No entanto, efeitos adversos agudos e tardios decorrentes do tratamento podem ocorrer em diversos órgãos e tecidos, principalmente, naqueles que ainda estão em desenvolvimento.

Dentre os efeitos adversos tardios relacionados à cavidade oral estão as anormalidades dentárias. Tais alterações no desenvolvimento dentário podem ser de tamanho, forma e número dos dentes e são frequentemente encontradas em pacientes submetidos à radioterapia de crânio e coluna associada à quimioterapia. As anormalidades podem ocorrer em diferentes dentes e em diferentes momentos, pois, a formação dentária (odontogênese) é um processo dinâmico e cada grupo dentário possui um momento diferente de desenvolvimento. A gravidade das anormalidades depende do tipo de tratamento e da idade do paciente ao diagnóstico. A radioterapia e a quimioterapia afetam não só as células tumorais, mas também, tecidos em desenvolvimento. Se o tratamento antineoplásico instituído for coincidente com a época de formação dentária, podem ocorrer alterações de número, tamanho da coroa e forma da raiz dentária.

A ausência de dentes ou a alteração no tamanho da coroa dentária podem contribuir para maloclusões e alterações no crescimento maxilofacial, o que pode influenciar de maneira negativa a função respiratória e a postura dos pacientes. Já as alterações radiculares implicam em menor ancoragem do

dente aos tecidos de suporte, o que pode levar à progressão mais rápida de doença periodontal e perda do elemento dentário, caso orientação e tratamento adequado não forem instituídos.

As neoplasias do sistema nervoso central (SNC) são as mais frequentes na faixa etária pediátrica, depois das neoplasias hematológicas. Dentre os tumores sólidos em crianças, são as mais frequentes. Porém, a maioria dos estudos da literatura científica atual sobre anormalidades dentárias é realizada em pacientes com diagnóstico de leucemia e linfoma. Assim, torna-se importante o conhecimento das anormalidades dentárias em pacientes com diagnóstico de neoplasias do sistema nervoso central, principalmente, devido à agressividade do tratamento antineoplásico neste grupo específico.

Portanto, o conhecimento das possíveis sequelas resultantes do tratamento ao câncer infantil ajudará a entender melhor a saúde oral e a oclusão futura dos pacientes. Deste modo, é possível orientar e planejar tratamento dentário especializado e contribuir para melhorar a qualidade de vida e o bem-estar desses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de anormalidades dentárias em crianças tratadas para neoplasias do sistema nervoso central, comparativamente com crianças saudáveis.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar a frequência de anormalidades dentárias do grupo de estudo de acordo com:

- Idade ao diagnóstico de neoplasia do SNC.
- Idade ao exame radiográfico.
- Tipo de tratamento para neoplasia do SNC.

Avaliar a condição de saúde oral do grupo de estudo.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Epidemiologia do câncer infantil

O câncer é a segunda causa mais comum de mortes em crianças nos Estados Unidos, depois dos acidentes. O câncer infantil é relativamente incomum, com aproximadamente 1 em 7.000 crianças diagnosticadas com idade igual ou menor que 14 anos, por ano. Apesar da sua raridade, aproximadamente 12.500 crianças e adolescentes menores de 20 anos serão diagnosticados com câncer nesse mesmo país (8.700 casos entre crianças com 0 a 14 anos e 3.800 casos entre 15 e 19 anos) (Pizzo; Poplack, 2011).

O câncer infantil continua sendo a principal causa de mortalidade relacionada a doenças, entre crianças de 1 a 14 anos de idade, e há, aproximadamente, 1.400 mortes relacionadas ao câncer anualmente nos Estados Unidos entre crianças menores de 15 anos de idade. A mortalidade total pelo câncer entre 15 e 19 anos de idade é menor do que em crianças pequenas, no entanto, 700 mortes ocorrem anualmente nesse grupo (Pizzo; Poplack, 2011).

No Brasil, são estimados mais de 9.000 novos casos anuais de câncer infantojuvenil. Esta estimativa corresponde, no Brasil, à maior causa de mortalidade por doença na faixa etária de 1 a 19 anos sendo, no geral, inferior apenas àquelas decorrentes de acidentes e violência (INCA, 2013). Aproximadamente 22% das crianças com câncer irão a óbito devido à doença, o que torna o câncer a maior causa de morte não acidental na infância.

Cabe destacar que os tipos de tumores que ocorrem em menores de 15 anos são totalmente diferentes daqueles que acontecem nos adultos. Nas crianças há o predomínio de leucemias, linfomas, tumores do sistema nervoso central e do simpático, rabdomiossarcomas, tumores de Wilms, retinoblastomas e tumores ósseos; enquanto que nos adultos predominam tumores de pulmão, estômago, intestino, próstata e mama (Braga et al., 2002).

A literatura relata que na infância a leucemia linfocítica aguda (LLA) é a mais frequente, representando 24% de todos os tipos de neoplasias (Ministério da Saúde, 1997; Balis et al., 2002; Smith; Ries, 2002) e 75% das várias leucemias (Margolin et al., 2002). Já em relação à comparação entre gêneros, em estudos de nosso meio (Mirra et al., 2004) ou internacionais (Kaste et al., 1998; Maciel et al., 2009; Hsieh et al., 2011) há concordância de maior

prevalência no sexo masculino tanto para tumores em geral, como para as leucemias, linfomas e tumores do sistema nervoso central.

Quanto à questão etária, o período de 0 a 4 anos é citado como o mais propenso a desenvolver um câncer, embora linfomas, carcinomas e tumores ósseos ocorram mais entre 10 e 14 anos (Mirra et al., 2004; Hong; da Fonseca, 2008). No Brasil, quando se correlaciona a idade com a natureza do tumor observa-se que entre 1 e 4 anos são as leucemias que predominam (31,6%); entre 15 e 18 são os linfomas (35,6%) e que entre 1-4; 5-9 e 10-14 anos, os tumores do sistema nervoso central têm incidência semelhante (26%) (INCA, 2013).

Em relação ao índice de sobrevivência ao câncer pediátrico, foi realizado um estudo em São Paulo que avaliou a sobrevida em crianças (0-14 anos) para o ano de 1993 e o período de 1997-1998. A sobrevida acumulada até 60 meses foi de 41% para o total de casos (Mirra et al., 2004). De acordo com Dickerman (2007), o índice de sobrevivência em 5 anos para crianças com câncer é de 80% a 85%. O número de sobreviventes do câncer infantil continua a aumentar e quase 75% vão apresentar algum efeito adverso tardio ou sequelas decorrentes da terapia antineoplásica.

Em estudo recente, Carrillo et al. (2010) constataram em um levantamento de pacientes atendidos na unidade de odontologia de um centro de oncologia pediátrico brasileiro, que os tipos de câncer mais prevalentes foram as leucemias, seguidos dos tumores do SNC e linfomas. Também constataram que a faixa etária mais acometida foi a de cinco a nove anos de idade e maior predomínio do sexo masculino nos tumores mais prevalentes.

Desta forma, os autores concluíram que as características da população estudada foram semelhantes aos demais estudos brasileiros e internacionais.

3.2 Neoplasias do sistema nervoso central

Depois das neoplasias hematológicas, os tumores SNC são os mais frequentes na faixa etária pediátrica. Se considerarmos apenas os tumores sólidos, tornam-se os mais frequentes nesse grupo, em torno de 20% dos casos de neoplasias em crianças abaixo dos 15 anos, isto é, uma em cada cinco crianças com diagnóstico de câncer é portadora de um tumor primário de SNC (da Silva; Sonaglio, 2008).

Infelizmente a morbidade relacionada aos tumores do SNC e suas terapias são significantes em termos de déficits físicos, assim como, sequelas neurofisiológicas e neuroendócrinas. Apesar de não quantificadas, as morbidades em longo prazo associadas aos tumores do SNC excedem aquelas associadas às demais neoplasias pediátricas (Pizzo; Poplack, 2011). Dentre os sobreviventes, 50% apresentam incapacidades motoras, 32% cefaleia e 28% convulsões, além do aumento de tumores secundários (da Silva; Sonaglio, 2008). Estes, em especial meningiomas, gliomas e sarcomas, têm sido reportados de 5 a 25 anos após o tratamento do tumor de origem. Seu aparecimento está relacionado a doses de radioterapia acima de 1800 cGy (centigray) e pode ser potencializado por quimioterapia e predisposição genética (Pizzo; Poplack, 2011). As mortes relacionadas às neoplasias do SNC são as mais altas entre as neoplasias pediátricas. Não obstante, houve um aumento de 15% nas taxas de sobrevivência entre 1975-1979 e 1995-2000, já que, atualmente, a taxa de sobrevivência é de aproximadamente 70%. Apesar

deste aumento discreto na taxa de sobrevivência, o tratamento de crianças com tumores do SNC continua a ser um desafio enorme que requer uma abordagem multidisciplinar (Pizzo; Poplack, 2011).

Segundo Halperin et al. (2008), dentre os tipos de neoplasias do SNC mais frequentemente encontrados em pacientes de 0 a 14 anos, de acordo com a origem histológica estão as neoplasias embrionárias, incluindo meduloblastoma (16,8%), astrocitoma pilocítico (20,9%) e ependimomas (7%). O estudo de Rosemberg e Fujiwara (2005) descreveu a ocorrência de 1.195 casos de tumores cerebrais pediátricos matriculados na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) entre 1974 e 2003, na faixa etária de 0 a 21 anos. Astrocitoma pilocítico foi o mais presente, ocorrendo em 18% dos casos, seguido de astrocitoma difuso (14%), meduloblastoma (11%) e craniofaringiomas (11%).

Aproximadamente 80% dos tumores do SNC ocorrem na primeira década de vida, o que corresponde ao primeiro pico de incidência. De maneira geral, o risco diminui à medida que a idade avança até o segundo pico, no final da idade adulta, entre a sétima e oitava décadas. No primeiro pico, é mais comum em meninos, o que pode ser explicado pela maior incidência de meduloblastoma e ependimoma nesse sexo, enquanto que para os demais tipos de tumor ambos os sexos são igualmente afetados (da Silva; Sonaglio, 2008). Quanto à distribuição de tumores cerebelares de acordo com a idade, meduloblastomas e astrocitomas pilocíticos têm distribuição uniforme, porém, o primeiro é mais frequente nos primeiros 2 anos de vida (Rosemberg; Fujiwara 2005).

Alguns fatores como a radiação ionizante, imunossupressão, outras neoplasias e síndromes genéticas como neurofibromatose tipo I e II, esclerose tuberosa, síndrome de Gorlin, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de von Hippel-Lindau estão associadas a um risco aumentado de tumores do sistema nervoso central (Pizzo; Poplack, 2011; da Silva; Sonaglio, 2008).

A classificação mais aceita para as neoplasias do SNC na infância é a da Organização Mundial da Saúde (OMS) revisada (quadro 1).

TUMORES DO SNC
Tumores Gliais Astrocitomas Tumores oligodendrogliais Tumores ependimais Tumores de plexo coroide Gliomas mistos Tumores glioblastomatosos Glimatose cerebral
Tumores neurogliais mistos Ganglioglioma
Tumores neurais Gangliocitoma Neurocitoma
Tumores embrionários PNET (inclui Meduloblastoma) Meduloeptelioma Tumor teratoide-radboide atípico
Tumores da pineal Pineocitoma

Quadro 1. Classificação das neoplasias do sistema nervoso central (Rorke et al., 1985)

Em geral o quadro clínico é bastante inespecífico e, geralmente, está relacionado com o local primário da lesão: *hemisférios cerebrais*: convulsão, distúrbio de comportamento, dificuldade de compreensão; *região selar*: pan-hipopituitarismo e diabetes insipidus; *região pineal*: puberdade precoce e sinal de Parinaud; *região do quiasma óptico*: alteração da acuidade visual; *fossa posterior*: cefaleia, vômito em jato, alteração do equilíbrio e coordenação motora; *tronco cerebral*: paralisia de pares cranianos e ataxia; e *medula espinal*: dor no local da lesão e alteração esfinteriana (da Silva; Sonaglio, 2008).

Em crianças, quase metade de todas as neoplasias ocorrem na região infratentorial. Astrocitomas de baixo grau, como um grupo, correspondem a aproximadamente um terço a metade de todas as neoplasias do SNC, mas meduloblastoma é a entidade distinta mais comum (Halperin et al., 2008).

O tratamento para esse grupo de neoplasias requer abordagem multidisciplinar, baseada em cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Cirurgia é a modalidade terapêutica pela qual se consegue citorredução de maneira mais eficaz, além de possibilitar diagnóstico histológico e alívio da hipertensão intracraniana. Como a extensão da ressecção tumoral está claramente associada ao prognóstico, cirurgia é a modalidade decisiva para definir a sobrevida do paciente (da Silva; Sonaglio, 2008).

A radioterapia é a técnica de tratamento oncológico por emissão de radiação ionizante nas áreas de crescimento tumoral com os objetivos de produzir a morte das células tumorais, com o mínimo de efeito nos tecidos normais; diminuir a chance de recidiva local; prevenir disseminação ao longo do neuroeixo; tratar tumores irresssecáveis e melhorar o controle local e

sobrevida de crianças submetidas à ressecção parcial do tumor primário (da Silva; Sonaglio, 2008).

As sequelas da radioterapia incluem déficits neurocognitivos e endócrinos. Sabe-se que a mielinização e a maturação funcional do SNC continuam até a adolescência e a idade adulta jovem. Pacientes irradiados podem ter dificuldades em adquirir novos conhecimentos e habilidades. As alterações endócrinas incluem deficiência do hormônio de crescimento, correlacionada com a dose de radiação ao eixo hipotálamo-pituitária, e hipotireoidismo após radioterapia de crânio e coluna (Halperin et al., 2008).

Como em tumores do SNC o índice de mitose é baixo, é necessária uma dose elevada de radiação que varia de 5.500 a 6.000 cGy no leito tumoral e 3.000 a 3.500 cGy em neuroeixo (da Silva; Sonaglio, 2008). A dose diária fracionada de radiação para o tratamento da maioria das neoplasias do SNC é de 1,8 Gy (gray). Portanto, em um regime convencional, a dose total de radiação é de 54 Gy em 30 dias, em frações diárias de 1,8 Gy, o que acarreta em risco muito baixo de radionecrose (Halperin et al., 2008).

O papel da quimioterapia no tratamento de tumores do SNC em crianças vem tornando-se altamente importante nas últimas décadas, particularmente para algumas neoplasias embrionárias. Vários esquemas podem ser utilizados como quimioterapia de doses elevadas, quimioterapia intratecal, quimioterapia intratumoral e terapia interarterial. Novos agentes e abordagens como imunoterapia, terapia gênica, agentes antiangiogênicos e inibidores de moléculas pequenas têm sido pesquisados e utilizados nesses pacientes (Pizzo; Poplack, 2011).

A quimioterapia pode ser utilizada em associação à radioterapia ou previamente em pacientes com menos de três anos de idade, com o intuito de adiar a exposição à radioterapia e/ou reduzir sua dose, para diminuir os riscos de efeitos adversos neurocognitivos. Os esquemas quimioterápicos são baseados no uso de derivados de platina (cisplatina e carboplatina), etoposide, ifosfamida e ciclofosfamida, topotecam, temozolamida e vincristina. O protocolo ICE (ifosfamida, cisplatina e etoposide) é um dos mais comumente usados para o tratamento de meduloblastoma, após ressecção cirúrgica do tumor (Yasuda et al., 2008).

Astrocitoma pilocítico é o tipo de neoplasia do SNC mais comum em crianças. Corresponde a cerca de 20% de todas as neoplasias do SNC e os sítios de ocorrência mais comuns incluem cerebelo e via óptica anterior. Cirurgia é a principal modalidade de tratamento e a ressecção completa é realizada com sucesso em pacientes com tumores de dimensões menores e circunscritos. A quimioterapia pode ser indicada quando há progressão da doença, particularmente em crianças menores de 10 anos, com o objetivo de postergar a radioterapia e, assim, diminuir os riscos de sequelas neurocognitivas e neuroendócrinas. A radioterapia é indicada em pacientes com tumores não passíveis de ressecção cirúrgica ou com ressecção incompleta, onde a progressão pode comprometer a função neurológica (Halperin et al., 2008).

Meduloblastomas correspondem a 15% - 20% das neoplasias de SNC em crianças. A média de idade ao diagnóstico é de 6 anos e crianças mais novas apresentam pior prognóstico. A maioria dos casos ocorre no cerebelo e se projeta para o quarto ventrículo. Apresentam grande índice de disseminação

leptomenígea, que pode chegar a 30% - 35% no momento do diagnóstico (Halperin et al., 2008; von Hoff et al., 2009; Rutkowski et al., 2010).

Pacientes com meduloblastoma são classificados em duas categorias de risco: padrão ou alto risco. Aqueles que foram submetidos à ressecção total ou subtotal com menos de 1,5 cm² de tumor residual e sem evidência de disseminação para o líquido cefalorraquidiano (LCR) são considerados de “risco padrão”, enquanto pacientes com tumor residual de maior volume e aqueles com evidência de disseminação para o LCR ao diagnóstico são caracterizados como de “alto risco” (Halperin et al., 2008).

O tratamento de pacientes com meduloblastoma inclui cirurgia, quimioterapia e radioterapia de crânio e coluna. Esta última modalidade requer técnica complexa de posicionamento e imobilização do paciente. Para evitar a inclusão dos dentes no campo de radiação e consequente dano à dentição em desenvolvimento, a junção dos campos do crânio e da coluna é movida semanalmente para evitar sobre ou subdosagem (Halperin et al., 2008).

Os ependimomas perfazem 5% a 10% de todas as neoplasias de SNC na faixa etária pediátrica, com predileção para crianças abaixo dos 5 anos. Em aproximadamente dois terços dos casos ocorrem na linha ependimal do quarto ventrículo. Estima-se que a ressecção completa é possível em 70% a 85% dos casos de ependimomas supratentoriais. O índice de ressecção completa é mais baixo em ependimomas infratentoriais. A radioterapia pós-operatória é o tratamento padrão para os ependimomas e estudos reportam que essa estratégia resulta em aumento no índice de sobrevida. A quimioterapia pode ser indicada no tratamento de ependimomas para adiar ou evitar a radioterapia

em crianças mais novas, porém, há pouca evidência de que essa modalidade de tratamento é efetiva para esse tipo de neoplasia (Halperin et al., 2008).

Estudos sobre a avaliação do risco de recidivas dos tumores de sistema nervoso central raramente passam de 5 a 7 anos. No entanto, von Hoff et al. (2009) estudaram fatores de prognóstico clínico, pelo período de 10 anos, de 280 pacientes com meduloblastoma em idade entre 3 e 18 anos submetidos à quimioterapia de manutenção. Os autores observaram que 12% de todas as recidivas (13 de 107) ocorreram 5 anos após a cirurgia primária e 12 pacientes tiveram neoplasias secundárias. Portanto, de acordo com esse estudo pode-se concluir que há um risco relevante de recidiva após 5 anos de acompanhamento.

3.3 Odontogênese

Durante o desenvolvimento embrionário, as células da crista neural invadem o tecido conjuntivo subjacente e migram para as proeminências maxilar e mandibular. Tais células, chamadas ectomesenquimais, possuem características de tecido conjuntivo e epitelial. No início da formação dentária, o epitélio oral se torna espesso conforme as células ectomesenquimais se condensam abaixo da camada epitelial. A interação desses dois tecidos leva à formação de dois tipos de células colunares: ameloblastos e odontoblastos (Simmer; Hu, 2001).

O início do desenvolvimento dentário pode ser dividido em estágios ou fases (figura 1). Durante a fase de lâmina ocorre um espessamento epitelial local correspondente à lâmina dentária. Na fase de botão, o espessamento do epitélio dental torna-se mais pronunciado e distinguem-se dois tipos celulares:

células alongadas periféricas em contato com a membrana basal e células arredondadas na parte interna (Lesot; Brook, 2009).

Da fase de botão para a fase de capuz, o epitélio dentário torna-se a estrutura chamada de órgão de esmalte. A fase de capuz caracteriza-se pela formação do epitélio dental interno (EDI) e externo (EDE), onde as células se dividem, e pelo nó de esmalte primário, formado por células que não se dividem. No início dessa fase, o EDI separa-se do EDE por células do retículo estrelado. O nó de esmalte primário é uma estrutura transitória relacionada à formação das futuras cúspides dentárias. Um loop cervical inicia-se ainda nesta fase, onde a atividade mitótica é alta. O tamanho e formato da coroa tornam-se aparentes durante os estágios de capuz e campânula (Lesot; Brook, 2009).

Finalmente, durante a fase de campânula, o loop se estende para o mesênquima e delimita a papila dental. As cúspides começam a se formar e o tamanho da coroa aumenta, por meio de um aumento no número de células do epitélio dental interno. Esse processo de reorganização tecidual, que envolve divisões celulares e apoptose, determinará o número de ameloblastos funcionais (Lesot; Brook, 2009).

Figura 1. Estágios da odontogênese. (A) lâmina, (B) botão, (C) capuz, (D-F) campânula, (G) formação radicular (Simmer; Hu, 2001)

A formação de dentina e esmalte ocorre simultaneamente e se inicia na junção amelo-dentinária. Os ameloblastos alinhados ao longo da junção no compartimento extracelular secretam proteínas do esmalte, formando cristais que crescem em comprimento (fase de secreção). Em certo ponto, geneticamente programado, os ameloblastos reduzem a secreção de proteínas estruturais e inicia a secreção de proteinases. Assim, a matriz orgânica é degradada e desaparece do compartimento extracelular, o que acelera o crescimento do esmalte em largura e espessura (fase de maturação). A maioria dos minerais do esmalte é depositada nessa fase, onde os ameloblastos movem íons de cálcio, fosfato e bicarbonato para a matriz e removem água. Em humanos, esse estágio leva 3 a 4 anos e distúrbios tanto na fase de secreção quanto na de maturação podem resultar clinicamente em esmalte hipoplásico e fraco (Simmer; Hu, 2001).

Os odontoblastos sintetizam e secretam componentes da predentina e dentina, que incluem colágeno tipo I, proteoglicanas e fosfolipídios. Com a contínua deposição de matriz os odontoblastos migram no sentido pulpar, deixando para trás um ou mais processos citoplasmáticos os quais se tornam rodeados pela matriz de predentina, que por sua vez mineraliza para aumentar a dentina em espessura (Embery et al., 2001).

Após a formação de esmalte e dentina coronários o desenvolvimento da raiz dentária inicia-se com a formação da Bainha Epitelial de Hertwig. As células mesenquimais situadas na porção apical do germe dentário proliferam durante a formação radicular, gerando populações celulares que contribuem para o desenvolvimento da polpa radicular e do periodonto. (Thomas, 1995).

As raízes dentárias são recobertas em sua extensão pelo cimento, tecido mineralizado que serve de ancoragem para as fibras colágenas do ligamento periodontal. A cementogênese é dividida em dois estágios: o primeiro ocorre antes e durante a erupção dentária, onde cimento acelular é formado na superfície radicular. O segundo estágio começa quando o dente alcança a oclusão. Nessa fase a proliferação das células da bainha epitelial é drasticamente reduzida (Thomas, 1995).

Quanto à cronologia de desenvolvimento dentário, os dentes decíduos começam a se formar por volta da sexta semana de vida intrauterina e têm sua formação completa aos 36 meses (AlQahtani et al., 2010). Os dentes permanentes iniciam sua formação de esmalte e dentina ao nascimento, como pode ser comprovado por indícios de mineralização inicial do primeiro molar permanente (Beynon et al., 1998). A formação completa da raiz dos terceiros molares ocorre entre 18-25 anos. O desenvolvimento dentário, erupção e

maturação é um processo dinâmico, ordenado e sequencial. (AlQahtani et al., 2010).

3.4 Efeitos tardios das terapias antineoplásicas na cavidade oral

O diagnóstico precoce e os avanços da medicina têm melhorado significativamente os resultados das terapias antineoplásicas levando a um aumento das taxas de sobrevivência. No entanto, este progresso vem acompanhado de uma alta incidência de efeitos adversos devido à maior agressividade dos tratamentos (da Fonseca, 2004; Hong; da Fonseca, 2008). De acordo com Dickerman (2007), o número de sobreviventes do câncer infantil continua a aumentar, e quase 75% vão apresentar algum efeito adverso tardio ou sequelas decorrentes da terapia antineoplásica.

Complicações decorrentes do próprio câncer e/ou do seu tratamento frequentemente acometem a cavidade oral (Fayle; Curzon, 1991; Ayers; Colquhoun, 2000; da Fonseca, 2004). Na cavidade oral, os efeitos adversos encontrados com maior frequência nos sobreviventes ao câncer são: anormalidades coronárias e radiculares e aumento da incidência de lesões de cárie (Dickerman, 2007). As lesões de cárie não são causadas diretamente pela radioterapia, mas, podem ocorrer como consequência de mudanças na composição da saliva e redução do fluxo salivar devido à irradiação de glândulas salivares durante o tratamento de neoplasias de crânio e coluna. A disfunção salivar pode ser temporária ou permanente, de acordo com a dose de radiação, o volume e o tipo de tecido glandular irradiado (Otmani, 2007).

3.4.1 Anormalidades dentárias

O tratamento quimioterápico e a radioterapia de cabeça e pescoço podem causar lesões que afetam principalmente os tecidos em desenvolvimento. Os tecidos dentais e orais podem ser afetados, o que pode interferir na qualidade de vida dos pacientes (Goho, 1993).

Geralmente, o tratamento antineoplásico inclui várias modalidades terapêuticas, frequentemente associando quimioterapia e radioterapia, o que dificulta identificar o responsável por determinados efeitos tardios (Lopes et al., 2006). A radioterapia, em conjunto com a cirurgia e quimioterapia, tem produzido aumento significativo das taxas de cura de muitas neoplasias malignas de cabeça e pescoço. Entretanto, esta modalidade de tratamento pode produzir efeitos adversos que podem se manifestar durante ou após seu término (Otmani, 2007). Com o aumento da expectativa de vida dos pacientes, os efeitos dentários do tratamento oncológico tornam-se clinicamente significativos (Goho, 1993).

Com base no tempo em que os efeitos da radioterapia aparecem, essas alterações podem ser divididas em dois grupos: efeitos agudos ou precoces que são observados durante ou logo após o tratamento, afetando mucosa, paladar e glândulas salivares; e efeitos tardios que se desenvolvem após meses ou anos após o término do tratamento radioterápico, afetando glândulas salivares, dentes, ossos, músculos e pele. Os efeitos tardios incluem xerostomia, trismo, alterações ósseas que podem levar a osteorradionecrose, lesões de cárie de radiação, anormalidades craniofaciais e dentárias (Otmani, 2007).

Dos pacientes tratados com radioterapia, 75% a 100% apresentam danos de leve a moderado nos tecidos moles e duros decorrentes da radiação (Raney et al., 2000; Paulino et al., 2004). O grau, progressão e irreversibilidade das alterações estão relacionados com a dose de radiação, a idade da criança ao diagnóstico / estágio da odontogênese, o campo de irradiação, o grau de hipovascularidade e hipocelularidade dos tecidos, e a capacidade reparadora das células epiteliais expostas (Carpenter, 1978; Jaffe et al. 1984; Sonis et al., 1990; Dörr et al., 2002; Prott et al., 2002).

Anormalidades dentárias podem ocorrer quando a região maxilar e/ou mandibular está na direção ou nas proximidades do feixe de radiação, no momento do desenvolvimento dentário. Altas doses de radiação ao complexo dentoalveolar durante fases iniciais do desenvolvimento dentário podem destruir células precursoras odontogênicas e resultar em completa não formação dentária (agenesia). Em estágios mais tardios da odontogênese ou em doses menores, a radiação pode resultar em defeitos menos drásticos, desde microdontia, hipoplasia de esmalte e atraso no desenvolvimento radicular (Hong; da Fonseca, 2008).

Sonis et al. (1990) relataram que crianças tratadas antes dos 5 anos de idade podem apresentar anormalidades dentárias mais graves. Desta forma, as terapias antineoplásicas que afetam as células envolvidas na odontogênese podem causar: (1) mudanças no desenvolvimento do esmalte e raízes dos dentes, (2) fechamento precoce dos ápices, (3) atraso no desenvolvimento dentário ou retenção (Jaffe et al., 1984; Takeda et al., 1987; Sandres et al., 2001).

Diferentemente da radioterapia, que afeta células presentes no caminho do feixe de radiação, a maioria dos agentes quimioterápicos tem como alvo células de crescimento rápido do corpo inteiro. Crianças antes dos 5 ou 6 anos no momento do tratamento e que receberam quimioterapia associada à radioterapia de crânio e coluna apresentam maior incidência de anomalias dentárias comparadas a crianças com idade maior ou que foram tratadas apenas com quimioterapia (Hong; da Fonseca, 2008).

Estudos demonstram que a associação entre o tratamento com agentes quimioterápicos e o desenvolvimento de anomalias dentárias é dose dependente. Hsieh et al. (2011) verificaram que pacientes que receberam doses cumulativas de ciclofosfamida acima de 7500 mg/m² apresentaram anormalidades dentárias mais graves.

As anormalidades dentárias observadas em crianças submetidas à terapia antineoplásica podem ser de forma (microdontia, macrodontia, taurodontia), de número (agenesia) e na forma das raízes (encurtamento radicular, embotamento das raízes e atraso no desenvolvimento radicular) (Lopes et al., 2006). Outras anormalidades como hipoplasia e dentes supranumerários também podem ser encontradas (Minicucci et al., 2003; Maciel et al., 2009).

Em relação às anomalias de desenvolvimento que afetam as raízes dentárias, o embotamento radicular refere-se ao ápice que não se desenvolveu de maneira a formar um contorno convexo e estreito tradicional (figura 2). Seu formato parece interrompido ou “biselado”. Já o afilamento radicular caracteriza-se pelo formato pontiagudo e estreito do ápice (Rosenberg et al., 1987).

Figura 2. Anormalidades radiculares. (A) formato radicular normal, (B) alteração de desenvolvimento radicular (Hölttä et al., 2005)

Duggal (2003) realizou estudo que comparou dimensões radiculares de 69 sobreviventes ao câncer infantil a um grupo controle, por meio de radiografias panorâmicas. Os diagnósticos mais prevalentes foram LLA, tumor de Wilms e tumores de SNC. Pacientes tratados com quimioterapia, quimioterapia associada à radioterapia e radiação total corpórea foram incluídos. Os resultados mostraram que a área de superfície radicular nos pacientes do grupo de estudo foi significativamente menor do que nos pacientes do grupo controle. Concluiu-se que superfícies radiculares menores têm menor sustentação óssea e suporte periodontal, o que implica em prejuízo da saúde oral futura dos sobreviventes ao câncer.

Opacidades locais no esmalte ou hipoplasia da dentição permanente podem ser decorrentes de traumatismos dentários nos dentes decíduos, tais

como luxação intrusiva ou avulsão. Similarmente, uma infecção perirradicular crônica de um dente decíduo pode resultar em distúrbios do seu sucessor permanente, como hipoplasia ou atraso de desenvolvimento. O tipo de distúrbio que pode ocorrer depende da época do desenvolvimento dentário, da gravidade e da duração do trauma (Brook, 2009).

A hipoplasia de esmalte é causada por um distúrbio dos ameloblastos durante a formação dentária, expressada por alterações na reprodução ameloblástica, função secretória, permeabilidade da membrana e troca de cálcio através da célula da membrana, manifestada clinicamente pela opacidade do esmalte (Goho, 1993). Essas alterações são significativamente mais comuns em crianças submetidas ao tratamento antineoplásico que seus irmãos. Crianças que foram tratadas por LLA parecem ser mais gravemente afetadas, e este fato pode ser reflexo das longas terapias, levando a um maior risco de afetar o desenvolvimento dos ameloblastos (Welbury et al., 1984; Maguire et al., 1987; Dahllöf et al., 1994).

Estudos histológicos demonstraram mudanças na morfologia do esmalte induzidas por altas doses de quimioterapia e irradiação total corpórea em pacientes. Esses estudos também constataram que a quimioterapia induziu principalmente a distúrbios qualitativos do esmalte e dentina, enquanto que a irradiação total corpórea induziu a mudanças qualitativas e quantitativas (Dahllöf et al., 1994; Minicucci et al., 2003).

O alargamento da câmara pulpar representa um atraso no desenvolvimento e na posição adequada da bainha de Hertwig, após a formação da coroa dental, resultando em deslocamento do soalho da câmara pulpar e bifurcação radicular para apical. Essa anormalidade afeta

frequentemente molares, mas também, tem sido reportada em premolares. A importância clínica do alargamento da câmara pulpar está na presença de estruturas radiculares afiladas e curtas do dente afetado (Kaste et al., 1997).

Kaste et al. (2009) realizaram estudo com 9308 sobreviventes ao câncer infantil, com idade ao diagnóstico de até 21 anos. Os tipos de tumores incluíram leucemia, tumores do SNC, Doença de Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin, câncer renal, neuroblastoma, sarcoma de tecidos moles e tumor maligno ósseo. Os resultados mostraram que a exposição cumulativa a agentes quimioterápicos alquilantes e a dose de radiação (mais de 2000 cGy) apresentaram associação com risco aumentado de uma ou mais anomalias dentárias, principalmente, quando os pacientes foram tratados antes dos 5 anos de idade.

O tratamento quimioterápico, quando realizado em idade precoce, pode retardar o desenvolvimento da bainha radicular de Hertwig, por interferir na indução eptélio-mesenquimatosa durante o processo de odontogênese (Kaste et al., 1997). Atividade odontoblastica alterada, consequência da função secretora anormal dos microtubulos e da mudança complexa das relações inter e intracelulares podem produzir raízes curtas, embotadas e afiladas (Dahllöf et al., 1994). Altas doses repetidas de alguns quimioterápicos podem resultar em agenesia radicular e a quimioterapia intensiva e repetitiva no momento do início da formação dos tecidos duros pode causar agenesia dental (Dahllöf et al., 1994).

A gravidade desses efeitos está diretamente relacionada à idade da criança, ou seja, ao estágio da odontogênese. Assim como com a quimioterapia, crianças que foram submetidas à radioterapia antes dos cinco

anos de idade apresentarão mais anormalidades odontogênicas (Sonis et al., 1990; Cousin, 1997).

Em estudo, Lopes et al. (2006) observaram que as crianças submetidas à quimioterapia associada à radioterapia de crânio e coluna apresentaram maior incidência de anormalidades dentárias (47%; 21/45) que aquelas submetidas apenas à quimioterapia (33%; 30/92). Kaste et al. (1994) avaliaram 423 crianças tratadas para LLA com e sem radioterapia craniana, e constataram que 50% dos pacientes do grupo que foi submetido à radioterapia tinham anormalidades dentárias, enquanto que apenas 25% dos pacientes não submetidos a essa modalidade terapêutica apresentavam essas anormalidades.

Carpenter (1978) e Dury et al. (1984) relatam que 1000 cGy são suficientes para causar danos permanentes em ameloblastos maduros e que 3000 cGy são suficientes para atraso do desenvolvimento dental. Goho (1993) relata que 400 cGy já são suficientes para afetar o desenvolvimento dental. Dahllöf et al. (1994) observou hipoplasia na porção cervical coronária de segundo premolar, correspondente à época de administração de 10 Gy de irradiação total corpórea em uma paciente tratada para LLA.

A maioria dos estudos demonstra que a quimioterapia associada à radioterapia resulta em maior frequência de anormalidades dentárias (Kaste et al., 1997; Lopes et al., 2006). No entanto, Minicucci et al. (2003) realizaram estudo com crianças com LLA submetidas à quimioterapia associada à radioterapia (GI) e à quimioterapia somente, baixas (GII) e altas doses (GIII). Constataram que o grupo em que as crianças foram submetidas apenas à quimioterapia apresentou maior frequência de anormalidades dentárias (GII =

87.5%) que os demais grupos. Esse resultado pode ser explicado pelo fato de que a maioria dos pacientes desse grupo apresentava idade entre um e seis anos ao diagnóstico. Para os autores, como nessa faixa de idade o desenvolvimento dentário é muito ativo, a quimioterapia pode ter afetado diretamente o desenvolvimento dentário nesse grupo.

Lopes et al. (2006) em estudo com crianças submetidas à quimioterapia e quimioterapia associada à radioterapia, observaram anormalidades dentárias em 28% dos casos (39/137), e que a taurodontia foi a anormalidade mais frequentemente observada (14%; 19/137), demonstrando a importância da atuação do dentista no tratamento de crianças com câncer. Também constataram que crianças com tumores sólidos apresentaram maior incidência de anormalidades dentárias (52%; 28/54), estatisticamente significativa ($p < 0.001$) que aquelas com tumores linfoproliferativos (28%; 23/83).

Oğuz et al. (2004) reportaram em estudo comparativo com crianças com diagnóstico de Linfoma Não-Hodgkin ($n=36$) e crianças saudáveis ($n=36$) que 100% daquelas submetidas ao tratamento quimioterápico apresentaram algum tipo de anormalidade dentária. Em estudo recente com crianças submetidas a tratamento antineoplásico por leucemia, Maciel et al. (2009) reportaram que 80,4% dos pacientes apresentaram anomalia dental e que os pacientes mais afetados foram os menores de cinco anos de idade.

As anormalidades dentárias encontradas por Maciel et al. (2009), em estudo comparativo com crianças tratadas para LLA e crianças saudáveis, foram hipoplasia, agenesia, dentes supranumerários, encurtamento e embotamento radicular, alargamento da câmara pulpar, microdontia e

taurodontismo. No entanto, microdontia, encurtamento radicular e alargamento da câmara pulpar foram encontrados somente no grupo de pacientes tratados.

Segundo Minucucci et al. (2003), as anormalidades dentárias observadas foram diferentes de acordo com o tipo de protocolo de tratamento utilizado. Em seu estudo, puderam constatar que a hipoplasia e o encurtamento radicular foram mais frequentes no grupo submetido à quimioterapia associada à radioterapia craniana. Nos grupos de pacientes submetidos apenas à quimioterapia (altas e baixas doses), microdontia e atraso no desenvolvimento dentário foram as anormalidades mais frequentemente observadas.

A descoloração do esmalte (67%) e as malformações radiculares (44%) foram as anormalidades dentárias encontradas em crianças submetidas à quimioterapia que apresentaram diferença estatisticamente significativa, quando comparadas com grupo controle (crianças saudáveis), sem diferença em relação à faixa etária ($\geq$ ou $<$ 5 anos), em estudo realizado por Oğuz et al. (2004). Outras anormalidades como os defeitos de esmalte, agenesia, microdontia e apicificação precoce também foram encontradas, porém, sem diferença significativa.

Maciel et al. (2009) observaram que crianças submetidas para tratamento de LLA quando comparadas com crianças saudáveis apresentaram maior frequência de anormalidades dentárias que crianças não submetidas ao tratamento. Também constataram, com diferença significativa, que 50% (28) dos pacientes tratados apresentaram agenesia e apenas 16% (9) do grupo controle apresentaram a mesma anormalidade. Microdontia, encurtamento radicular e alargamento da câmara pulpar foram encontrados somente no grupo de crianças tratadas.

Minicucci et al. (2003) também constataram atraso na cronologia de erupção em relação a idade dos pacientes, e que os dentes que apresentaram maior incidência de anormalidades dentárias foram o primeiro e segundo premolares superiores e inferiores, talvez pelo seu desenvolvimento iniciar aos dois anos de idade.

Em estudo com crianças com diagnóstico de nefroblastoma submetidas à quimioterapia, Marec-Berard et al. (2005), reportaram que 70% (19/27) apresentavam anormalidades dentárias e que essas anormalidades eram mais frequentemente localizadas nas raízes. (44%; 12/27.) Afirmaram que crianças submetidas à quimioterapia no momento da odontogênese têm acometimento no desenvolvimento dentário. Os mesmos autores relataram que essas anormalidades parecem estar relacionadas ao uso de vincristina, porém, sem relação dose-efeito. Sugerem, também, que a dose e tempo de duração do tratamento quimioterápico não contribuíram para a ocorrência das lesões.

Marec-Berard et al. (2005) pontuaram que uma avaliação clínica e radiológica dos dentes previamente, durante e após o tratamento devem ser incluídos nos protocolos quimioterápicos e que as crianças e seus responsáveis devem ser orientados quanto à possibilidade de anormalidades dentárias, considerando que as mesmas devem ser acompanhadas a longo prazo.

Quando comparadas crianças com diagnóstico de nefroblastoma submetidas à quimioterapia (grupo de estudo) com crianças saudáveis (controle), Marec-Berard et al. (2005) observaram maior incidência de anormalidades dentárias no grupo de estudo com diferença estatística

significante. Microdontia e taurodontia foram significativamente mais frequentes no grupo de estudo.

Distúrbios no desenvolvimento dentário também podem ser observados em outras doenças ou síndromes. A etiologia na população é multifatorial, podendo ter influência genética, cromossômica e ambiental. Hipodontia, taurodontia e hipoplasia de esmalte podem ser encontrados em pacientes com displasia ectodérmica. Defeitos no esmalte podem ser observados em pacientes com doença celíaca (Brook, 2009).

As implicações clínicas de pacientes com anormalidades dentárias podem refletir em limitação de tratamentos ortodônticos corretivos. Agenesia e microdontia podem causar um espaçamento anormal dos dentes e resultar em alinhamento dentário inadequado, maloclusão e disfunção da articulação temporomandibular (ATM). Além disso, encurtamento radicular impede uma adequada ancoragem da raiz dentária aos tecidos de sustentação, o que aumenta o risco de doença gengival e periodontal (Kaste et al., 1997; Duggal, 2003).

A maioria dos estudos que avaliam anormalidades dentárias é realizada com pacientes com diagnóstico de tumores linfoproliferativos (Minicucci et al., 2003; Maciel et al., 2009). Porém, estudos relatam que crianças com tumores sólidos apresentam maior incidência de anormalidades dentárias quando comparadas a crianças tratadas para tumores linfoproliferativos (Lopes et al. 2006). Além disso, dentre os tumores sólidos, as neoplasias de SNC são as mais frequentes (da Silva; Sonaglio, 2008).

4 MÉTODOS

Neste estudo transversal, os pacientes que constituíram o grupo de estudo foram selecionados entre os indivíduos do Serviço de Onco-Hematologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – ICr-HCFMUSP, São Paulo, Brasil. Os pais ou responsáveis pelos pacientes assinaram Termo de Consentimento aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq protocolo número 0313/11). Para o grupo controle foram selecionadas radiografias panorâmicas de face de pacientes saudáveis provenientes da Clínica de Radiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista - UNESP, São José dos Campos, Brasil.

O cálculo amostral foi estimado de acordo com os achados relatados por Maciel et al. (2009), os quais relatam uma frequência de anormalidades dentárias de 50% entre pacientes submetidos a tratamento antineoplásico e de 16% na população normal. Supõe-se uma probabilidade de ocorrer erro alfa de 5% e um poder estatístico de 80%. Para tanto seriam necessários 30 indivíduos em cada grupo.

4.1 Grupo de estudo

Preencheram os critérios para inclusão 31 pacientes submetidos à terapia antineoplásica para neoplasias de SNC em acompanhamento no Serviço de Onco-Hematologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – ICr-HCFMUSP. Os

pacientes foram divididos de acordo com a idade ao diagnóstico de neoplasia do SNC e tipo de tratamento realizado.

(1) Idade ao diagnóstico:

- Menor ou igual a 5 anos de idade
- 6-16 anos de idade

(2) Tipo de tratamento:

- Quimioterapia
- Radioterapia de crânio e coluna
- Radioterapia associada à quimioterapia

As radiografias panorâmicas de face dos pacientes foram acessadas pelo banco de dados do Serviço de Onco-Hematologia – ICR-HCFMUSP. Aqueles que não possuíam tal exame receberam encaminhamento para realizá-lo no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - INRAD-HCFMUSP.

4.2 Critérios de Inclusão do grupo de estudo

Os critérios de inclusão para o grupo de estudo foram: crianças menores de 16 anos ao diagnóstico de neoplasia do SNC; crianças submetidas à quimioterapia (QT), radioterapia de crânio e coluna (RDT) e RDT associada à QT; crianças que estivessem fora de terapia há pelo menos um ano.

4.3 Critérios de exclusão do grupo de estudo

Os critérios de exclusão foram: pacientes submetidos à cirurgia para ressecção tumoral em região que tenha envolvido dentes (arcos dentários); pacientes em terapia antineoplásica.

4.4 Grupo controle

Para compor os pacientes do grupo controle foram selecionadas 31 radiografias panorâmicas de face provenientes da Clínica de Radiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista - UNESP, São José dos Campos. Os pacientes foram pareados por idade ao grupo de estudo. As radiografias já pertenciam ao banco de dados da Clínica de Radiologia e haviam sido realizadas originalmente para fins de tratamento ortodôntico desses pacientes. Deste modo, os pacientes do grupo controle não foram expostos desnecessariamente ao exame radiográfico somente para participar do presente trabalho.

Para o grupo controle os critérios de inclusão foram: crianças sem histórico prévio de câncer e crianças sem histórico de doenças que possam afetar o desenvolvimento dentário. Os pacientes foram divididos apenas em relação à faixa etária, da mesma forma que o grupo de estudo.

4.5 Avaliação clínica

Os pacientes do grupo de estudo foram avaliados clinicamente por meio de espelho clínico e sonda exploradora para avaliação da condição de saúde oral pelo índice CPOD (World Health Organization, 1997), que determina a experiência de cárie pelo número de dentes cariados (C), perdidos (P) e obturados (O). Foram avaliadas clinicamente alterações de forma da coroa dentária (microdontia), de número de dentes (agenesia) e a presença/ausência de hipoplasia de esmalte (Nuez, 1960). As anormalidades dentárias foram posteriormente confirmadas por meio da avaliação radiográfica. Os pacientes

do grupo controle não foram avaliados clinicamente, uma vez que a análise das anormalidades dentárias neste grupo foi exclusivamente radiográfica.

4.6 Avaliação radiográfica

As radiografias panorâmicas dos pacientes do grupo de estudo e do grupo controle foram enumeradas de forma aleatória e avaliadas por dois examinadores que não tinham conhecimento prévio sobre qual grupo pertenciam os pacientes. Na ficha de avaliação radiográfica constava apenas o sexo e a idade do paciente na data do exame. As radiografias foram visualizadas em formato de imagem digital Bitmap (bmp).

Anormalidades dentárias referentes aos dentes terceiros molares foram excluídas do estudo, pois, ocorrem com alta frequência na população geral. Os dentes incisivos superiores e inferiores, também, foram excluídos da análise uma vez que há distorção dessa região em radiografias panorâmicas.

As radiografias foram analisadas de acordo com o estágio de desenvolvimento dental segundo a tabela de Nolla (Nolla, 1960). Para a análise das anormalidades em coroas dentárias (microdontia) os dentes deveriam estar pelo menos no estágio 6 de Nolla, em que a coroa está completamente formada. Para a análise das anormalidades radiculares, os dentes deveriam estar no estágio 10 de Nolla, onde as raízes estão completamente formadas e os ápices fechados (figura 3).

		0 Ausência de cripta
		1 Presença de cripta
		2 Calcificação inicial
		3 Um terço da coroa completo
		4 Dois terços da coroa completos
		5 Coroa quase completa
		6 Coroa completa
		7 Um terço da raiz completo
		8 Dois terços da raiz completos
		9 Raiz quase completa, ápice aberto
		10 Ápice radicular completo

Figura 3. Estágios de desenvolvimento de Nolla. Ilustração esquemática (Nolla, 1960)

4.7 Diagnóstico das anormalidades dentárias

Para as anormalidades dentárias coronárias, as seguintes definições foram usadas, de acordo com (Nuez, 1960):

(1) Agenesia – a ausência de um ou mais dentes devido à falha no desenvolvimento dental, resultando na diminuição do número total de dentes.

(2) Microdontia – dentes cuja dimensão é menor do que os padrões normais.

O dente é menor se comparado com o dente oposto (figura 4).

Figura 4. Agenesia e microdontia. Imagem radiográfica de paciente de 5,5 anos, com idade ao diagnóstico de 2 anos. Nota-se a ausência (agenesia) dos germes dentários dos segundos premolares superiores (setas longas). Ainda, pode ser observada microdontia (setas curtas) dos segundos premolares inferiores. Os dentes estão com formação coronária completa e suas coroas são menores quando comparadas com as coroas dos primeiros premolares.

Para as anormalidades radiculares a classificação sugerida por Sonis et al. (1990) foi usada (figura 5):

(3) Encurtamento radicular grau II (encurtamento pequeno), com raízes curtas, em forma de V e fechamento apical (maior que 50% do comprimento radicular normal).

(4) Encurtamento radicular grau III (encurtamento grande), com raízes encurtadas e ápices fechados e arredondados (menos que 50% do comprimento radicular normal).

Figura 5. Encurtamento radicular. Imagem radiográfica de paciente de 17 anos, com idade ao diagnóstico de 7 anos. Nota-se encurtamento radicular grau II (encurtamento pequeno) dos primeiros e segundos premolares inferiores (setas curtas). Encurtamento radicular grau III (encurtamento grande) pode ser observado nos primeiros molares superiores (setas longas).

4.8 Análise dos dados

As análises clínica e radiográfica dos pacientes do grupo de estudo foram conduzidas de Dezembro de 2012 a Abril 2014. A análise radiográfica das anormalidades dentárias foi realizada por dois examinadores. A concordância global foi apenas nos casos positivos e concluiu-se que o critério

dos examinadores foi bastante distinto. Por isso, um terceiro examinador entrevistou e avaliou os casos onde houve discordância. Os resultados utilizam a medida corrigida.

A hipótese é de que crianças tratadas para neoplasias de SNC apresentem anormalidades dentárias em maior frequência. Além disso, desejou-se testar se algumas características da doença ou do paciente, como idade ao diagnóstico, gênero e tipo de tratamento também estavam associadas à presença dessas anormalidades. Para tanto, foram apresentadas as prevalências das anormalidades segundo os grupos e as variáveis de interesse por meio de tabelas de frequência absoluta e relativa. As proporções foram avaliadas entre os grupos segundo o teste exato de Fisher.

A correlação entre as anormalidades presentes por dente foi mensurada pelo coeficiente de correlação Tau de Kendall (Kendall, 1938).

Após a coleta dos dados os cálculos foram realizados por meio do “software” R 3.1.1 (R Core Team, 2014). O nível de significância utilizado nos testes foi de 5%.

5 RESULTADOS

As características dos pacientes do grupo de estudo e do grupo controle estão detalhadas nas tabelas 1 e 2. No grupo de estudo, foi observada frequência maior de pacientes do sexo masculino (17/31 pacientes). A média de idade ao diagnóstico dos pacientes do grupo de estudo foi de $7,3 \pm 3,9$ (2 a 15) anos e a média de idade ao exame radiográfico foi de $14,2 \pm 5,7$ (5 a 25) anos (tabela 1). O diagnóstico de neoplasia de sistema nervoso central mais prevalente foi meduloblastoma (58,1%), seguido de astrocitoma (25,8%) e ependimoma (3,2%). Quanto ao tipo de tratamento, a maioria dos pacientes do grupo de estudo (77,4%) foi submetida à radioterapia associada à quimioterapia (tabela 2).

Tabela 1 - Características dos pacientes dos grupos de estudo e controle

	Estudo (n=31)	Controle (n=31)
Gênero		
Masculino	17	20
Feminino	14	11
Idade ao diagnóstico (anos)	7,3 (3,9)*	-
Idade ao exame radiográfico (anos)	14,2 (5,7)*	14,2 (5,7)*
NOTA: *média (desvio padrão)		

Tabela 2 – Diagnóstico e tipo de tratamento - grupo de estudo

Diagnóstico	Grupo de Estudo n=31
Meduloblastoma	18 (58,1)
Astrocitoma	8 (25,8)
Ependimoma	1 (3,2)
Outros	4 (12,9)
Tipo de tratamento	
Radioterapia	4 (12,9)
Quimioterapia	3 (9,7)
Radioterapia + quimioterapia	24 (77,4)

NOTA: Valor expresso em números (%)

Com relação à avaliação da condição dental, mensurada por meio do índice CPOD, observou-se no grupo de estudo índice com média de 2,94 e desvio padrão de 4,37.

A tabela 3 faz a comparação das frequências das anormalidades em ao menos um dente entre os grupos. Não há, ao nível de significância de 5%, evidências de que o grupo de estudo apresente frequência maior de anormalidades. Nota-se que o encurtamento radicular grau III - Enc. Rad. grau III (encurtamento grande) foi a anormalidade mais frequente em ambos os grupos, 16,1% versus 9,7%, grupo de estudo e grupo controle, respectivamente.

Tabela 3 – Frequência das anormalidades dentárias por grupo

Anormalidades dentárias	Controle (n=31)		Estudo (n=31)		Total (n=62)		Valor p ¹
	N	%	N	%	N	%	
Agenesia	2	6,5	1	3,2	3	4,8	1
Microdontia	0	0	3	9,7	3	4,8	0,238
Enc. Rad. grau II ²	1	3,2	4	12,9	5	8,1	0,354
Enc. Rad. grau III ³	3	9,7	5	16,1	8	12,9	0,707

¹ Teste exato de Fisher

² Encurtamento radicular grau II

³ Encurtamento radicular grau III

A Tabela 4 avalia as anormalidades por gênero em ambos os grupos, que também não mostra evidência ao nível de significância de 5%.

Tabela 4 - Frequência das anormalidades dentárias por gênero

Anormalidades dentárias	Masculino(n=37)		Feminino(n=25)		Total (n=62)		Valor p ¹
	N	%	N	%	N	%	
Agenesia	1	2,7	2	8	3	4,8	0,56
Microdontia	2	5,4	1	4	3	4,8	1
Enc. Rad. grau II	1	2,7	4	16	5	8,1	0,148
Enc. Rad. grau III	4	10,8	4	16	8	12,9	0,703

¹ Teste exato de Fisher

Em relação à idade, com diferença significativa ($p = 0,037$), microdontia foi a anormalidade mais frequente em crianças que tiveram o diagnóstico antes dos 5 anos de idade, 27,3% contra nenhum caso das crianças mais velhas (Tabela 5).

Tabela 5 - Frequência das anormalidades dentárias por idade ao diagnóstico

Anormalidades dentárias	<= 5 anos(n=11)		> 5 anos(n=20)		Total(n=31)		Valor p ¹
	N	%	N	%	N	%	
Agenesia	1	9,1	0	0	1	3,2	0,355
Microdontia	3	27,3	0	0	3	9,7	0,037
Enc. Rad. grau II	1	9,1	3	15	4	12,9	1
Enc. Rad. grau III	0	0	5	25	5	16,1	0,133

¹ Teste exato de Fisher

Encurtamento radicular grau III (encurtamento grande) somente foi observado em pacientes com mais de 10 anos de idade no momento do exame radiográfico, com diferença significativa ($p = 0,046$), 19% versus 0% nos pacientes com idade inferior a 10 anos (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequência das anormalidades dentárias por idade ao exame radiográfico

Anormalidades dentárias	<= 10 anos(n=20)		> 10 anos(n=42)		Total(n=31)		Valor p ¹
	N	%	N	%	N	%	
Agenesia	1	5	2	4,8	3	4,8	1
Microdontia	1	5	2	4,8	3	4,8	1
Enc. Rad. grau II	0	0	5	11,9	5	8,1	0,165
Enc. Rad. grau III	0	0	8	19	8	12,9	0,046

¹ Teste exato de Fisher

As razões de chance estimadas pela regressão logística pelo método proposto por Firth (1992) estimaram que a chance de microdontia em pacientes com diagnóstico superior a 5 anos é 0,06 vezes a chance do paciente até 5 anos, com intervalo de confiança de 95% variando de 0 a 0,70. E, estimou-se que a chance de encurtamento radicular grau III (encurtamento grande) é 10

vezes maior em pacientes que realizaram o exame com mais de 10 anos, com intervalo de confiança variando de 1,15 a “infinito”.

Foram analisadas questões específicas do grupo de estudo, como a frequência de anormalidades por diagnóstico e por tipo de tratamento. Foi observado 1 caso de agenesia, com diferença significativa ($p = 0,032$), em um paciente com diagnóstico de ependimoma. Nos pacientes com diagnóstico de meduloblastoma, as anormalidades dentárias mais frequentemente observadas foram: encurtamento radicular grau III (22,2%), encurtamento radicular grau II (11,1%) e microdontia (11,1%). Nos pacientes com diagnóstico de astrocitoma, foi observado 1 caso de encurtamento radicular grau III (12,5%), sem diferença significativa (Tabela 7).

Tabela 7 - Frequência das anormalidades dentárias por diagnóstico

Anormalidades dentárias	Meduloblastoma (n=18)		Astrocitoma (n=8)		Ependimoma (n=1)		Outros (n=4)		Total (n=31)		Valor p ¹
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Agnesia	0	0	0	0	1	100	0	0	1	3,2	0,032
Microdontia	2	11,1	0	0	1	100	0	0	3	9,7	0,17
Enc. Rad. grau II	2	11,1	0	0	0	0	2	50	4	12,9	0,165
Enc. Rad. grau III	4	22,2	1	12,5	0	0	0	0	5	16,1	0,846

¹ Teste exato de Fisher

Em relação ao tipo de tratamento, a anormalidade mais frequentemente encontrada em pacientes tratados por radioterapia associada à quimioterapia foi encurtamento radicular grau III (encurtamento grande), 16,7% (Tabela 8).

Tabela 8 - Frequência das anormalidades dentárias por tratamento

Anormalidades dentárias	Só QT(n=3)		Só RDT(n=4)		QT + RDT(n=24)		Total(n=31)		Valor p ¹
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Agenesia	0	0	0	0	1	4,2	1	3,2	1
Microdontia	0	0	0	0	3	12,5	3	9,7	1
Enc. Rad. grau II	1	33,3	0	0	3	12,5	4	12,9	0,405
Enc. Rad. grau III	0	0	1	25	4	16,7	5	16,1	1

¹ Teste exato de Fisher

As Tabelas 9 a 12 avaliam a correlação entre a presença da anormalidade entre os dentes. Se não há nenhum caso da anormalidade no dente, não é possível calcular o coeficiente. O coeficiente varia de -1 a 1. Valores próximos a zero indicam baixa correlação.

Na Tabela 9, calcularam-se os valores em apenas 4 dentes de 3 pacientes que apresentaram agenesia. E, todos em dentes diferentes, o que mostra essa correlação estimada muito baixa. Apenas 1 paciente apresentou agenesia no dente 15 e no 25, porém, não eram os dentes avaliados nos outros pacientes.

Tabela 9 - Coeficientes de Correlações de Kendall (Tau) para agenesia

	13	14	15	16	17	23	24	25	26	27	33	34	35	36	37	43	44	45	46	47
13	1	-	-0,016	-	-	-	-	-0,016	-	-	-	-	-0,016	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-0,016	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-0,016	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

A microdontia, porém, é altamente correlacionada entre os dentes. Quase todos (3) os pacientes avaliados apresentaram microdontia nos dentes 15, 17, 25, 27, 35, 37 e 45 e 47.

Tabela 10 - Coeficientes de Correlações de Kendall (Tau) para microdontia

	13	14	15	16	17	23	24	25	26	27	33	34	35	36	37	43	44	45	46	47
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-	0,81	-	1	-	-	0,81	-	1
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	0,81	-	1	-	-	0,81	-	1
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	0,81	-	1	-	-	0,81	-	1
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	0,81	-	1	-	-	0,81	-	1
33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	0,81	-	-	1	-	0,81
36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	0,81	-	1
43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	0,81
46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

Em relação aos encurtamentos radiculares (Tabelas 11 e 12), há correlação entre os dentes 13, 14, 15, 23, 24, 25, pois um paciente apresenta a anormalidade em todos esses dentes. Já as correlações entre os dentes 16, 17, 26 e 27 (1^{os} e 2^{os} molares) são as mais frequentes e tendem a acontecer juntas. Note que há baixa correlação entre esses dentes e o restante dos dentes com correlação 1, pois, esse caso que apresentou a anormalidade em todos esses dentes foi uma exceção.

Tabela 12 - Coeficientes de Correlações de Kendall (Tau) para encurtamento radicular grau III (encurtamento grande)

[illegible]

6 DISCUSSÃO

Depois das neoplasias hematológicas, os tumores de SNC são os mais frequentes na faixa etária pediátrica. Se considerarmos apenas os tumores sólidos, tornam-se os mais frequentes nesse grupo, em torno de 20% dos casos de neoplasias em crianças abaixo dos 15 anos, isto é, uma em cada cinco crianças com diagnóstico de câncer é portadora de um tumor primário de SNC (da Silva; Sonaglio, 2008).

A maior parte dos estudos sobre efeitos tardios do tratamento antineoplásico em crianças tratadas para câncer são realizados em pacientes com tumores linfoproliferativos, em especial a leucemia linfocítica aguda (Minicucci et al., 2003; Maciel et al., 2009). Desta forma, o presente estudo difere dos demais, pois, avaliou a frequência das anormalidades dentárias em crianças tratadas para tumores de SNC em comparação a crianças saudáveis.

A avaliação da condição de saúde oral pode ser mensurada por meio do índice CPOD (World Health Organization, 1997), que determina a experiência de cárie de um indivíduo pelo número de dentes cariados (C), perdidos (P) e obturados (O). No presente trabalho, a média de idade ao exame clínico e radiográfico dos pacientes do grupo de estudo foi de 14,2 anos e o índice CPOD foi de 2,94. De acordo com o Ministério da Saúde (2012), na região Sudeste, a média do índice CPOD foi de 1,41 (aos 12 anos) e de 4,21 (de 15 a 19 anos). Portanto, a condição de saúde oral dos pacientes tratados para neoplasias do SNC foi similar à média da população em geral para a região. Orientações sobre cuidados com higiene oral, alimentação, tratamentos

preventivos e curativos disponibilizados pela equipe multidisciplinar colaboram para a manutenção da saúde oral dos pacientes sobreviventes ao câncer.

Sabe-se que a gravidade das alterações dentárias depende do estágio da odontogênese / idade ao diagnóstico, tipo de tratamento, dose e área da radioterapia de crânio e coluna e se houve ou não quimioterapia associada (Carpenter, 1978; Jaffe et al., 1984; Sonis et al., 1990; Raney et al., 2000; Prott et al., 2002). No presente trabalho, a maior parte dos pacientes do grupo de estudo foi submetida à radioterapia associada à quimioterapia (77,4%).

Terapias antineoplásicas podem afetar as células envolvidas na odontogênese e causar mudanças no desenvolvimento do esmalte e raízes dos dentes, fechamento precoce dos ápices, atraso no desenvolvimento dentário ou retenção (Jaffe et al., 1984; Takeda et al., 1987; Sandres et al., 2001). Sonis et al. (1990) relataram que crianças tratadas antes dos 5 anos de idade podem apresentar anormalidades dentárias mais graves, pois, os dentes são afetados nos estágios iniciais da odontogênese. O presente estudo está de acordo com os autores, uma vez que foi observada evidência estatisticamente significativa de que a microdontia ocorre com maior frequência em pacientes menores que 5 anos de idade ao diagnóstico.

Quanto menor a idade, maior a chance de anormalidades nas coroas dentárias. Com idade menor que 5 anos, podem ocorrer anormalidades na formação das coroas nos dentes caninos, 1^{os} e 2^{os} premolares e 2^{os} molares (AlQahtani et al., 2010). A microdontia pode ocorrer nos estágios de capuz e campânula da odontogênese, durante os quais o tamanho e formato da coroa tornam-se aparentes. Já a agenesia pode ocorrer antes mesmo da fase de

lâmina, o que resulta em não formação do elemento dentário (Lesot; Brook, 2009).

Os grupos dentários observados no presente estudo foram os caninos, primeiro e segundo premolar e primeiro e segundo molar, devido à melhor visualização desses elementos em radiografias panorâmicas. Estudos sobre a odontogênese mostram que até os 5,5 anos as coroas desses dentes estão entre os estágios 3 e 4 de Nolla, ou seja, com 1/3 e 2/3 da formação coronária, respectivamente (Nolla, 1960; Lesot; Brook, 2009; AlQahtani et al., 2010). Assim, as anormalidades como agenesia e microdontia podem ocorrer em pacientes cujo tratamento antineoplásico foi coincidente com a época de formação coronária desses elementos dentários.

De acordo com os resultados deste estudo, a prevalência de agenesia parece estar relacionada com o diagnóstico de ependimoma, uma vez que o único caso desse diagnóstico foi o único indivíduo avaliado com agenesia. No entanto, outras variáveis podem ter influenciado o desfecho de agenesia. Sabe-se que a idade ao diagnóstico e consequentemente o tratamento desse paciente foi aos 2 anos e que ele foi submetido à quimioterapia associada à radioterapia. Os dentes com agenesia foram 15 e 25 (2^{os} premolares superiores). De acordo com AlQahtani et al. (2010), aos 2 anos de idade ainda não se iniciou a formação da matriz de esmalte e dentina desse grupo dentário. Deste modo, o tratamento pode ter afetado justamente esses dentes e resultado em agenesia, uma vez que coincidiu com o período imediatamente antes da formação dos germes dentários dos 2^{os} premolares superiores.

A ausência de dentes (agenesia) e alterações no tamanho da coroa dentária (microdontia) pode resultar em maloclusões durante o

desenvolvimento do complexo maxilomandibular. Essas maloclusões podem refletir em transtornos da articulação temporomandibular (ATM) e causar dor orofacial, alterações respiratórias e posturais. É importante ressaltar a importância de uma orientação precoce para que os pais e responsáveis pelos pacientes possam procurar tratamento adequado por meio de ortodontia ou ortopedia funcional dos maxilares, após o período de risco de recidiva que, de acordo com von Hoff et al. (2009) é de 5 anos em média.

Em relação às alterações radiculares, o encurtamento radicular grau III (encurtamento grande) foi a anormalidade mais frequentemente observada no grupo de estudo (16,1%). É importante ressaltar que a idade média ao diagnóstico observada nesse estudo foi de 7,3 anos. Nessa idade, as coroas dos dentes avaliados (caninos, premolares, 1º e 2º molares) já estão completamente formadas, porém, as raízes estão em fase de formação, portanto ainda suscetíveis a alterações de desenvolvimento (Logan; Kronfeld, 1933; Nolla, 1960; AlQahtani et al., 2010).

O tratamento antineoplásico por quimioterapia e/ou radioterapia pode resultar em raízes curtas, embotadas e afiladas (Dahllöf et al. 1994). Neste estudo optou-se por usar o parâmetro encurtamento radicular e mensurá-lo por meio de graus (II e III) de acordo com a metodologia proposta por Sonis et al. (1990). Assim, a diferença entre os graus tem mais acurácia em comparação com o uso de “afilamento” ou “embotamento” radicular, termos que refletem uma análise subjetiva. O presente estudo incluiu pacientes com idade ao diagnóstico até 16 anos, período em que as raízes dentárias dos segundos molares, últimos dentes considerados para a avaliação, completam sua formação (AlQahtani et al. 2010). Já a idade ao exame clínico / radiográfico de

muitos pacientes avaliados foi maior que 16 anos, com o objetivo de avaliar possíveis alterações na formação radicular dos dentes estudados.

Embora sem diferença estatisticamente significativa, encurtamento radicular foi observado com maior frequência em pacientes do grupo de estudo com idade ao diagnóstico acima dos 5 anos (grau II - 15% e grau III - 25%). Tais dados estão de acordo com Duggal (2003), cujo estudo comparou dimensões radiculares de 69 sobreviventes ao câncer infantil a um grupo controle, por meio de radiografias panorâmicas. Os resultados mostraram que a área de superfície radicular nos pacientes do grupo de estudo foi significativamente menor do que nos pacientes do grupo controle. Superfícies radiculares menores têm menor sustentação óssea e suporte periodontal, o que implica em prejuízo da saúde oral futura dos sobreviventes ao câncer.

Encurtamento radicular grau III (encurtamento grande) somente foi observado em pacientes com mais de 10 anos de idade no momento do exame radiográfico, com diferença significativa, 19% versus 0% nos pacientes com idade inferior a 10 anos. Pacientes com menos 10 anos de idade apresentam apenas os dentes 1^{os} molares com formação radicular completa. Acima dos 10 anos, dentes com formação radicular completa podem incluir caninos, 1^o e 2^o premolares e 2^{os} molares, além dos 1^{os} molares. Deste modo, de acordo com a metodologia proposta neste estudo, aos 10 anos de idade somente os 1^{os} molares podem ser analisados quanto à formação radicular, pois ao redor dessa idade esses dentes são os únicos com formação radicular completa.

Alimentação adequada e cuidados com higiene oral devem ser rigorosos em pacientes cujas raízes dentárias são mais curtas (menor superfície radicular), pois os dentes têm menor inserção nos ossos da maxila e da

mandíbula, o que pode levar a uma progressão mais rápida da inflamação gengival, doença periodontal, mobilidade e consequente perda dos elementos dentários.

Quando se avaliou a correlação entre o tipo de anormalidade e o grupo dentário, os resultados obtidos neste estudo permitem concluir que a microdontia é altamente correlacionada entre os dentes 2^{os} premolares e 2^{os} molares. Quase todos os pacientes avaliados apresentaram microdontia nesses dentes. É importante ressaltar que a idade ao diagnóstico dos 3 pacientes que apresentaram microdontia foi de 2 anos, o que confere com a maior frequência de microdontia antes dos 5 anos (Maciel et al., 2009). Aos 2 anos, a formação coronária dos 2^{os} premolares e 2^{os} molares está em seus estágios iniciais e assim não mais passíveis à agenesia, porém, ainda suscetíveis à ocorrência de microdontia. Esses dados estão de acordo com os estudos de Pedersen et al. (2012). Os autores também observaram microdontia com maior frequência em 2^{os} premolares, porém, avaliaram pacientes com vários tipos de neoplasias e não somente neoplasias de SNC.

7 CONCLUSÕES

1. De acordo com os resultados obtidos pelo presente estudo, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, microdontia foi a anormalidade coronária mais frequentemente observada nos pacientes do grupo de estudo (faixa etária de 5 a 25 anos). Encurtamento radicular grau III (encurtamento grande) foi observado em ambos os grupos, sendo mais frequente nos pacientes tratados para neoplasias do SNC.
2. Com diferença estatisticamente significativa, microdontia foi a anormalidade dentária mais frequente em crianças que tiveram o diagnóstico de neoplasia do SNC antes dos 5 anos de idade.
3. Encurtamento radicular grau III (encurtamento grande) foi observado nos pacientes com mais de 10 anos de idade no momento do exame radiográfico, com diferença estatisticamente significativa.
4. Pacientes tratados por radioterapia associada à quimioterapia apresentaram maior frequência de anormalidades dentárias, comparativamente aos pacientes tratados somente por radioterapia ou quimioterapia isoladamente, porém, sem diferença estatisticamente significativa.
5. Os pacientes do grupo de estudo apresentaram condição de saúde oral, mensurada pelo índice CPOD, similar à população em geral de acordo com idade e localização geográfica.

8 ANEXOS

Anexo A – Ficha do paciente (grupo de estudo).

Nome: _____

DN: ____/____/____ Gênero: M ☐ F ☐ Escolaridade: _____

Endereço: _____

Tels: _____

Diagnóstico: _____ Tempo de tratamento: _____

Tempo fora de tratamento: _____

Tipo de tratamento realizado: QT ☐ QT+RDT ☐ RDT ☐ Cirurgia ☐

Protocolo QT utilizado: _____

Protocolo RDT utilizado: _____

CPOD: C _____ + P _____ + O _____ = _____

dente	anormalidade	score	dente	anormalidade	score
13			23		
14			24		
15			25		
16			26		
17			27		

dente	anormalidade	score	dente	anormalidade	score
43			33		
44			34		
45			35		
46			36		
47			37		

Anexo B – Ficha de avaliação radiológica (grupo de estudo e grupo controle).

Panorâmica N.: _____

Idade: _____

Sexo: _____

dente	anormalidade	score	dente	anormalidade	score
13			23		
14			24		
15			25		
16			26		
17			27		

dente	anormalidade	score	dente	anormalidade	score
43			33		
44			34		
45			35		
46			36		
47			37		

9 REFERÊNCIAS

AlQahtani SJ, Hector MP, Liversidge HM. Brief Communication: The London Atlas of Human Tooth Development and Eruption. *Am J Phys Anthropol.* 2010;142:481-90.

Ayers KM, Colquhoun AN. Leukaemia in children. Part II--Dental care of the leukaemic child, including management of oral side effects of cancer treatment. *N Z Dent J.* 2000;96:141-6.

Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.237-308.

Beynon AD, Clayton CB, Ramirez Rozzi FV, Reid DJ. Radiographic and histological methodologies in estimating the chronology of crown development in modern humans and great apes: a review, with some applications for studies on juvenile hominids. *J Hum Evol.* 1998;35:351-70.

Braga PE, Latorre MRDO, Curado MP. Câncer na Infância: Análise Comparativa da Incidência, Mortalidade e Sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad. Saúde Pública.* 2002;8:33-44.

Brook AH. Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Arch Oral Biol.* 2009; 54(Suppl 1): S3-17.

Carpenter JS. Dental care for children who have received head and neck therapeutic radiation. *J Pedod.* 1978;3:36-48.

Carrillo C, Vizeu H, Soares-Júnior LA, Fava M, Filho VO. Dental approach in the pediatric oncology patient: characteristics of the population treated at the

dentistry unit in a pediatric oncology brazilian teaching hospital. *Clinics*. 2010;65:569-73.

Cousin GC. Oral manifestations of leukaemia. *Dent Update*. 1997;24:67-70.

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

da Silva RZM, Sonaglio V. Tumores do sistema nervoso central na infância e retinoblastoma. In: Lopes A, Iyeyasu H, Castro RMRPS. *Oncologia para a graduação*. 2ª ed. São Paulo: Tecmedd, 2008. p.667-79.

Dahlöf G, Rozell B, Forsberg CM, Borgström B. Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;77:56-60.

Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics*. 2007;119:554-68.

Dörr W, Hamilton CS, Boyd T, Reed B, Denham JW. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:911-7.

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

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

Embery G, Hall R, Waddington R, Septier D, Goldberg M. Proteoglycans in dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001;12:331-49.

Fayle SA, Curzon ME. Oral complications in pediatric oncology patients. *Pediatr Dent*. 1991;13:289-95.

Firth D. Generalized linear models and Jeffreys priors: an iterative weighted leastsquares approach. In: Y Dodge and J Whittaker (eds). *Computational Statistics* vol 1. Heidelberg: Physica-Verlag; 1992. p.553– 7.

Goho C. Chemoradiation therapy: effect on dental development .*Pediatr Dent*. 1993;15:6-12.

Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Central Nervous System Tumors in Children. In: Freeman CR, Farmer JP and Taylor RE. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.1822-49.

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

Hong CH, da Fonseca M. Considerations in the pediatric population with cancer. *Dent Clin North Am*. 2008;52:155-81.

Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P, Ahern V, Arora M. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer*. 2011;117:2219-27.

Instituto Nacional do Câncer - INCA (2013). Disponível em <http://www.inca.gov.br>.

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

Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel

- M, Beiraghi S, Hudson MM, Sklar CA, Robison LL, Baker KS. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2009;115:5817-27.
- Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30:22-7.
- Kaste SC, Hopkins KP, Jenkins JJ 3rd. Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162:1407-11.
- Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, Crom D, Greenwald CA, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1997;11:792-6.
- Kendall M. A New Measure of Rank Correlation. *Biometrika*. 1938;30:81–9.
- Lesot H, Brook AH. Epithelial Histogenesis During Tooth Development. *Arch Oral Biol*. 2009;54(Suppl 1):S25-33.
- Logan WHG, Kronfeld R. Development of the human jaws and surrounding structures from birth to the age of fifteen years. *J Am Dent Assoc*. 1933;20:379-427.
- Lopes NN, Petrilli AS, Caran EM, França CM, Chilvarquer I, Lederman HJ. Dental abnormalities in children submitted to antineoplastic therapy. *Dent Child (Chic)*. 2006;73:140-5.
- Maciel JC, de Castro CG Jr, Brunetto AL, Di Leone LP, da Silveira HE. Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:361-5.
- Maguire A, Craft AW, Evans RG, Amineddine H, Kernahan J, Macleod RI, Murray JJ, Welbury RR. The long-term effects of treatment on the dental

condition of children surviving malignant disease. *Cancer*. 1987;60:2570-5.

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

Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.489-544.

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

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Programas de Controle do Câncer. "O Problema do Câncer no Brasil", 4ª ed. Rio de Janeiro, 1997.

Ministério da Saúde. SB Brasil 2010. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. - Brasília, 2012.

Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB. Incidência, mortalidade e Sobrevida do Câncer na Infância no Município de São Paulo. Registro de Câncer de São Paulo, 2004.

Nolla CM. The development of the permanent teeth. *J Dent Child* 1960;25:254-66.

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

Oğuz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's

lymphoma. *Eur J Oral Sci.* 2004;112:8-11.

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

Paulino AC, Ritchie J, Wen BC. The value of postoperative radiotherapy in childhood nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43:587-93.

Pedersen LB, Clausen N, Schrøder H, Schmidt M, Poulsen S. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22:239-43.

Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Prott FJ, Handschel J, Micke O, Sunderkötter C, Meyer U, Piffko J. Long-term alterations of oral mucosa in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:203-10.

Raney RB, Anderson JR, Kollath J, Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Heyn R, Glicksman AS, Wharam M, Crist WM, Maurer HM. Late effects of therapy in 94 patients with localized rhabdomyosarcoma of the orbit: Report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-III, 1984-1991. *Med Pediatr Oncol.* 2000;34:413-20.

Rorke LB, Gilles FH, Davies RL, Becker LE. Revision of the World Health organization classification of brain tumors for childhood brain tumors. *Cancer.* 1985;56:1869-86.

Rosemberg S, Fujiwara D. Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the WHO 2000 classification: a report of 1,195 cases from a single institution. *Childs Nerv Syst.* 2005;21:940-44.

Rosenberg SW, Kolodney H, Wong GY, Murphy ML. Altered Dental Root Development in Long-Term Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 1987;59:1640-48.

Rutkowski S, Cohen B, Finlay J, Luksch R, Ridola V, Valteau-Couanet D, Hara J, Garre ML, Grill J. Medulloblastoma in Young Children. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:635–7.

Sandres BJ, Shapiro AM, Hock RA, Weddel JA. Tratamento de pacientes com problemas médicos: Hematologia, Oncologia, Hepatite e AIDS. In: McDonald RE, Avery DR, editors. *Odontopediatria*. 7th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.436–52.

Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ*. 2001;65:896-905.

Smith MA, Ries LAG. Childhood cancer: incidence, survival, and mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.1-12.

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;66:2645-52.

Takeda Y, Kuroda M, Amari E, Yanagisawa T. Failure of root development of human permanent teeth following irradiation. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1987;16:376-82.

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

von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, Deinlein F, Mittler U, Urban C, Benesch M, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Zwiener I, Goette H, Schlegel PG, Pietsch T,

Kortmann RD, Kuehl J, Rutkowski S. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomized multicentre trial HIT'91. *European Journal of Cancer*. 2009; 45 1209-17.

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

World Health Organization. *Oral Health Surveys. Basic Methods*. Geneva: World Health Organization; 1997.

Yasuda K, Taquchi H, Sawamura Y, Ikeda J, Aoyama H, Fujieda K, Ishii N, Kashiwamura M, Iwasaki Y, Shirato H. Low-dose craniospinal irradiation and ifosfamide, cisplatin and etoposide for non-metastatic embryonal tumors in the central nervous system. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:486-92.

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0313/11

Título: ANORMALIDADE DENTÁRIAS EM CRIANÇAS SUBMETIDAS A TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO PARA TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Pesquisador Responsável: Vicente Odone Filho

Pesquisador Executante: Ornella Florio Demasi

Departamento: Pediatria

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 19/10/2011 o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 20 de Outubro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

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

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Grupo de Estudo**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : ANORMALIDADE DENTÁRIAS EM CRIANÇAS
SUBMETIDAS A TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO PARA TUMORES DO SISTEMA NERVOSO
CENTRAL

PESQUISADOR : .Dra Ornella Florio Demasi

CARGO/FUNÇÃO: Cirurgião-dentista

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .85154

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Onco-Hematologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 6 meses

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

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar as anormalidades dentárias em crianças tratadas para tumores do sistema nervoso central quando comparadas a crianças sem histórico de câncer ou outra doença que comprometa o desenvolvimento dentário.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: Primeiramente, o responsável responderá um questionário com os dados pessoais (nome, endereço, idade, gênero) do menor e história médica pregressa como diagnóstico, tratamentos realizados, tempo de tratamento e alta. Após o questionário, a criança será avaliada clinicamente (exame realizado rotineiramente), na cadeira odontológica, com iluminação apropriada, com espelho clínico e explorador, para identificação de problemas orais como cáries, manchas nos dentes, inflamação da gengiva.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: Os procedimentos realizados serão o exame clínico da boca, que consiste em secagem dos dentes e uso de espelho e explorador para identificação de problemas da boca como cáries, por exemplo, e solicitação de raios-X panorâmico de face para avaliação das possíveis alterações dentárias nos dentes de leite e permanentes, que também é solicitado de forma rotineira pelo dentista, principalmente em crianças para avaliar a troca dos dentes e desenvolvimento dos ossos.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3: O desconforto esperado para o exame clínico pode acontecer durante a manipulação dos lábios e bochechas que precisam ser afastados para que os dentes sejam avaliados e pela secagem dos dentes um leve arrepio com risco mínimo, já que essas manobras serão realizadas delicadamente e respeitando os limites da criança. Para a radiografia panorâmica de face, espera-se mínimo desconforto somente pela posição em que a cabeça fica apoiada no aparelho e por não poder mexer a cabeça durante o exame, porém o mesmo leva em torno de um minuto para ser realizado. O risco esperado é o fato da exposição da criança aos raios X.

5 – Benefícios para o participante: Os benefícios incluem o diagnóstico de problemas da boca (cáries, gengivite) e dos dentes, como dentes com tamanho menor, ou falta de algum dente que não se formou, ou com as raízes alteradas. Com o diagnóstico os responsáveis serão orientados quanto aos tratamentos disponíveis (tratamento com aparelhos ortodônticos) e serão encaminhados. **Os pacientes que foram tratados para o câncer no serviço de Onco-Hematologia do ICr/HCFMUSP, serão atendidos no setor de odontologia do serviço citado anteriormente.**

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: Não há.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dra. Ornella Florio Demasi que pode ser encontrado no endereço Rua Galeno de Almeida, 148, Pinheiros, São Paulo, SP CEP 05410-030, Telefone(s): (11) 3897-3800. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira

relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Anormalidades dentárias em crianças submetidas a terapia antineoplásica para tratamento de tumores do sistema nervoso central".

Eu discuti com a Dra Ornella Florio Demasi sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Prof. Dr. Vicente Odone Filho