

Anísio Domingos de Oliveira Júnior

Alterações Dentárias em Pacientes Submetidos à Quimioterapia e Radioterapia

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do Título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração em Diagnóstico Estomatológico.

Uberlândia, 2011

Anísio Domingos de Oliveira Júnior

Alterações Dentárias em Pacientes Submetidos à Quimioterapia e Radioterapia

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do Título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração em Diagnóstico Estomatológico.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Francisco Durighetto Júnior

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Antônio Francisco Durighetto Júnior

Prof. Dr^a. Rosana Ono

Prof. Dr. Danyel Elias da Cruz Perez

Uberlândia, 2011



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

AV. Pará, 1720, bloco 2u – sala 2U09 – Campus Umuarama - UBERLÂNDIA –MG – 38400-902

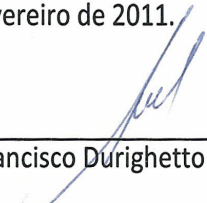
(0XX) 034 –3218-2550



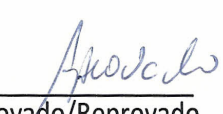
RELATÓRIO DA COMISSÃO JULGADORA DA 198ª DEFESA DE MESTRADO DO CD ANÍSIO DOMINGOS DE OLIVEIRA JÚNIOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA DESTA UNIVERSIDADE.

Às nove horas do dia vinte e cinco de fevereiro do ano de dois mil e onze, reuniu-se a Comissão Julgadora aprovada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para o julgamento da Dissertação de Mestrado apresentada pelo candidato ANÍSIO DOMINGOS DE OLIVEIRA JÚNIOR com o *título "Alterações dentárias em pacientes submetidos à quimioterapia e radioterapia"*. O julgamento do trabalho foi realizado em sessão pública compreendendo a exposição, seguida de arguição pelos examinadores. Encerrada a arguição, cada examinador, em sessão secreta, exarou o seu parecer. A Comissão Julgadora, após análise do Trabalho, verificou que o mesmo encontra-se em condições de ser incorporado ao banco de Dissertações e Teses da Biblioteca desta Universidade. Acompanham este relatório os pareceres individuais dos membros da Comissão Julgadora.

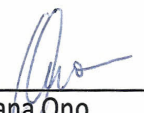
Uberlândia, 25 de fevereiro de 2011.




Prof. Dr. Antônio Francisco Durighetto Júnior
Titulação: Doutor
Universidade Federal de Uberlândia – UFU



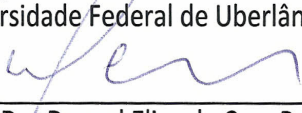
Aprovado/Reprovado




Profª .Drª . Rosana Ono
Titulação: Doutora
Universidade Federal de Uberlândia - UFU



Aprovado/Reprovado



Prof. Dr. Danyel Elias da Cruz Perez
Titulação: Doutor
Universidade Federal de Pernambuco



Aprovado/Reprovado

Dedico este trabalho à:

Deus por me dar força nessa caminhada, me ajudar nos momentos de dificuldade e a ensinar a nunca parar, o importante é que se caminhe, mesmo que de devagar; com a força que Ele te dá.

“Se eu fosse aqui cercado pelo exército do mal, o meu Deus enviaria Seu exército celestial. Com meu coração em paz sirvo ao grande Criador. Eu sou fraco e pequeno, mas potente é Deus, meu Senhor.” C.C.B.

A minha Família

A meu Pai, Anísio Domingos de Oliveira, por me incentivar e acreditar em mim sempre, a minha Mãe, Zilá Maria Oliveira, pela dedicação, empenho, esforço desempenhados durante a realização deste trabalho, a meu irmão Clóvis Domingos de Oliveira pelo auxílio nas dificuldades e deficiências de conhecimento; a minha namorada Simone Aparecida Medeiros companheira e cúmplice nesta jornada árdua até o momento.

Ao meu Professor

Ao meu amigo, orientador, professor, companheiro idealizador do projeto mestrado em minha vida, aquele que me adotou e proporcionou a oportunidade mesmo sabendo das minhas deficiências, das dificuldades, me trata como filho e sempre tenta passar conhecimentos além da vida acadêmica, abrindo mão de momentos particulares para me ajudar, Dr. Antônio Francisco Durighetto Júnior.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Antônio Francisco Durighetto Júnior e a Unidade de Diagnóstico Estomatológico, da Universidade Federal de Uberlândia.

A Simone Aparecida Medeiros pelo esforço e empenho na chamada dos pacientes.

A Prof^a. Dra. Rosana Ono na adequação às normas de elaboração da dissertação.

A Cirurgiã Dentista Maria Auxiliadora Tannús pelo auxílio na busca de pacientes e dicas em relação ao trabalho.

Ao Cirurgião Dentista Luiz Fernando Barbosa de Paulo e a Cirurgiã Dentista Roberta Rosa pela ajuda desempenhada durante a triagem e avaliação dos pacientes.

A Professora, Mayrinha pelas dicas de referências.

A Cirurgiã Dentista Cizelene do Carmo Faleiros pelo auxílio durante a busca de dados dos pacientes.

Ao Biólogo Jean Ezequiel Limongi pelo estudo estatístico.

Aos funcionários do setor de Arquivo do Hospital Odontológico.

Ao Departamento de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, setor de Prontuários.

A Sr^a. Denise que possibilitou a triagem dos prontuários.

Ao Sr. Luis, e Sr^a. Eliane que disponibilizaram a oportunidade de verificação dos prontuários e informações adicionais necessárias para a realização deste trabalho.

A todos os pacientes, mães e pais que colaboraram com o estudo.

Sumário

Listas: -----	11
I - Figuras-----	11
II - Tabelas-----	12
III - Quadros-----	13
IV - Abreviaturas-----	14
Resumo: -----	15
Abstract: -----	16
1. Introdução: -----	17
2. Revisão de Literatura: -----	21
3. Proposição: -----	57
4. Material e Método: -----	59
5. Resultados: -----	62
6. Discussão: -----	76
7. Conclusão: -----	83

Referências: ----- 85

Anexos: ----- 97

I . Lista de Figuras

Figura 1. Gráfico 1, Relação entre neoplasias e gêneros.

Figura 2. Gráfico 2, Idade inicial da oncoterapia e gêneros.

Figura 3. Gráfico 3, Gêneros correlação com alterações dentais.

Figura 4. Gráfico 4, Total das alterações dentárias distribuídas pelos gêneros.

Figura 5. Gráfico 5, Idade, gêneros e casos de hipoplasia de esmalte.

Figura 6. Foto 1, Hipoplasia em dentes anteriores e posteriores face vestibular.

Figura 7. Foto 2, lado direito face vestibular

Figura 8. Foto 3, lado esquerdo face vestibular

Figura 9 e 10. Foto 4 e 5, Imagem clínica dentes 12,11, 21, 22, 31, 41 com hipoplasia.

Figura 11. Gráfico 6, Total de alterações dentais por pacientes.

Figura 12 e 13. Foto 6 e 7, Aspecto clínico dos segundos pré-molares e segundos molares com microdontia, vista oclusal e vestibular respectivamente.

Figura 14. Foto 8, Aspecto radiográfico dos segundos pré-molares e segundos molares com microdontia.

Figura 15. Gráfico 7, Alterações dentais e médias de idade, em anos.

Figura 16. Gráfico 8, Duração de tratamento, média de idade e alterações dentárias distribuídas por grupos de neoplasias.

II. Tabelas

Tabela 1. Relação entre idade inicial de tratamento e gêneros.

Tabela 2. Relação entre diagnóstico e tempo médio de tratamento.

Tabela 3. Neoplasias, gêneros, idade inicial e dose radioterápica e campos.

Tabela 4. Correlação das alterações dentárias específicas entre os gêneros

Tabela 5. Distribuição das alterações dentárias por gêneros, médias de idade, e porcentagem.

Tabela 6. Idade, gêneros e Hipoplasias.

Tabela 7. Distribuição das Hipoplasias de Esmalte de acordo com a média inicial de tratamento.

Tabela 8. Distribuição das Hipoplasias de Esmalte entre os gêneros

Tabela 9. Microdontias observadas entre os pacientes, sua relação com gêneros e a porcentagem verificada.

Tabela 10. Relação das microdontias entre os gêneros.

Tabela 11. Microdontias em faixa etária de 2 a 3 anos.

III.Quadros

Quadro 1.Neoplasias e gêneros.

Quadro 2.Total de pacientes por protocolos.

Quadro 3. Comparação entre os pacientes oncológicos estudados.

Quadro 4. Gêneros, média de idade inicial de tratamento e alterações dentais.

Siglas e abreviaturas

ABVD - Adriamicina, Bleomicina, Vimblastina, Dacarbazina

ASTR CER- Astrocitoma Cerebelar

CTX - Ciclofosfamida

cGy - Centigray

EPEND - Ependimoma

GBTLI - Grupo Brasileiro de Tratamento das Leucemias na Infância

Gy - *Gray*

HBL - Hepatoblastoma

IARC- Agência Internacional para Pesquisa do Câncer

IC - Intervalo de Confiança

ICE - Ifosfamida, Ciclofosfamida, Etoposideo

INCA - Instituto Nacional do Câncer

HE - Hipoplasia de Esmalte

LLA - Leucemia Linfocítica Aguda

LNH - Linfoma Não-Hodgkin

LH - Linfoma Hodgkin

mg/Kg/m² - Miligrama por quilo/metro quadrado

MD - Microdontia

NFBL - Nefroblastoma

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCT- Paciente

QT- Quimioterapia

RMS - Rabdomiossarcoma

SNC - Sistema Nervoso Central

TU OV - Tumor de Ovário

RAD - Dose de radiação absorvida

RT- Radioterapia

Resumo

Este trabalho teve por objetivo avaliar as alterações dentárias encontradas em pacientes que foram submetidos à quimioterapia e radioterapia. Foi realizada uma revisão em prontuários médicos no período de 1991 a 2008, tendo como critério de inclusão idade limite de 12 anos. Para investigação das alterações dentais utilizou-se de exames clínicos e radiográficos. Amostra foi composta de trinta pacientes, sendo dezesseis do gênero masculino e catorze feminino, com média de idade para início tratamento oncológico de cinco anos. A incidência de tumores pediátricos no estudo foi de 60% portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), 16% linfomas e 23% outros tumores. A duração média da quimioterapia foi de vinte meses, e a dose média irradiação 6106 cGy. Neste estudo 56% dos pacientes oncológicos apresentavam pelo menos uma alteração dental. O gênero em que se mais evidenciou anomalias de desenvolvimento dentárias foi o masculino com nove casos e no feminino oito pacientes. As anomalias dentais verificadas foram hipoplasias de esmalte com 33% dos pacientes, seguido da microdontia com 23%. A hipoplasia comprometeu a coroa de todos os dentes e as alterações de tamanho, microdontias os segundos molares e segundos pré-molares. A análise dos resultados mostrou que a idade do paciente, no início da oncoterapia contribuiu de modo a determinar a ocorrência das alterações dentais, ou seja, pacientes com média de idade inicial de dois anos e dois meses apresentaram microdontias e os de quatro anos e seis meses hipoplasias.

Palavras chave: Alterações dentárias, quimioterapia e radioterapia.

Abstract

Objective: To evaluate dental abnormalities found in patients who underwent chemotherapy and radiotherapy. Methods: We reviewed medical records from 1991 to 2008, and as a criterion for inclusion age limit of 12 years, and clinical examinations and radiographic observation for the changes. Results: The sample of thirty patients, sixteen male and fourteen female, mean age of start for cancer treatment five years. The incidence of childhood cancer in the study was 60% for acute lymphoid leukemia (ALL), 16% lymphomas and 23% other tumors. The median duration of chemotherapy was twenty months, and 6106 cGy irradiation. In this study 56% of cancer patients had at least one change dental enamel hypoplasia in 33% of patients, followed by microdontia with 23%. Hypoplasia enamel committed the crown of all teeth and changes in size, microdontia the second molars and second premolars. Conclusion: The results showed that at the beginning of therapy, patients with a mean initial age of two years and two months showed microdontia and four years and six months hypoplasia.

Keywords: dental changes, chemotherapy and radiotherapy.

Introdução

1. Introdução

No Brasil as estimativas de cânceres para o ano de 2010 serão válidas também para o ano de 2011 e apontam uma incidência de 489.270 casos de câncer no geral, envolvendo todos os tipos de tumores malignos acometendo desde crianças até adultos, desses cerca de 9390 serão em crianças e adolescentes até os 18 anos de idade. Em geral, a incidência total de tumores malignos na infância é maior no sexo masculino. Dos cânceres infantis, a leucemia é o tipo mais freqüente na maioria das populações, correspondendo entre 25% e 35% de todos os tipos. Dentre todas as Leucemias, a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a de maior ocorrência em crianças de 0 a 14 anos. Os Linfomas correspondem ao terceiro tipo de câncer mais comum em países desenvolvidos, segundo dados Instituto Nacional Câncer (INCA).

Desde 1980, vem-se observando um aumento linear das taxas de cura dos tumores da infância (Cazé et al., 2010). Mesmo com melhoras nos índices de cura as seqüelas oriundas do tratamento oncológico ainda são fatores a serem observados (Salas et al., 2010). Esse aumento nas taxas de cura é proveniente de recentes avanços dos quimioterápicos empregados, a estratificação de grupos em alto e baixo risco de recidivas, possibilitando índices de sobrevida de cerca de 80% (Reis et al., 2006, Cazé et al., 2010).

Estudos realizados por Cornacchioni et al., em 2004, demonstraram que houve melhorias nos fatores de avaliação de prognósticos como por exemplo, a imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular, estes possibilitaram uma estratificação dos pacientes em grupos de risco de recaída, com isso tem se a oportunidade de melhorar e adotar novas condutas terapêuticas e específicas para cada grupo em tratamento, com isso seria minimizado possíveis seqüelas pós tratamento oncológico e haveria a possibilidade de melhores prognósticos. Os ensaios clínicos de maneira incontestável demonstraram a superioridade da administração de várias

drogas quimioterápicas na indução, que é uma das fases do tratamento oncológico, em comparação a monoquimioterapia, alcançando assim bons resultados no tratamento do câncer (Zanichelli et al., 2006).

As drogas mais utilizadas no tratamento oncológico apresentam uma atuação direta nas células que atravessam o ciclo celular impedindo a replicação de DNA e que invariavelmente provocam o desaparecimento da doença neoplasia (Reis et al., 2006). A atuação dessas drogas não se restringe as células tumorais, irão também comprometer todas as células em multiplicação o que, em pacientes adultos, provoca o aparecimento das mucosites, alopecias, aplasias medulares, neutropenia, plaquetopenia, infecções oportunistas (Fligliolia et al., 2006). Nos pacientes pediátricos, além dos efeitos colaterais apresentados pelos adultos e dependendo da idade de início da poli-quimioterapia, esses estarão susceptíveis desenvolverem alterações nas estruturas que estiverem em fase de formação, diferenciação e desenvolvimento (Sonis et al., 1990, Lopes et al., 2006).

As alterações dentárias apresentadas por pacientes pediátricos submetidos à poli-quimioterapia foram alvo de algumas publicações que descrevem hipoplasia do esmalte (Pajari et al., 1988, Näsman et al., 1997), microdontia (Minicucci et al., 2003, Lopes et al., 2006) agenesias (Kaste et al., 1995, Alpaslan et al., 1999) alteração no fechamento da região apical (Oguz et al., 2004, Dahllöf 2008), encurtamento radicular (Sonis et al., 1990, Avsar et al., 2007), raiz em V (Dahllöf et al., 1988, Näsman et al., 1997), taurodontia (Kaste et al., 1997, Lopes et al., 2006).

A possibilidade de cura das neoplasias oncológicas pediátricas torna possível uma expectativa de vida longa, mas que pode ser marcada por alguns efeitos colaterais sobre as estruturas dentais (Hutton et al., 2010). As hipoplasias de esmalte em dentes anteriores mancham o sorriso, comprometendo a estética dental, o que pode dificultar a inserção social visto que o sorriso é um cartão de visita pessoal e requisito observado no critério da boa aparência, em decorrência desse aspecto a hipoplasia de esmalte contribuiria para piora da qualidade de vida desses pacientes (Rodrigues et al.,

2009). Outra alteração importante é a microdontia que invariavelmente pode provocar desarmonias oclusais, ectopias dentárias e impacção alimentar durante a mastigação (Remmers et al., 2006). Sendo assim seria importante que se estabeleçam medidas preventivas durante o tratamento oncológico que evitem ou diminuam o efeito indesejável das alterações dentais provocadas pela oncoterapia (Oguz et al., 2004, Voskuilen et al., 2009).

REVISÃO DA LITERATURA

2 . Revisão de Literatura

Evolução dos tratamentos quimioterápicos

Simone et al., 1972 realizaram uma avaliação por meio de comparações de regimes de tratamentos em pacientes portadores de Leucemia Linfocítica Aguda com o objetivo de verificar a tolerância dos paciente às altas doses das drogas utilizadas e a necessidade de irradiação crânio espinal como profilaxia do sistema nervoso central. A amostra de 350 pacientes num período de 10 anos foi dividida em cinco grupos de acordo com o período de tratamento, 1962-1965, 1965-1966, 1967-1968, 1968-1970, 1970-1971 e avaliados segundo dados que informaram a completa remissão da doença, início de recidiva, tempo de terapia, médias de remissão hematológica, doses de radioterapia, taxas de óbitos e de sobreviventes. Em suas observações verificaram que a radioterapia cranial aumentou as perspectivas de cura e o Metotrexato mesmo intratecalmente não conseguiu impedir de modo eficaz a recidiva no sistema nervoso central. Mediante os resultados encontrados, essa associação de procedimentos colaboraram para aumentar o tempo livre da doença, o que aumenta a possibilidade de cura desses pacientes. Eles ponderaram ainda que os melhores resultados foram verificados com a utilização de uma terapia agressiva de 2400 rads de irradiação com a administração conjunta de Metotrexato intratecal. Segundo os autores isso deve ser considerado, pois as melhoras nas taxas de cura evidenciaram que há decréscimo nas taxas de recidivas e que provavelmente irão chegar a zero.

Em 1981, Sabino et al., realizaram estudo de revisão de tratamentos para Leucemia Linfocítica Aguda(LLA), descrevendo a experiência acumulada no Instituto da Criança do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo com dados de pacientes admitidos no período de 1977 à 1980. A amostra foi composta de 48 pacientes portadores Leucemia Linfóide Aguda (LLA) da unidade de Onco-Hematologia, sendo 22 do gênero masculino e 26 do feminino, com idade variando de um mês a 13 anos e diagnosticados por

meio de hemograma e mielograma. Para realizar a avaliação de seus resultados dividiram os pacientes classificando-os como de alto e baixo risco de acordo com dados laboratoriais e leucometria. Após isso, começaram a monitorá-los clinicamente verificando a evolução do tratamento, a remissão completa da doença e as diferenças clínicas e laboratoriais da LLA. Mediante os resultados e a avaliação dos efeitos das condutas adotadas, os autores concluíram o reconhecimento de períodos com maior risco de recidivas que foram observados na fase de manutenção, entre a 36ª e 68ª semanas de tratamento, com isso foi instituída uma quimioterapia mais agressiva para minimizar sua ocorrência. Uma sugestão de conduta seria a utilização de drogas intratecalmente e a elaboração de um protocolo conjunto de tratamento entre as instituições brasileiras.

Em 2004, Cornacchioni et al., no seu trabalho retrospectivo, avaliaram em prontuários do Instituto da criança da Faculdade de Medicina de São Paulo crianças com diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) tratados com 3 protocolos diferentes. A amostra era composta de 190 pacientes admitidos para tratamento no período de 1980 a 1988, divididos em 3 grupos de acordo com o regime de tratamento: LLA 80, que apresentava elevadas taxas de recidiva testicular, LLA 82 persistência de recidivas testiculares e LLA 85 no qual foi empregado a droga arabinosilcitosina (Ara-C) em altas doses pela primeira vez. Lembrando que cada protocolo tem como base a experiência clínica e laboratorial colhida do protocolo anterior. Em seus resultados evidenciaram maior efetividade dos protocolos LLA 80 e LLA 85. Essas condutas poderão servir de modelo, respeitando alguns critérios e poderá ser uma possibilidade de pacientes de baixo risco ser tratados em seus locais de origem devido às dificuldades de migrações para centros de referência em tratamento de cânceres infantis. Concluíram que houve significativa melhora dos resultados de sobrevida livre de recidiva e da doença, quando comparamos o primeiro LLA 80 até o último 85, essas melhoras não foram observadas no gênero feminino.

Em 2006, Reis et al. realizaram uma revisão de literatura conceitual de fármacos utilizados em oncologia. Fizeram considerações em relação aos avanços conquistados na evolução das terapias oncológicas alcançando taxas de 80% de cura. O principal objetivo desta revisão foi de indicar as novas perspectivas em relação ao tratamento do câncer em geral. Várias alternativas estão sendo desenvolvidas em virtude dos avanços da genética e de pesquisas que procuram individualizar a quimioterapia, ou seja, cada paciente receberá tratamento específico. Afirmaram ainda que devido ao fato dos agentes quimioterápicos não serem seletivos, inibem a proliferação celular de células normais e cancerosas, conseqüentemente toda ação quimioterápica pode lesar estruturas saudáveis. Outro aspecto importante é o estreito limiar entre dose terapêutica e tóxica, por isso foi observado efeitos indesejados em pacientes em tratamento, ou seja, doses tóxicas para conseguir melhores resultados clínicos de sobrevida livre da doença e curas. A farmacogenética/genômica apresenta possibilidades promissoras, mas ainda há a necessidade de evolução dessas terapias para que estas sejam utilizadas, isso dependerá da realização de mais estudos e posteriormente o uso em larga escala.

Reis et al., em 2007, realizaram um estudo epidemiológico brasileiro dos tumores pediátricos, calculando a frequência desses tumores entre os gêneros, faixa etária mais envolvida, incidência por habitantes e regiões. Todas as instituições têm em seus arquivos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) e até a data da realização desse estudo eram 22 no Brasil. Durante a realização deste trabalho foram utilizadas informações de cânceres pediátricos do período de 1991 a 2001, de 17 RCBP, destes, 15 estavam instalados em capitais brasileiras. Nos resultados encontrados verificou-se uma predominância dos casos de leucemia que variam de 15 a 45% de todos os tumores pediátricos, seguido dos Linfomas com 5 a 25% e os tumores do sistema nervoso central de 5 a 22%. Após avaliação estatística dos dados concluiu-se que é uma alternativa viável a obtenção dos dados a partir dos RCBP que apontam estimativas de incidência de câncer que acometem pacientes durante a infância e isso é uma alternativa viável e que deve ser

utilizada no intuito de descrever o perfil dos tumores pediátricos no Brasil, suas diferenças regionais, além de ser uma ferramenta útil para gestores do Sistema Único de Saúde.

O estudo retrospectivo de Leite et al., em 2007 teve o intuito de avaliar a efetividade do regime terapêutico adotado pelo Grupo Brasileiro de Tratamento das Leucemias na Infância (G.B.T.L.I. 93) utilizaram uma amostra de 108 pacientes com idade inferior a 18 anos, admitidos durante período de 1993 a dezembro de 2001 para tratamento de Leucemia Linfóide Aguda na Fundação Hematológica e Hemoterápica de Pernambuco-Recife. Observaram que as chances de cura têm aumentado aproximando a 80%. Em seu estudo pacientes foram agrupados de acordo com Risco Básico Verdadeiro (RBV), Risco Básico (RB), e Alto Risco (AR), isso em relação às recidivas. Além disso, outras variáveis foram avaliadas como idade, sexo, leucometria, dentre outras. Na avaliação dos resultados a taxa de remissão foi de 96% para RB, 86 a 93% no RBV, e 82% para o AR. Além disso, ao final do estudo, de modo geral, 59% estavam vivos, 34% foram a óbito e 7% perdas de seguimento. Os resultados apontaram para uma menor taxa de remissão e sobrevida global, aumentando os percentuais de recaídas e óbitos na fase de indução, que é uma das mais agressivas, com utilização de drogas em altas dosagens. Neste estudo a leucometria foi uma variável de impacto e pode ser relacionada com a sobrevida dos pacientes. É importante que novos estudos sejam realizados e constantemente essas variáveis sejam analisadas no resultado do tratamento, uma vez que há relatos na literatura de que crianças de países em desenvolvimento quando expostas às condições ideais de tratamento, apresentam resultados semelhantes àqueles de países desenvolvidos.

Ching-Hon Pui et al., no ano de 2009 realizaram um estudo com o objetivo de verificarem a real necessidade da radioterapia profilática em pacientes portadores de LLA com alto risco de recidiva para o sistema nervoso central, avaliaram 498 pacientes. A duração da remissão clínica completa em 71 pacientes, já irradiados profilaticamente, foi comparada com 56 controles. A

remissão completa e contínua mais significativa foi identificada nos 71 pacientes, quando comparada com o grupo controle. Os fatores de risco para recaída, envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) ao diagnóstico e de células T, imunofenotipagem foram registrados. Os efeitos adversos comuns incluíam reações alérgicas a Asparaginase, osteonecrose, trombose e infecção fúngica disseminada. Após suas avaliações relataram que 90% dos pacientes receberam irradiação craniana desnecessária, a omissão da terapia ionizante permitiu o esclarecimento e identificação de alguns fatores de risco para a recidiva como envolvimento do SNC, anormalidades genéticas e as células T. Além disso, as recidivas no SNC e hematológicas seriam eventos concorrentes, a radioterapia craniana poderia permitir uma recaída sistêmica, na medula óssea ou em outros sítios, e o tratamento dessas, com uma terapia de resgate seria complicado, se comparado a uma recidiva no SNC, e estes são plenamente passíveis de tratamento e cura. Como conclusões afirmaram que no ensaio clínico, tiveram como conduta primária os tratamentos intratecais.

Em 2010, Cazé et al., realizaram uma revisão com propósito de avaliar o GBTL99 que é o protocolo utilizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e compará-lo com a literatura existente dos outros protocolos. Relatam que em virtude da evolução dos medicamentos e dos protocolos de tratamentos houve uma melhora na taxa de sobrevivência em torno de 80%. Em sua opinião foi possível verificar que a terapêutica medicamentosa e as fases durante o tratamento da LLA são similares, com obtenção de taxas de remissões dentro dos padrões aceitáveis, não sendo verificados estudos que referenciam a ordem preferencial de administração e nem a ordem seqüencial dos quimioterápicos. Enfatizam que há necessidade de mais estudos futuros.

Odontogênese

Thesleff, no ano 1998, realizou uma revisão de literatura com intuito de verificar a participação dos genes reguladores no desenvolvimento craniofacial. Ressaltou a importância dos estudos genéticos moleculares

envolvidos neste processo de desenvolvimento, além disso, em seu levantamento destacou alguns genes, como por exemplo, o *cbfa1/osf2*; *Msx1*; *Homeobox Dlx1*, *Dlx2*, *Msx1*, *Msx2*; gene *Box Pax9*, *Lef1*, que são responsáveis pela formação das estruturas crânio faciais, agindo de forma coordenada na sinalização dos eventos de desenvolvimento. Alterações nesses genes, como por exemplo, as mutações que poderiam afetar estágios específicos durante a morfogênese e com isso a possibilidade de desenvolverem efeitos nocivos e desagradáveis conseqüências. Portanto uma simples mudança na rede de sinalização dos genes poderá contribuir para alterações nos ossos do crânio, nos maxilares e nos dentes.

Em 2003, Milechti, numa revisão da literatura sobre os mecanismos de interação molecular envolvidos na odontogênese fez inferências relatando que as interações ectomesenquimais são complexas e progressivas. Encontrou ainda evidências de semelhança morfológica e molecular, nos estágios iniciais, no desenvolvimento dos germes dentais, anexos epiteliais, glândula mamaria e salivares.

Alterações dentárias provocadas pelo tratamento oncológico

Koppang, no ano de 1973 realizou um estudo em animais para verificar o estágio mais sensível dos odontoblastos à radioterapia. Em seu trabalho ele utilizou 12 ratos que foram divididos em dois grupos, sendo um deles submetidos à radiação e o outro considerado controle. A evidenciação das alterações estruturais foi possível pela utilização de radio-marcadores com medições realizadas 30 minutos antes da radiação e comparadas as realizadas 24 horas após. Os resultados permitiram afirmar que com o aumento da diferenciação dos odontoblastos diminui a sensibilidade a radiação e os pré-odontoblastos são mais sensíveis aos efeitos da irradiação.

Em 1975, Adatia realizou um experimento com animais, dividindo-os em quatro grupos de três animais em cada, sendo 3 utilizados como grupo de estudo e o quarto considerado controle. O grupo de experimento recebeu 40,

80 e 120 mg de Ciclofosfamida(CTX) respectivamente em uma única dose intraperitoneal e os controles receberam 2 ml de solução salina. Os animais foram sacrificados após o primeiro, quarto e oitavo dia respectivamente à aplicação da droga. Após isso foram preparados para avaliação histológica. Na avaliação dos resultados o grupo controle não apresentou alterações, no entanto, nos grupos experimentais os dentes incisivos apresentaram indícios de alterações que se tornavam mais acentuados com aumento da dosagem da droga, ou seja, 80 e 120 mg respectivamente.

Stene e Koppang, em 1976 em seu estudo com animais, tinham como propósito verificar os efeitos da Vincristina (VCR) na dentinogênese de incisivos de ratos. Para isso utilizaram seis animais adultos jovens e administraram, por via intravenosa, doses de 0.05, 0.5, e 0.7mg/Kg de VCR. Após duas semanas os ratos foram sacrificados, decapitados e preparados para investigação histológica. Mediante essa etapa observaram um padrão diferente da alteração durante a dentinogênese, dos encontrados nos experimentos que utilizaram Ciclofosfamida e irradiação. Em relação ao fármaco do estudo, a VCR, foi evidenciado efeitos dose dependentes, com a observação de linhas incrementais em dentina que aumentavam sua extensão com aumento da dosagem da droga. Essas linhas seriam danos provocados pelo efeito da droga durante a dentinogênese em virtude da morte de células dentinogênicas muito sensíveis a VCR. Essas linhas foram observadas no grupo 0.05 mg/kg, com doses mais baixas. A partir disso, nos grupos posteriores, foi notado aumento e extensão dessas linhas incrementais devido ao efeito de dose dependência. Devido a isso, essa droga parece afetar várias fases durante a dentinogênese e este estudo demonstrou a sensibilidade dos odontoblastos à VCR, em suas diferentes fases de diferenciação e função.

Vahlsing et al., 1977, realizaram um estudo utilizando ratos albinos da espécie Wistar, 5 machos e 5 fêmeas com o objetivo de evidenciar as alterações provocadas pelo uso da Ciclofosfamida fazendo a aplicação de 75 mg /kg em uma única administração via intraperitoneal. Além disso, para

controle, 100 ratos da mesma origem foram observados. Após acompanhamento de sete meses, os animais foram sacrificados e decapitados, posteriormente realizaram avaliações radiográficas e histológicas, que confirmaram o aparecimento de anormalidades nos incisivos dos animais. De acordo com resultados a ciclofosfamida apresentou efeito citotóxico sobre os dentes e pode resultar em alterações no tamanho dos incisivos de ratos. Em virtude disso e dos fatos apresentados, os autores afirmaram que houve um efeito danoso durante a odontogênese, que foi interrompida por um período, mas não por completo, provavelmente em decorrência do uso da ciclofosfamida, e sugeriram que o efeito citotóxico da ciclofosfamida é temporário, mas há alterações de caráter residual e isso pode induzir a distúrbios de desenvolvimento dental.

Catanzarro et al., em 1982, fazem considerações a respeito dos processos de desenvolvimento dental, estes passariam por várias fases iniciação, proliferação, histodiferenciação, morfodiferenciação, aposição calcificação e erupção. Esses estágios são sensíveis a teratogeneses, durante a morfodiferenciação os distúrbios provocariam macrodontia, taurodontia, microdontia, além de outras, e as alterações ocorridas durante a aposição provocaria hipoplasia de esmalte.

Rosenberg, durante o ano 1986, realizou uma revisão retrospectiva, por intermédio de prontuários dos anos de 1978 a 1980, de 398 pacientes, todos com relato de complicações orais. Esses pacientes foram atendidos no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Dental Service e haviam sido submetidos a procedimentos oncoterápicos variados, cirurgias, quimioterapias e transplantes de medula óssea, além de outros. O principal objetivo desta pesquisa era de avaliar as complicações orais após o tratamento oncológico. A amostra foi composta de pacientes com neoplasias malignas tais como Leucemias, Câncer de Mama, Linfoma, dentre outros. As leucemias foram as mais prevalentes, com 33% dos casos em geral. Mediante a avaliação dos dados, verificou-se a ocorrência de vários relatos de hemorragia, febre, dores

mandibulares, dentre outros. Além disso, realizou também o diagnóstico de algumas patologias orais, como pericoronarites, mucosites, metástases orais, cáries e a ocorrência de alterações de desenvolvimento dental em oito pacientes, 2% do montante geral. Até o presente ano havia poucos estudos que foram desenvolvidos com intuito de verificar os efeitos da quimioterapia no desenvolvimento das estruturas dentais. O autor concluiu que a quimioterapia causou complicações orais variadas, e que a avaliação desses pacientes fosse antes do início da quimioterapia, para minimizar os efeitos colaterais pós oncoterapia.

Jaffe et al., em 1984, realizaram um estudo em 68 pacientes pediátricos portadores de neoplasias malignas tais como Linfomas, Leucemia, Rabdomiossarcoma dentre outros, em acompanhamento no The University of Texas M. D. Anderson Hospital, no departamento de Oncologia Dental. A média de idade da amostra foi de 12 anos, sendo que 45 foram submetidos à irradiação em região maxilofacial associado com quimioterapia, com a exceção de dois pacientes, os 23 restantes apenas quimioterapia. Todos os pacientes foram divididos em grupos de acordo com sua doença de base. Dos quarenta e cinco pacientes 82% tiveram alterações no complexo dento maxilofacial dentre elas, má formação radicular, fechamento prematuro dos ápices dentais, incompleta calcificação, distúrbios oclusais, deformidades faciais e trismo. Sendo o grupo dos Linfomas com mais pacientes acometidos, seguido do grupo das leucemias. Notou-se que cinco pacientes tratados com quimioterapia, sem radiação em estruturas faciais, desenvolveram microdontia. Os autores puderam concluir que a idade inicial do tratamento e as altas doses de radiação nesses pacientes que foram irradiados em campos envolvendo estruturas de cabeça e pescoço contribuíram para o desenvolvimento de distúrbios dento maxilofaciais.

Macleod et al., em 1987 realizaram um estudo com o propósito de verificar os efeitos da quimioterapia no desenvolvimento dental. Utilizaram um total de 21 dentes decíduos e permanentes extraídos por motivos ortodônticos

ou pela presença de cáries em nove crianças que haviam sido submetidas a drogas anti-neoplásicas para tratamento de neoplasias malignas. A análise macro e microscópica mostraram que as linhas incrementais da dentina poderiam estar correlacionadas com o número de vezes de administração da terapia citotóxica. Os autores sugeriram que existe uma diminuição da secreção de matriz dentinária pelos odontoblastos e a mineralização não parece ser afetada, assumindo uma taxa constante de deposição mineral. Não houve como verificar o papel isolado de cada droga utilizada, mas seus efeitos nos dentes são de caráter aditivo e sinérgico.

Maguire et al., no ano de 1987, avaliaram 52 sobreviventes de LLA e tumores sólidos com idade entre 3 e 22 anos, juntamente com 49 irmãos na faixa etária de 2 a 23 anos. Todas as crianças com LLA haviam sido tratadas com protocolos quimioradioterápicos. As alterações em esmalte típicas de hipoplasia foram mais comuns quando comparadas ao grupo controle de saudáveis e foram mais freqüentes nos pacientes leucêmicos quando comparados aos pacientes com outros tumores. Os autores sugeriram que maioria dos casos de alterações pode ser correlacionada com tempo de tratamento e o estágio de desenvolvimento dental. Três dentes foram extraídos durante o estudo e avaliados histologicamente com indícios de alterações que sugeriam a presença de linhas incrementais possivelmente relacionadas com o tempo de uso da Vincristina. Esses autores enfatizaram que essas condições não seriam incomuns em pacientes pediátricos submetidos a tratamento oncológico. Este argumento reforça a idéia de que as hipoplasias são causadas durante a formação dos ameloblastos. Crianças tratadas de LLA, em virtude do regime quimioterápico, ser longo e severo, com várias intercorrências, poderiam ter alto risco de danos aos ameloblastos. Ressaltaram que há a necessidade de se fazer a relação entre o tempo em que foi administrada a quimioterapia e a fase de desenvolvimento do dente. Neste estudo não foi possível determinar um modelo que evidenciasse quais os dentes eram mais acometidos e quais sítios, se eram em região de maxila ou mandíbula, mas que nos seus resultados, os dentes superiores foram mais afetados. A relação entre

qual o tipo de tumor que o paciente é portador deve ser averiguada, pois os protocolos de terapia são diferentes, pacientes tratados com quimioterapia e\ou radioterapia tem a possibilidades distintas de terem seus dentes mais afetados e a apresentarem distúrbios na formação de raízes dentárias.

Rosenberg et al., 1987, realizaram um estudo em 17 pacientes que haviam sido submetidos à quimioterapia durante tratamento de LLA antes de completarem 10 anos de idade, com média de idade de 7 anos e 2 meses e com o propósito de verificarem as alterações em nível de desenvolvimento radicular dental. Separaram esses pacientes em grupos com modalidades distintas de tratamento, assim denominados e classificados como: L-2 apenas quimioterapia composta de 16 drogas, com seis pacientes, L-10 utilizou 10 agentes quimioterápicos, com nove pacientes e dois pacientes receberam quimioterapia individualizada composta de nove drogas e inseridos dentro dos grupos L-2 e L-10 por terem recebido apenas quimioterapia. Para a realização desta avaliação foram utilizadas tomadas radiográficas panorâmicas e periapicais que mostraram cinco pacientes com raízes encurtadas e 13 tinham afilamento da porção apical de molar, pré-molares e caninos. Na comparação entre os grupos, as raízes afiladas ocorreram nos grupos L-2 e L-10, este apresentou o encurtamento radicular mais freqüente se comparado ao outro. Na conclusão, os autores afirmam que a idade dos pacientes é um fator a ser considerado no determinante das alterações dentárias. Tendo em vista que houve melhora nas taxas de cura e sobrevivência destes pacientes. As alterações dentárias são um aspecto importante a ser considerado, pois os impactos dessas alterações oriundos dos tratamentos oncoterápicos poderiam contribuir para uma piora na qualidade de vida após o término do tratamento oncológico.

Pajari et al., 1988, realizaram um estudo com 37 casos, sendo 24 portadores de Leucemia e 13 outros tumores, oriundos do Departamento de Pediatria do Hospital Universitário Central de Oulu Finlândia, e 37 controles saudáveis visitantes do Instituto de Odontologia, com propósito de investigar a

prevalência e localização das opacidades de esmalte em crianças. O gênero feminino predominou em relação ao masculino. Em seus resultados encontraram que 91% das hipoplasias de esmalte no grupo de indivíduos portadores de leucemia e estes tinham uma ou mais alterações, 100% dos indivíduos acometidos de outros tumores, e o grupo de pacientes saudáveis 86,5% tinham lesões hipoplásicas. No critério de localização, os três grupos tiveram a região de maxila mais acometida, em cúspides e incisais, nos pacientes com Leucemia foram verificados mais lesões quando comparados com os outros grupos. Diante disso, essa diversidade de resultados pode ser explicada em virtude da diferença entre as idades iniciais de tratamento. Puderam concluir que os pacientes com leucemia iniciaram tratamento em idade mais precoce do que os pacientes com outros tumores.

Matheus et al. no ano de 1990 fizeram um estudo do efeito da Ciclofosfomida (CTX) sobre o desenvolvimento do germe dental do incisivo de camundongos. Utilizaram 36 fêmeas que foram submetidas ao acasalamento e depois de constatado a prenhez, os animais foram separados e divididos em grupo controle e de estudo, sendo que neste, foi administrado, via intraperitoneal, 0,2ml de solução aquosa contendo 30 e 50 mg/kg de CTX, enquanto que naquele apenas 0,2ml de água destilada foi aplicado. Após a remoção dos fetos, estes, foram preparados para avaliação em microscopia ótica 24, 48, 72, 96, 120 horas depois da injeção da droga e três dias após o nascimento. Mediante avaliação dos seus achados, os autores afirmam que a ação da droga é diretamente proporcional à dose administrada, quanto maior esta, maior será a quantidade de células afetadas e maiores danos serão provocados. Houve diferenças entre o grupo controle e o experimental e entre os animais que receberam maiores dosagens da droga, além disso, foi evidenciado que a CTX interferiu no desenvolvimento dos germes dentais de forma diretamente proporcional à dose empregada.

Sonis et al., 1990, compararam 3 tipos de terapia oncológica utilizadas em pacientes com LLA. A amostra foi composta de 97 pacientes com

diagnóstico confirmado antes dos 10 anos, sendo maioria do gênero feminino, no período de 1973 a 1983. Todos os pacientes haviam sido tratados pelo menos cinco anos após a confirmação da doença. No primeiro protocolo foi utilizado somente quimioterapia e no segundo, radioterapia separada em doses de 1800 e 2400 cGy e associada a poliquimioterapia. Para a avaliação das alterações ósseas e dentárias utilizaram radiografias panorâmicas. Os resultados mostraram que 18 pacientes que receberam doses de radiação de 2400 cGy antes dos 5 anos apresentaram alterações de desenvolvimento dentário como 5% agenesias, 22% microdontia, 28% hipoplasia de esmalte e distúrbios radiculares.

Nunn et al., 1991 realizaram um estudo com indivíduos portadores de Leucemias e Linfomas num total de 52 pacientes e 41 como controle, sendo estes irmãos e saudáveis. Em seus resultados não encontraram diferenças estatísticas significantes em relação à saúde oral do grupo de pacientes oncológicos em comparação com controle, mas as anomalias dentárias foram mais freqüentes nos pacientes que receberam tratamento oncológico, dentre estas, as hipoplasias de esmalte e microdontias ambas com 27%, porém não conseguiram esclarecer de forma óbvia se as anomalias dentais eram provocadas pela doença, pela quimioterapia ou ainda por uma combinação de ambos os fatores.

Dahllöf et al., 1994, fizeram considerações em relação a quimioterapia e radioterapia, declarando que essas podem induzir a distúrbios de desenvolvimento em dentição permanente e em estruturas crânio faciais, que o grau de severidade dessas alterações estaria relacionado com a idade do paciente durante o tratamento, modalidades terapêuticas, da dose e do campo irradiado. Os autores utilizaram exames radiográficos e histopatológicos para identificar as alterações dentais em pacientes com diagnóstico de LLA. Em seus resultados notaram a distribuição de linhas incrementais no esmalte de incisivos laterais e as correlacionaram com períodos intensivos de terapia, como por exemplo, a utilização de Vincristina, Doxorubicina, Metotrexato,

combinado com Asparaginase, Mercaptopurina e Ciclofosfamida. No segundo pré-molar foram verificadas essas semelhantes linhas em esmalte e dentina, também correspondendo aos períodos de tratamento. Os resultados encontrados neste estudo apontam para os efeitos de combinações de drogas utilizadas, visto que cada uma delas tem atuação em ciclos celulares diferentes durante a oncoterapia, mas todas têm efeitos citotóxicos. A radiação ionizante induz a danos de caráter quantitativo e qualitativo podendo provocar mudança durante a formação da estrutura dental.

Kaste et al., no ano de 1994(a), verificaram que o impacto dos efeitos da radioterapia está relacionado com fatores variados, como a idade da criança, tempo, dose e estruturas irradiadas. Modelos com animais têm confirmado a radiosensibilidade de células em processo de proliferação celular, o que as torna susceptíveis ao efeito da radiação ionizante. Doses de 30 cGy e 100 cGy provocam prejuízos permanentes no processo de maturação dos ameloblastos e conseqüentemente alterações dentárias.

Kaste et al. 1994(b), escreveram um artigo com ilustrações que demonstravam os efeitos deletérios da quimioterapia e radioterapia na dentição de crianças e adolescentes. Para isso e por intermédio do método comparativo, utilizaram esquematizações no desenvolvimento da dentição humana e as comparavam com radiografias panorâmicas de crianças que foram submetidas à quimioterapia e radioterapia, correlacionando as áreas, o desenvolvimento da dentição, estágio de erupção, maturação dentária e evidenciando assim as anormalidades durante a odontogênese. Este modelo de guia ilustrativo serviria de base para detecção das alterações dentais e para intervenções ortodônticas num planejamento futuro.

Maguire e Welbury, no ano de 1996, concluíram, por intermédio de avaliações clínicas, que o tratamento das leucemias é prolongado e que envolve vários agentes anti-neoplásicos, com tempos de meia vida diferentes, e atuação em ciclos celulares diferentes. Além disso, os pacientes estão sujeitos a fatores de influência externa e interna que poderiam interferir no

processo de desenvolvimento das estruturas dento maxilo faciais. Os graus de severidade dos danos estão diretamente correlacionados com a idade inicial do diagnóstico que define o início da terapia e tempo de duração da oncoterapia como fatores a serem observados para o desenvolvimento das alterações dentais.

Em 1997, Escobar et al., em um estudo preliminar se propuseram a verificar a tolerância dos animais a Mercaptopurina e Vincristina, drogas administradas no tratamento da LLA, durante a odontogênese em ratos. O modelo de estudo composto de 15 animais divididos em três grupos, no qual o primeiro recebeu 0.1mg/kg de Vincristina, o segundo 2.5mg/kg de Mercaptopurina fracionado em quatro doses durante os dias 15, e no terceiro ou controle, apenas solução salina. Na avaliação dos resultados, os animais que receberam Vincristina apresentaram alopecia e emagrecimento e no grupo da Mercaptopurina não se observou diferenças clínicas quando comparado ao controle.

Kaste et al., em 1997, realizaram um estudo por intermédio de exames radiográficos numa avaliação em 423 pacientes com idade limite de inclusão de 13 anos, média de idade quatro anos e oito meses, entre os anos de 1975 a 1991, sendo que todos eles tinham sido submetidos a tratamento oncológico com protocolos dos referidos anos em virtude da LLA. Nos seus resultados apresentados, 39% dos pacientes portavam alterações dentárias. Desse modo verificou-se que as alterações mais comuns foram a de distúrbios na raiz, 19% microdontias, 9% hipodontias e 6% taurodontias, respectivamente. Pacientes que receberam quimioterapia associada à radioterapia cranial desenvolveram mais anormalidades dentais. Diante desses aspectos encontrados, observa-se o efeito sinérgico da irradiação ionizante com a quimioterapia, o que torna esses pacientes com uma maior susceptibilidade a serem acometidos pelas seqüelas dentárias.

Näsman et al., 1997, realizaram um estudo com 16 crianças que foram condicionadas com irradiação e o uso de Ciclofosfamida(CTX) anterior

ao transplante de medula óssea, média de idade de seis anos e três meses, 52 outros pacientes com diagnóstico de vários tipos de tumores, maioria do gênero feminino, média de idade cinco anos e um mês que receberam poliquimioterapia, sem tratamento radioterápico. Todos os pacientes que participaram do estudo receberam tratamento oncológico, tinham idade inferior a doze anos e sobreviventes do câncer a mais de três anos e denominadas como grupo caso. Como grupo controle foi utilizado três crianças saudáveis para cada um paciente que recebeu oncoterapia, isso por motivos estatísticos, oriundas do Departamento de Ortodontia. O método de avaliação foi com radiografias panorâmicas. As crianças tratadas com a CTX mais radioterapia tiveram distúrbios mais acentuados, hipoplasias (44%), microdontias (75%), comparados ao grupo controle. No grupo de 16 pacientes que receberam apenas quimioterapia encontraram 13% de hipoplasias e microdontias, raízes curtas em forma de V observadas em 94% dos pacientes que receberão quimiorradioterapia antes do transplante de medula óssea, além de apresentarem tamanho reduzido dos dentes, quando comparadas ao grupo controle de pacientes saudáveis. A redução do tamanho da raiz foi mais evidenciada do que diminuição da coroa dental. Em seus resultados, os pacientes tratados com irradiação e CTX foram mais acometidos, tinham idade mais precoce do que os que receberam vários agentes anti-neoplásicos. Frequentemente os dentes em processo de desenvolvimento são mais vulneráveis a apresentarem distúrbios de formação dentária. Os autores enfatizaram que pacientes abaixo dos 12 anos de idade são mais afetados e as alterações dentárias mais severas. Houve mais alterações no tamanho dos dentes no grupo que recebeu irradiação e CTX do que nos controles. Consideraram que novas pesquisas deverão ser realizadas com o objetivo de separar as alterações dentárias e agrupá-las com o seu provável causador. A radioterapia parece ser mais danosa que a combinação quimioterápica, afirmaram esses pesquisadores.

Em 1997, Bagesund et al., realizaram um estudo para observar as doses absorvidas na região craniofacial durante a radioterapia numa amostra

de 15 pacientes, 8 homens e 7 mulheres. Para isso eles utilizaram dosímetros termoluminescentes. Em seus resultados após avaliação dos meios de absorção, verificaram que as mais baixas doses absorvidas foram em região de mandíbula e crânio, devido à falta de equilíbrio entre radiação ionizante, ossos grossos e tecidos moles, houve ainda diferenças em relação à absorção quando comparamos lado direito e esquerdo dos pacientes. Também verificaram que existem diferenças entre a dose de referência e a dose absorvida. Um aumento na dosagem para minimizar essas diferenças poderia resultar num risco maior de desenvolvimento de efeitos colaterais, o que poderia provocar seqüelas nos pacientes.

Dahlöf et al., em 1998, realizaram uma revisão de literatura para levantar dados em relação ao desenvolvimento craniofacial em crianças tratadas para doenças malignas. Durante esta, fizeram algumas considerações, como por exemplo, o risco que esses pacientes têm de desenvolverem cardiopatias e segundos tumores. Em relação aos distúrbios crânio faciais, a maioria dos artigos faz uma correlação entre alguns quesitos, como por exemplo, a idade de início da terapia. As crianças que receberam o tratamento abaixo dos cinco anos de idade teriam risco potencial aumentado. Outro fator seria a radiação unilateral que levaria a um crescimento assimétrico do esqueleto facial. A combinação de quimioterapia e radioterapia induziria a alterações mais severas, provocando distúrbios mais danosos e com maiores prejuízos para os pacientes. A terapia com altas doses de ciclofosfamida e irradiação cranial, antes dos transplantes de medula óssea, resultaria em baixas taxas de hormônio de crescimento, devido a lesões em glândulas neuroendócrinas, o que levaria a um retardo ou hipodesenvolvimento das estruturas da face e crânio, assimetrias faciais, deformidades uni e bilaterais, disfunções maxilo-mandibulares e a problemas sérios de oclusão. A mandíbula seria mais sensível aos efeitos da radioterapia quando a comparamos com a maxila. Os protocolos diferentes adotados na terapia oncológica de pacientes pediátricos seria um fator a ser considerado no desenvolvimento de alterações dentárias. Segundo o estudo desses pesquisadores, há um consenso baseado

em estudos científicos, revisões literárias de que a oncoterapia seria um agente etiológico das anormalidades dentais nos pacientes com câncer, principalmente os de alto risco, ou seja, terapias realizadas antes dos cinco anos necessitam de seguimentos clínicos e intervenções em momentos adequados para minimizar seqüelas.

Kaste et al., 1998, realizaram um estudo retrospectivo, com amostra de 52 pacientes pediátricos tratados com quimioterapia e portadores de Neuroblastoma, que iniciaram tratamento de 1963 a 1994, num período de acompanhamento clínico de 31 anos. Para tal estudo, realizaram tomadas radiográficas para diagnosticar as alterações dentárias. Em seus resultados, 71% dos pacientes apresentavam alterações dentais, as microdontias foram mais prevalentes com 38% dos casos, hipoplasia, agenesia e encurtamento radicular com 17 %. Mediante isso, concluíram que pacientes tratados de Neuroblastoma têm maior risco de desenvolverem alterações dentárias, em seus resultados encontraram as seguintes alterações, hipoplasia de esmalte, microdontia, hipodontia, além de outras. Os seus achados tentam ser explicados pela gama de quimioterápicos a que esses pacientes são submetidos e pela idade no início do tratamento.

Möller et al., em 1998, fizeram um estudo de seqüelas dento maxilo faciais em uma paciente de 9 anos de idade, portadora de Rabdomiossarcoma em região de cabeça e pescoço, que devido a extensão tumoral foi considerado inoperável, iniciando assim seu tratamento oncológico com quimioradioterapia. Após seis meses, ela foi encaminhada para o departamento de medicina oral, e para a sua avaliação foi utilizado diversos tipos e técnicas radiográficas, dentre elas, periapicais, panorâmicas, pôsterio anterior, lateral de face e avaliação cefalométrica, após isso, chegou-se aos seguintes resultados, a paciente apresentava raízes encurtadas, desmineralização generalizada, desenvolvimento dental incompleto, além da assimetria facial, seqüelas adversas e severas originadas do tratamento oncológico.

Alpaslan et al., em 1999, realizaram um estudo com intuito de investigarem as condições orais (gengivites, periodontites) e dentais de 30 sobreviventes pediátricos, portadores de Linfoma, após terem realizado oncoterapia, e denominados como grupo caso, comparando com 20 crianças saudáveis considerados controle. Dividiu os pacientes oncológicos em grupos considerando seu respectivo tratamento. Na avaliação dos resultados de comparação entre o grupo caso e o controle, observaram que todas as alterações dentárias foram mais prevalentes no grupo caso, sendo que 47% das hipoplasias foram diagnosticadas neste grupo, e 15% no controle. Verificaram também coroas e raiz malformada em 30% dos pacientes, agenesias em 50%, fechamento prematuro do ápice radicular em 7%, além da não erupção dentária de alguns dentes. Mediante isso, consideraram que a terapia adotada para tratamento do Linfoma resultou em uma alta taxa de anormalidades dentais, mas que mais estudos precisavam ser realizados e que quanto mais jovem o paciente, ou seja, terapêutica para o câncer iniciada nos primeiros anos de vida, mais severos seriam os danos as estruturas dentais, esclarecem em sua argumentação que a imaturidade dos elementos dentais é um risco a ser considerado, pois isso poderia contribuir para futuros distúrbios de desenvolvimento.

Paulino et al., no ano de 2000, avaliaram 30 pacientes oriundos de dois centros de tratamento oncológico, Hospital de Clínicas da Universidade de Iwoa e do Hospital Pediátrico de Iwoa, portadoras de Rabdomiossarcoma na região de cabeça e pescoço com diagnóstico entre os períodos de 1967 a 1994, sendo que apenas 17 destes foram incluídos no estudo em virtude dos critérios de inclusão. Destes, 11 do gênero masculino e seis do feminino, média de idade de 5.7 anos, tratados com radiação ionizante, com média de dose de 50Gy e há 5 anos fora de tratamento. Todos os pacientes apresentaram algum tipo de seqüela pós oncoterapia, dentre estas, observou-se alterações de crescimento facial, disfunção neuroendócrina, distúrbios visuais, atraso intelectual, dentre outras. Mediante exame clínico e radiológico 41% dos pacientes tinham pelo menos uma alteração dental, variando de microdontias

acometendo quatro pacientes, hipodontias em três, raízes encurtadas e até cáries de radiação. Além de 73% de amostra ter desenvolvido assimetria facial.

Dahllöf et al., no ano de 2001, realizaram uma análise retrospectiva por intermédio de um questionário de tratamentos ortodônticos em pacientes sobreviventes de câncer infantil e que haviam recebido transplante de medula óssea, período entre 1975 a 1995, menores que 12 anos antes da terapia oncológica ter sido realizada. Devido ao tipo de tratamento e regime adotados durante a terapia oncológica, os pacientes apresentavam seqüelas, fazendo com que, segundo a opinião dos ortodontistas, a resposta terapêutica ortodôntica não fosse satisfatória, o que gerou dificuldades no manejo dos pacientes. Dos 10 pacientes, quatro tiveram seus tratamentos avaliados e julgados como insatisfatórios. Isso, na sua conclusão, foi creditado pelo regime oncoterápico adotado. Embora os resultados do tratamento não fossem os ideais, a intervenção ortodôntica não produziu efeitos colaterais nessas crianças, um método adotado por três profissionais foi de utilizar forças mais leves de movimentação em pacientes com distúrbios severos em raízes, apenas um paciente mostrou evidências de reabsorção radicular. Esses pesquisadores observaram as dificuldades dos tratamentos ortodônticos e não o risco das complicações que poderiam surgir durante a terapia adotada pelos ortodontistas.

Hölttä et al., 2002, realizaram um estudo caso controle com 18 pacientes em cada grupo. Para investigação das alterações foi utilizado exames radiográficos panorâmicos. Na avaliação dos dados verificaram a presença de distúrbios de desenvolvimento dental, estas, na sua maioria, no grupo caso, dentre os quais, microdontias com 14 pacientes acometidos, enquanto que no controle apenas um paciente apresentava essa alteração, além de severas alterações radiculares, de acordo com a metodologia empregada para este critério, e dentes hipoplásicos. Essas alterações na sua maioria em dentes permanentes. Como consideração para tais distúrbios de desenvolvimento dental, os autores afirmam que estes pacientes tinham sido

tratados com altas doses de quimioterápicos, transplante de medula óssea e eram de baixo risco de recidiva. Esses pacientes necessitarão de acompanhamento realizado por especialistas.

Hetem et al., no ano de 2003 realizaram uma pesquisa com objetivo de verificar os efeitos da Ciclofosfamida (CTX) sobre o desenvolvimento do germe dental, um estudo “in vitro”. Para isso utilizaram fetos de camundongos obtidos com 14 ou com 17 dias de gestação. Após a dissecação dos germes dentais, estes foram colocados em dois meios de cultura, um experimental e um controle, cultivados por sete dias, sendo que a diferença entre um e outro é que naquele foi acrescido 12, 25, ou 50 de CTX. Em seus achados verificaram que a droga interferiu no desenvolvimento do germe dental, mas não ocorreu à morte das células, as células dos animais mais jovens de 14 dias foram mais afetadas do que as de 17 dias, isso em virtude da indiferenciação celular nos germes mais novos, sendo que as células mais velhas estavam num período de maior maturidade celular. Esse aspecto confirma que a severidade dos efeitos teratogênicos estão positivamente relacionados à idade fetal.

Minicucci et al., em 2003, avaliaram 76 pacientes diagnosticados com LLA, separando-os em 3 grupos definidos, GI alto risco, GII baixo risco, GIII protocolos não brasileiros, isso devido as diferenças no regime de tratamento, particularidades de cada protocolo utilizado, média de idade cinco anos e um mês com o propósito de verificar a frequência das alterações dentais em pacientes pediátricos que haviam recebido tratamento a 6 meses. Do montante geral dos pacientes, 13 não apresentaram alterações, os outros 63, em torno de 82% dos pacientes, apresentavam pelo menos uma anormalidade de desenvolvimento dental, dentre as quais eles verificaram 44% dos casos com microdontia e 39 % dos casos com hipoplasia de esmalte, e que isso poderia ser oriundo do tratamento oncológico. Na avaliação dos grupos GI e o GIII tiveram cerca de 50% dos seus pacientes acometidos, sendo que esses tinham idades de um a seis anos. Essas alterações provavelmente seriam em virtude, da intensidade, tipo, frequência e idade dos pacientes. Das 13 crianças sem

anormalidades, 11 tiveram seu diagnóstico entre um e seis anos de idade e oito estavam em idade de formação dental, assim poderiam num futuro desenvolverem alterações, além disso, a idade dentária foi retardada em relação à cronológica. Essas alterações foram comuns em pacientes que foram submetidos à terapia oncológica e o acompanhamento odontológico se faz necessário.

Vissink et al., 2003, realizaram revisão de literatura dos efeitos da RT em cabeça e pescoço, e fizeram considerações a respeito da necessidade do fracionamento da dose de radioterapia, em virtude do tipo histológico do tumor, a localização e o objetivo da radiação ionizante, se é curativa, paliativa ou neoadjuvante. Visto isso, verifica-se que o tecido normal responde de forma diferente do tecido neoplásico, com isso, tem-se a possibilidade de minimizar os efeitos nocivos da radioterapia, e essas considerações podem ser aplicadas para o tecido dental, a exposição de altas doses de RT pode afetar o desenvolvimento dental e a extensão das seqüelas depende do estágio de desenvolvimento da estrutura dentária e doses administradas. Em geral, durante a odontogênese as células pré-formativas estão em fases de diferenciação alternadas ou diferentes, com isso são mais radiosensíveis do que células secretoras que estão em estágio mais desenvolvido de maturação. A exposição à radiação antes da calcificação poderá levar a destruição do dente. A radiação ionizante provoca danos a tecidos normais que estão localizados nos portais de irradiação, provocando efeitos deletérios na dentição e outras estruturas maxilofaciais, com isso o paciente poderá ter impacto negativo na sua qualidade de vida.

Neste contexto, Estilo et al., em 2003, realizaram um estudo retrospectivo, de pacientes no período de 1984 a 1996 que haviam sido submetidos a terapia oncológica devido ao Rabdomiossarcoma. Amostra total de 30, sendo que apenas 10 pacientes atendiam os critérios de inclusão para o estudo, livres da doença por pelo menos cinco anos. Durante a investigação foram realizados exames radiográficos e clínicos. Mediante verificação dos

resultados, 80% dos pacientes apresentaram alterações dentárias como defeitos em esmalte, distúrbios de desenvolvimento de raízes, dentre outras alterações que envolviam o complexo maxilo-facial. Os autores concluíram que as anormalidades encontradas eram provavelmente provenientes da terapia oncológica, a qual os pacientes haviam sido submetidos, dentre as quais, cirurgia, poliquimioterapia, radioterapia, ou ambas.

Neville et al., em 2004, relatou em sua obra que os ameloblastos são sensíveis a estímulos externos e muitos fatores poderiam levar a alterações de desenvolvimento dental dentre esses a terapia antineoplásica. Os defeitos em esmalte provocados por fatores familiares seriam dentinogênese imperfeita a amelogênese imperfeita que compreende um grupo de alterações complexas ligados a fatores de herança genética e na ausência de alterações sistêmicas. A fluorose também provoca alterações no esmalte, mas esta depende da ingestão de altas concentrações de flúor.

Oguz et al., no ano 2004, realizaram um estudo comparativo entre pacientes oncológicos classificados como grupo caso, e pacientes saudáveis denominados como controle, com objetivo de verificarem os efeitos tardios da quimioterapia na saúde oral, como índices acúmulo de placa, gengivites e o desenvolvimento dental em pacientes com Linfoma não Hodgkin, da Faculdade de Medicina da Turquia, com amostra 36 pacientes do grupo caso, sendo 29 do gênero masculino e 7 feminino, e 36 voluntários saudáveis. Idades entre quatro e 17 anos, com média de idade de 10 anos. Para avaliação, utilizaram radiografias panorâmicas e exames clínicos em ambos os grupos. O tempo médio de quimioterapia dos pacientes foi de dois anos e seis meses. Em seus resultados encontraram 67% descoloração, 44% agenesias, 3% microdontias, além de outros, sendo que os pacientes com idade superior a cinco anos, num total de 24, tiveram maior prevalência de defeitos e descoloração de esmalte e má formação radicular, se comparado com menores que cinco anos. Além disso, foi evidenciado que a maioria das alterações dentais, defeitos de esmalte com 56% dos casos, contra 44% nos controles. A alteração na formação

radicular também foi mais prevalente com 44%. Nos seus achados confirmaram que os distúrbios encontrados nesses pacientes poderiam ser originários dos regimes quimioterápicos a que foram submetidos.

Em 2004, Billings et al., realizaram um levantamento bibliográfico de agentes químicos e seu comum envolvimento com efeitos adversos aos tecidos dentais, neste, eles citam alguns efeitos como descoloração de esmalte, susceptibilidade aumentada para cárie, hipomineralização, má formações dentais, além de ressaltar que os medicamentos utilizados na terapia anti-câncer, e utilizados em crianças menores de 5 anos, possibilitariam o desenvolvimento anormal das estruturas dentais, isso dependeria da dosagem e duração do tratamento. Estes deixam implícito que as alterações seriam bem mais severas, dependendo da intensidade desses fatores, e teria estreita correlação com as anormalidades, dentre estas eles destacam, agenesias, distúrbios de esmalte, microdontia e alterações radiculares.

Zarina et al., no 2005 realizaram uma revisão de literatura com propósito de averiguar as anormalidades dentais encontradas em paciente pediátricos sobreviventes de doenças malignas do sangue e posteriormente um relato de um caso clínico de uma paciente de 10 anos de idade, gênero feminino portadora de Leucemia Mieloíde Aguda (LMA) diagnosticada e iniciado o tratamento em 1994, subsequenteemente recebeu quimioterapia com protocolo Berlim, Frankfurt, Munique (BFM), de 1987, com a administração de várias drogas oncoterápicas, além de transplante de medula óssea. Na sua avaliação literária verificaram que a doença mais comum da infância é LLA com 80% e LMA com 15 a 20%, além disso, existe uma correlação bem evidenciada entre idade inicial de tratamento, a combinação quimioterápica e a adição durante o tratamento de radioterapia ou não, com o desenvolvimento das alterações dentárias. A somatória desses eventos culminando nos efeitos após tratamento oncológico, isso resultaria em uma influência negativa na qualidade de vida dos pacientes. Nas alterações encontradas em sua paciente, verificaram por exame radiográfico, que os germes dentais estavam em

variados estágios, taurodontia no dente 26 e 16 e este juntamente com 46 apresentava raízes encurtadas, os segundos molares estavam com a coroa dental bem formada, mas não tinham raízes, além dos distúrbios de desenvolvimento da face. Em resumo apontam para a necessidade do acompanhamento dos pacientes portadores de LMA, já que nas suas considerações são de alto risco e estipulam um tempo de visitas regulares de três a seis meses.

No ano de 2005, Vaughan et al., realizaram um estudo de caráter retrospectivo com a intenção de descrever os tipos e as freqüências das alterações dentárias e as condições de saúde bucal, em pacientes submetidos a transplante de medula óssea no Hospital de St. Jude Children's Research, período de 1990 a 2000, num total de 259 pacientes. A avaliação dos pacientes foi realizada a partir tomadas radiográficas panorâmicas. Em seus resultados, o diagnóstico mais encontrado foi de pacientes com Leucemia 63%, e 150 pacientes 57% da amostra total tinham alguma anormalidade dentária, antes do transplante, eles os separaram em grupos de caucasianos, afros americanos e outras raças, dentre as alterações encontradas por eles, observaram hipodontia em 10 pacientes, microdontia em 11, taurodontia 8, 10 pacientes com hipoplasias e perolas de esmalte dentre outras, sendo que a maioria dos pacientes era portador de leucemia, mas existiam pacientes que em virtude de terem outras neoplasias malignas tinham sido submetidos a outro tipo de regime oncoterápico. A maioria das anomalias foi encontrada em dentes permanentes e entre as raças a prevalência das anomalias foi dos caucasianos, quando comparamos com o grupo dos afro-americanos, mas aqueles foram maioria no estudo. Na conclusão, afirmam que pacientes previamente tratados antes do transplante de medula óssea tiveram alta freqüência de anormalidades dentárias, evidenciando a importância da idade de início de tratamento.

Numa revisão da literatura científica, Tredwin et al., em 2005, relacionaram várias drogas e seus efeitos a estrutura dental, sendo

encontrados dados que suportam seus achados como descoloração intrínseca e extrínseca, danos físicos a estrutura dental, erosões, dentre outros, estes afirmam ainda que medicamentos utilizados para tratamento de câncer podem comprometer o desenvolvimento dental e conseqüentemente levar anormalidades dentárias, confirmando outros estudos realizados com oncoterápicos e seus danos a estruturas dentais. Cogitaram a grande possibilidade de alterações dentárias em pacientes oncológicos, principalmente crianças, abaixo dos cinco anos de idade, quando foi realizado o diagnóstico e conseqüentemente iniciou-se o regime quimioterápico, além disso, a dose e tempo de tratamento devem ser considerados, pois estes podem influenciar de forma direta na severidade das seqüelas dentais.

Na realização do seu estudo retrospectivo comparativo caso controle, Marec Berard et al ., em 2005, verificaram os efeitos da quimioterapia em 27 crianças tratadas em virtude de serem portadoras de Nefroblastoma, entre anos de 1994 e 1998, Siop 93, utilizado pelo Departamento de Oncologia da cidade de Lyon, França, que consiste na adoção da poliquimioterapia com as seguintes drogas, Vincristina, Actinomicina, Doxorubicina e a irradiação. O grupo controle foi composto de 78 crianças saudáveis, com similar idade e gênero. Mediante avaliações radiológicas e de dados contidos nos prontuários, os resultados encontrados foram que 70% do grupo caso tinham desenvolvido alterações dentárias, dentre essas, havia alteração de tamanho radicular 44%, que foram as principais, hipoplasias de esmalte 22%, microdontias 18% e hipodontias 7%. Segundo esses autores suas estatísticas foram significantes em comparação com grupo controle, principalmente quando se compara microdontia à taurodontia. Esses dados fundamentam que o tratamento realizado nesses pacientes portadores de Nefroblastoma pode desenvolver alterações dentárias. Estes autores observaram que a análise das condições dentárias tem que ser realizada antes do início tratamento oncológico e essa deve incluir um pré-tratamento clínico e avaliação radiológica, além de informações aos pais, das prováveis alterações que poderão decorrer após a quimioterapia utilizada.

Höltta et al., no ano de 2005, avaliaram as radiografias de 52 pacientes, com idade abaixo dos 10 anos, que haviam sido submetidos a transplantes de células tronco, altas doses de quimioterapia e radioterapia. Todos os pacientes receberam tratamento no Hospital para crianças e adolescentes da Universidade de Helsinque na Finlândia, período de 1980 a 1999, amostra composta de 26 pacientes do gênero masculino e 26 feminino. Após a avaliação dos seus resultados afirmam que dos 945 dentes estudados 77% apresentaram alterações em relação à coroa e a raiz, e 77% dos indivíduos de estudo tinham dentes com seu desenvolvimento afetados sendo que a faixa etária que foi evidenciado lesões mais graves estava em torno dos 3.1 e 5.0 anos de idade, quando receberam o tratamento oncológico. Eles enfatizam que o encurtamento radicular é um risco a ser considerado para a perda do dente, além das complicações de tratamentos ortodônticos futuros, as raízes curtas diminuem a capacidade dos dentes dar ancoragem aos dentes adjacentes, durante esforços mastigatórios, e que a massa óssea em torno desses dentes afetados é de inferior qualidade. Os autores puderam concluir que a terapia oncológica empregada prejudicou o desenvolvimento das raízes dentais e estas seqüelas irão acompanhar esses pacientes ao longo de suas vidas e deverão ser seguidas clinicamente por um profissional com intuito de minimizá-las.

Lopes et al., em 2006, realizaram um trabalho com o propósito de observar as alterações dentárias em pacientes que foram submetidos a terapia oncológica, os pacientes escolhidos tiveram entrada no serviço no período de 1996 a 2004, num total de 137 pacientes, sendo maioria gênero feminino, e tratados de Leucemia, Linfoma, e Tumores Sólidos, dividiu-os em grupos considerando sua patologia específica. O método de avaliação utilizado foi de radiografias panorâmicas. Os resultados encontrados foram que 39 pacientes, em torno de 29%, tinham algum tipo de anormalidade dental, sendo que a maioria foi de taurodontia com 14%, seguido de microdontia com 7%, anodontia 6%, e 5% de macrodontia, respectivamente, além de outras. O grupo de Tumores Sólidos apresentou mais alterações quando comparamos com o

outro grupo. A faixa etária mais acometida foi abaixo dos seis anos de idade. A microdontia, a macrodontia e taurodontia foram evidenciadas nos pacientes que receberam apenas quimioterapia, e os distúrbios radiculares nos pacientes submetidos à quimiorradioterapia. Após análise dos resultados esses sugerem que a imaturidade do desenvolvimento dental, durante os ciclos de tratamento oncológico seria um fator que contribuiu para um alto risco de desenvolvimento de anormalidades dentárias.

Remmers et al., 2006, realizaram um relato de um caso clínico de uma paciente infantil, com 11.7 anos de idade, tratada com cirurgia e quimioterapia após o diagnóstico de Neuroblastoma, com metástases hepáticas maciças. Nessa, eles verificaram a presença de seis microdentes, sendo que três dentes tinham tamanho reduzido, morfologia das coroas alteradas e os outros elementos dentais anômalos apresentaram tamanho reduzido, mas morfolologicamente normais, com a possibilidade de promoverem, conseqüentemente, distúrbios oclusais. Estes consideram que as alterações foram originadas do tratamento oncológico e que esta influenciou as alterações no processo de desenvolvimento dos dentes, nessa paciente. Esses fatos devem ser considerados pelo Cirurgião Dentista para que possa acompanhar e intervir se houver a necessidade.

Otmani, em 2007, realizou uma revisão de literatura tendo como objetivo uma visão geral dos efeitos da RT em crianças, e postula baseada em dados literários científicos que a irradiação provavelmente induz a distúrbios durante a odontogênese e a severidade dos danos durante o desenvolvimento dentário, poderá ser explicada e relacionada com as fases de proliferação e de diferenciação das células que originarão os elementos dentais, no momento em que realizou a radioterapia. Deve ser considerada uma série de pequenas complicações a todos os pacientes pediátricos que foram submetidos à radioterapia e é de extrema importância a adoção de cuidados em longo prazo.

Avsar et al., 2007, realizaram um estudo comparativo entre casos e controles com propósito de verificarem os efeitos tardios da terapia anti-

neoplásica em 96 crianças com diagnóstico de vários tumores, sendo 50 meninos e 46 meninas(grupo caso), tratadas na Faculdade de Medicina, Departamento de Oncologia da Universidade de Ondokuz Mayis, Turquia, entre períodos de 1997 a 2005, sobreviventes de cânceres infantis, comparado os com 96 crianças saudáveis(grupo controle). Como métodos de diagnóstico das alterações utilizaram radiografias panorâmicas e avaliações clínicas. Nos seus resultados encontraram cinco microdontias, 5.2% dos casos, um no controle, nas hipoplasias de esmalte 11 pacientes acometidos, 11.5% e nove no controle. Mediante seus resultados afirmaram que esses pacientes apresentam risco aumentado de desenvolverem distúrbios dentais quando se realiza comparação com grupo controle, sendo que aproximadamente 70% dos pacientes do grupo caso apresentavam algum tipo de alteração de desenvolvimento dental, e estes, também foram mais prevalentes do que nos controles. Os autores concluíram que os pacientes pediátricos que foram submetidos à oncoterapia possuíam maior risco de desenvolverem alterações dentais.

Na sua avaliação retrospectiva, Martin et al., em 2008, realizaram uma comparação entre idade óssea, dental e cronológica em 73 pacientes sobreviventes de LLA, no período entre 1991 a 2004. Para a avaliação desses parâmetros utilizou-se de radiografias panorâmicas. Como metodologia de trabalho dividiu esses pacientes em três grupos, menores que seis anos, entre seis e nove anos e maior que nove anos, isso baseado na idade inicial do diagnóstico. Observam que a quimioterapia e radioterapia podem atrasar o crescimento global bem como o desenvolvimento dental. Nos seus achados, apesar de haver limitações estatísticas, por causa do pequeno tamanho da amostra, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os parâmetros de idade óssea e dental e esta pode estar alterada em pacientes que foram submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia. Enfatizam que um estudo prospectivo poderia melhorar as observações e determinar o impacto dentário que isso pode ocasionar.

Em sua revisão de literatura Dahllöf et al., em 2008, procuraram relatar os efeitos tardios orais e dentais provenientes da terapia oncológica em pacientes pediátricos, dando ênfase as crianças que receberam transplante de células tronco. Dentre estas, as alterações verificadas, entre esses pacientes, destacam-se a má formação radicular, microdontia, fechamento prematuro do ápice apical, aumento da incidência de aplasias, dentre outras seqüelas citadas na literatura. Em relação à radioterapia em pacientes com idade prematura esta parece ser um risco de agravo no desenvolvimento das anormalidades dentais, além desses fatores, o tratamento odontológico desses pacientes demonstra ser mais complicado devido aos tipos de distúrbios dentais que estes pacientes poderão desenvolver, principalmente, os distúrbios radiculares.

Kaste et al., no ano de 2009, realizaram um estudo multistitucional, do impacto da quimioterapia e da radiação no desenvolvimento das anormalidades dentais em adultos sobreviventes de câncer infantil, amostra composta de 9308 pacientes, período de diagnóstico e tratamento realizado entre 1970 a 1986, portadores de Leucemias, Linfomas Hodgkin e não Hodgkin, Neuroblastoma e Sarcomas. Nos resultados encontrados a Leucemia foi a mais prevalente com 34%, seguido dos Linfomas 12%. O gênero feminino foi maioria. Verificaram 998 pacientes com hipoplasia de esmalte, 785 pacientes microdontia, 698 com hipodontia, má formação radicular em 464, dentre outras. Dentro dos seus achados eles constataram que a irradiação maior que 20 gray, e os agentes alquilantes utilizados nos regimes quimioterápicos aumentam o risco de desenvolvimento de alterações dentais. Essas modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento de cânceres são fatores de risco para diversas seqüelas orodentais em sobreviventes de câncer pediátrico. Esses ressaltaram que se os agentes quimioterápicos forem utilizados em pacientes menores que cinco anos existe maior risco de desenvolver seqüelas odontológicas.

Em 2009, Maciel et al., avaliaram a saúde oral e dental de crianças e adolescentes tratados para LLA, no Hospital de Clínicas da cidade de Porto

Alegre , Brasil, no qual 56 pacientes do grupo de estudo em comparação com 56 do grupo controle, oriundos do serviço de Odontologia do referido hospital e de uma escola pública da referida cidade, foram avaliados. Este foi constituído de crianças saudáveis, pareadas em gênero e idade com o grupo de estudo. No método foram utilizadas radiografias panorâmicas e exames clínicos. A idade limite foi de 13 anos. A partir dos dados verificados, esses, concluíram que as anomalias mais comuns em pacientes do seu estudo que receberam tratamento oncológico foram observadas taurodontia, agenesias em 50% dos casos, hipoplasia de esmalte em 23 pacientes 41%, microdontias em 14 pacientes 25%, todas essas alterações foram mais evidenciadas no grupo de estudo, com ocorrência acima de 34 % se comparado com as pacientes do grupo controle, ou seja, saudáveis. Em torno de 45% dos pacientes tratados tinham pelo menos um dente anômalo. Em relação à faixa etária a microdontia foi mais verificada nos pacientes abaixo dos cinco anos de idade, e os pacientes submetidos à quimiorradioterapia apresentaram mais microdontias do que os que receberam apenas quimioterapia. Em relação à saúde oral os dados não apresentaram diferenças significantes quando comparamos os grupos estudados. Esse autor destacou que as anomalias dentais ocorrerão em maior intensidade e frequência em pacientes que realizarão o tratamento oncológico antes dos cinco anos de idade, e em virtude do prognóstico favorável ou desfavorável, poderá ser instituído para este paciente tratamento multimodal, associado ou não com radioterapia e posteriormente, ser for necessário, realização de transplante de medula óssea, portanto o acompanhamento estomatológico é aconselhável.

Van der Pas-van Voskuilen et al., em 2009, estudaram os efeitos danosos tardios da terapia citotóxica associada ao transplante de células tronco, no desenvolvimento das estruturas dentais de pacientes sobreviventes, que receberam transplante e realizaram quimioterapia. Uma amostra de 40 pacientes, avaliados no mínimo de dois anos após o transplante. Para essas investigações foram utilizadas radiografias panorâmicas e um exame oral. Em seus resultados foram notados uma prevalência de agenesia dentária. Isso

ficou evidente em crianças menores de três anos de idade, quando comparamos com pacientes pediátricos com idade mais avançada. Quase todas as crianças examinadas tinham um distúrbio dental incluindo agenesias e raízes curtas. Concluindo, as complicações que afetam o processo de mineralização dental são irreversíveis e podem contribuir para uma piora na qualidade de vida desses pacientes. Como há um aumento da taxa de sobrevida e cura dos cânceres infantis é necessário mais investigações para confirmação dos nossos resultados encontrados.

Rodrigues et al., 2009, realizaram um estudo com 43 caso e 129 controles para analisar as condições orais e as anomalias dentárias em pacientes pediátricos pós terapia oncológica. Para avaliação utilizaram exames clínicos e radiográficos. Em seus resultados verificaram defeitos de esmalte 86%, microdontia 19%, encurtamento radicular 9%. Houve diferenças estatísticas significantes em relação ao grupo caso e controle. Concluíram que a terapia oncológica em crianças de zero a sete anos aumenta a prevalência das anomalias dentais.

Vasconcelos et al., 2009, em seu trabalho, avaliaram 92 crianças, divididas em dois grupos, um controle e outro de estudo, de 46 pacientes em cada. As idades variavam 4 a 12 anos, sendo que o grupo teste havia recebido tratamento para LLA, quimioterapia e radioterapia. Para a avaliação dos pacientes utilizou-se radiografias panorâmicas e as comparou com uma tabela de desenvolvimento dental feita por Dermijian. Após verificação dos resultados concluíram que o tratamento oncoterápico pode influenciar na maturidade dental desses pacientes. De acordo com os resultados do seu estudo, deve ser considerado que sua amostra foi pequena, mas houve diferença significativa entre idade cronológica e idade dental quando se comparam os dois grupos avaliados. Os autores concluíram que a terapia anti-neoplásica interfere na maturidade dental, no processo de formação do dente e no desenvolvimento das raízes.

Atar et al., 2010, realizaram uma revisão de literatura com o propósito de avaliar a influência das desordens sistêmicas no desenvolvimento de alterações dentárias, dentre várias doenças, ele cita a Leucemia e as complicações oriundas do seu tratamento, visto que a maioria das alterações dentais encontradas nesses pacientes e detectadas por intermédio de radiografias panorâmicas são oriundas da duração do tratamento oncoterápico.

Hsieh et al., em 2010, realizaram um estudo com intuito de analisar os efeitos provocados nos desenvolvimentos dos dentes, devido a terapia para o câncer realizado durante a infância. Para isso avaliaram pacientes que estavam em acompanhamento após terapia oncológica e em processo de remissão a mais de cinco anos, oriundos do Hospital Infantil em Westmead na Austrália, tratados no período entre 1998 e 2003, numa amostra de 106 participantes. Todos os pacientes tinham menos de 16 anos de idade. Os autores afirmam que a dose acumulativa de ciclofosfamida aumenta o risco de desenvolverem alterações dentárias, além de outros distúrbios ao longo da vida. Doses acima de 7500mg/m^2 são consideradas como fator de risco para aumento das anormalidades dentais, isso indicaria um fator de dose dependência dessa droga e das anormalidades dentais. Estudos prospectivos em crianças recebendo ciclofosfamida bem como investigações em relação aos mecanismos de atuação dessa droga e dos efeitos biológicos são obrigatórios, pois há um aumento crescente de pacientes sobreviventes do câncer que foram submetidos à terapia oncológica.

Hutton et al., no ano de 2010, avaliaram 120 pacientes 69 do gênero masculino e 51 feminino, de zero a 17 anos de idade que haviam sido submetidos a terapia oncológica, no Hospital da Criança, em Birmingham, Reino Unido, no Departamento de Oncologia, portadores de Linfomas, tumores sólidos (Neuroblastomas e Rabdomyossarcomas) e outros tumores, tratados com altas doses de quimioterapia e avaliados e estratificados segundo o tipo do tumor e o tratamento específico. Relata que as Leucemias são tipos de

câncer mais comum da infância, seguido dos Linfomas. Nos seus achados, oito pacientes com hipoplasia de esmalte, nove pacientes com microdontia, sendo que nos pacientes de Rabdomiossarcoma, 20% apresentavam microdontias e o Neuroblastoma com 14% de seus pacientes com a mesma alteração dentária. No grupo que recebeu altas doses de quimioterapia e resgate com células tronco, 20% apresentaram microdontia, sendo superiores mais afetados, e o primeiro pré-molar seguido do segundo pré molar com 15.4% dos eventos. Em seus achados, os pacientes que foram tratados com regime oncoterápico para Neuroblastoma e Rabdomiossarcoma, desenvolveram mais alterações dentais, provavelmente por causa das altas doses de quimioterápicos e da idade no início da terapia, essa na faixa etária de 3.5 anos, mais susceptíveis a desenvolverem microdontias, em comparação com grupos de pacientes mais velhos. Os autores concluíram que há a necessidade de se acompanhar odontologicamente para que se consiga abordar, em momento oportuno, prováveis anomalias decorrentes da terapia.

Ioannidou-Marathiotou et al., em 2010, realizaram uma avaliação de uma paciente portadora de Carcinoma de Nasofaringe que foi tratada com quimioterapia e RT em região de cabeça e pescoço e está sem tratamento oncológico a 6 anos, com o propósito de descrever as complicações a longo prazo e se a dose de radiação ionizante foi absorvida de forma constante em toda a cavidade oral. Para a realização deste estudo utilizou-se de dados clínicos e radiográficos e um Sistema de Planejamento Bidimensional de Tratamento (SPBT) e de individualização de campos para irradiação. Na avaliação quantitativa da radiação emitida para mandíbula os dados revelaram uma alta taxa de dose absorvida na região posterior e uma dose mínima em região anterior. De acordo com a avaliação dos pesquisadores o SPBT resultou em uma minimização dos danos graves das estruturas dentais e esqueléticas. Além disso, a paciente tinha 14 anos de idade quando iniciou a terapia oncológica, o crescimento maxilar estava completado e apenas resíduo potencial de crescimento se manteve nessa paciente, isso provavelmente ocasionou um retrognatismo, observado seis anos após o tratamento. E de

acordo com seus resultados, um bom planejamento e a adoção de técnicas de irradiação computadorizadas e individualizadas, que consigam preservar estruturas adjacentes ao tumor podem minimizar as seqüelas da radiação ionizante no complexo maxilo facial.

Valenzuela-Salas et al., 2010, em sua descrição, a respeito de um relato clínico, de uma paciente portadora de um Linfoma não Hodgkin em maxila, 5 anos de idade, tratada com quimioterapia e radioterapia no Hospital Universitario de Reina Sofia de Córdoba na Espanha, regime de tratamento composto de Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexato e Prednisona, associado à dose radioterápica de 26 Gy, em campos do lado direito envolvendo seio maxilar, assoalho de órbita, cavidade nasal e palato duro. Após a sua cura, em torno dos 12 anos, a paciente apresentava sérias e adversas seqüelas maxilo faciais, em virtude da oncoterapia a que foi submetida.

PROPOSIÇÃO

3. Proposição

O presente trabalho realizou uma avaliação em pacientes oncológicos pediátricos oriundos do Departamento de Oncologia, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais que foram submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia com intuito de identificar a ocorrência das alterações dentárias provocadas pelo tratamento oncológico, dentre essas hipoplasias de esmalte e microdontias.

Material e Método

4. Material e Método

O presente trabalho obteve parecer favorável do Comitê de Ética, em pesquisa com seres humanos, da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, protocolo 467/10, por atender às normas preconizadas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, em anexo 1. Ressaltamos que previamente a realização do exame clínico foi solicitada a autorização do paciente, se maior de 18 anos ou do responsável legal quando menor de 18 anos de idade, mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, em anexo 2.

Realizou-se um estudo observacional, do tipo transversal, população-alvo pacientes pediátricos tratados no Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais no período de 1991 a 2009. A seleção foi realizada em prontuários arquivados tendo como parâmetro de inclusão faixa etária de 1 a 12 anos de idade e submissão a quimioterapia, radioterapia ou ambas as terapias. Todos os dados foram anotados em uma ficha de prontuários (Anexo 13) elaborada para finalidades deste trabalho, sendo que esta continha os dados pessoais, endereço, diagnóstico, terapêutica utilizada, data do início do tratamento e possíveis intercorrências.

Inicialmente foram selecionados 79 pacientes sendo que a sua maioria não pode ser avaliada, pois durante a tentativa de localização alguns haviam falecido ou mudado de endereço o que reduziu nossa amostra para 30 pacientes.

Na população avaliada foram realizados exame clínico intra bucal, sempre pelo mesmo Cirurgião Dentista e os dados anotados na ficha clínica (Anexo 14). Após o exame clínico, todos pacientes foram encaminhados para o setor de Imaginologia da Faculdade de Odontologia para realização de exames radiográficos panorâmicos e quando necessária radiografia periapical. A leitura das imagens foi realizada por um único Cirurgião Dentista especialista em Imaginologia Odontológica. As alterações clínicas e radiográficas encontradas

foram denominadas de acordo com os livros textos de Patologia Buco-dental (Neville et al., 2004) e de radiologia odontológica (Alvares & Tavano, 2009) e anotadas em ficha radiográfica (Anexo 15) confeccionada para atender as necessidades deste estudo.

Na análise estatística o programa utilizado para avaliação dos dados clínicos deste estudo foi o Biostat 5.0. Nas comparações para duas proporções foram utilizados os testes Exato de Fisher ou o Qui quadrado, de acordo com a aplicabilidade de cada teste. Para a comparação das variáveis contínuas não-normais utilizou-se o teste não paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney (*teste U*) ($\alpha = 5\%$), com o intuito de avaliarmos as correlações entre pacientes com e sem alterações dentais, gêneros, idade inicial de tratamento e duração do tratamento.

Resultados

5 . Resultados

A amostra analisada foi de trinta pacientes pediátricos submetidos a tratamento oncológico mostrou dezesseis do gênero masculino e quatorze do feminino. O diagnóstico mais freqüente foi Leucemia Linfóide Aguda (LLA) com dezoito pacientes, dez do gênero masculino e oito do feminino e que juntos constituíram 60% da amostra. Os Linfomas somaram cinco casos, todos do gênero masculino e os sete pacientes restante apresentaram casos únicos de Nefroblastoma, Hepatoblastoma, Rabdomiossarcoma, Carcinoma Espinocelular (CEC) em nasofaringe, Astrocitoma Cerebelar (Astr.Cereb.), Epedimoma e Tumor de Ovário, todos estes classificados como outras neoplasias. Destes seis eram do gênero feminino e um do masculino. Quadro1 e Figura 1 respectivamente.

Quadro 1. Neoplasias e gêneros.

DIAGNÓSTICO	MASCULINO	FEMININO
L.L.A	10	8
Linfomas	5	0
Outras neoplasias	1	6

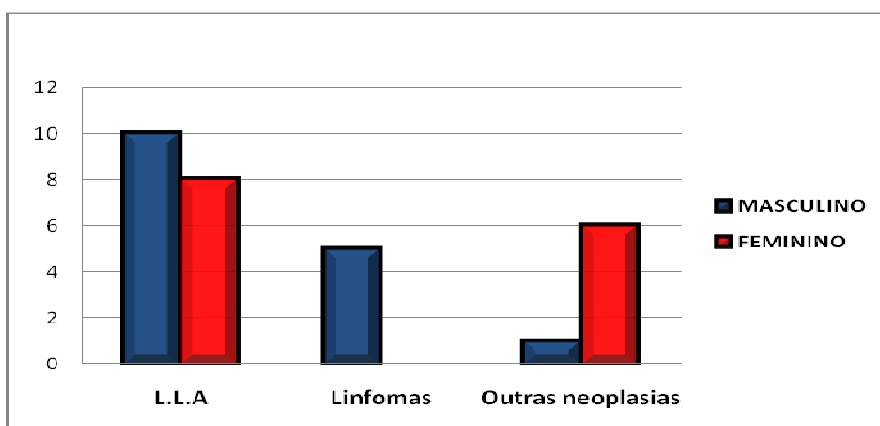


Figura 1- Gráfico relação entre neoplasias e gêneros.

A idade de início de tratamento, de todos os pacientes, sem distinção por tratamentos respectivos ou por neoplasias observadas variou de 1 ano de idade até 12 anos. **Figura:** Gráfico 2 e Tabela 1, respectivamente.

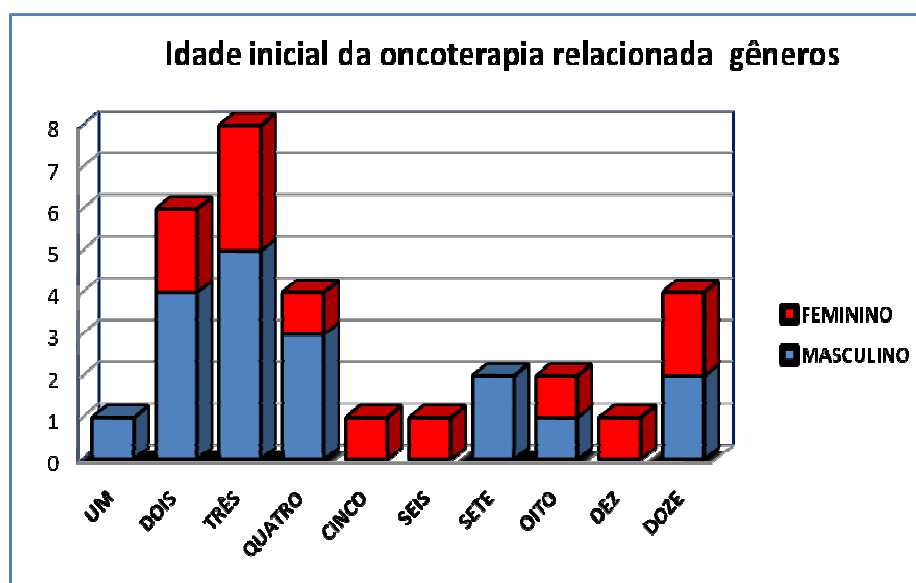


Figura 2. Gráfico Idade inicial da oncoterapia e gêneros.

Tabela1. Relação idade inicial de tratamento, gêneros e total de pacientes.

IDADE INICIAL DO TRATAMENTO	MASCULINO	FEMININO	TOTAL
UM	1	0	1
DOIS	4	2	6
TRÊS	5	3	8
QUATRO	3	1	4
CINCO	0	1	1
SEIS	0	1	1
SETE	2	0	2
OITO	1	1	2
DEZ	0	1	1
DOZE	2	2	4

O tratamento quimioterápico para os portadores de LLA seguiu os regimes terapêuticos preconizados pelo Grupo Brasileiro de Tratamento das

Leucemias na Infância (GBTLI) com dois protocolos diferentes, 93 e 99 com as prescrições de Prednisona (40mg/m²/dia); Vincristina (1,5mg/m²/sem); Asparaginase (5000UI/m²/dia); Daunorrubicina (25mg/m²/sem) associado ao Metotrexato 8mg, Citarabina 16mg e Dexametasona 2mg/m² administrados via intratecal (MADIT). Os pacientes diagnosticados com Linfoma foram tratados utilizando Adriamicina 25mg/m²; Bleomicina 10 UI/m²; Vimblastina 6mg/m² e Dacarbazina 375mg/m² (ABVD) e para os outros tumores foram utilizadas a Cisplatina, Ifosfamida, Etoposideo, Doxorrubicina e Adriamicina, Quadro2. Em anexo, 7 ao 12, protocolos de tratamento.

Quadro2. Total de pacientes por protocolo.

PROTOCOLO REALIZADO	QUANTIDADE
GBTLI99	12
ABVD	5
GBTLI93	5
CDE	1
CDF	1
CV	1
AVD	1
DCDA	1
BFM	1
ICE/VACCT	1

O tempo médio de duração dos tratamentos quimioterápicos ficou em torno de vinte e sete meses nos pacientes com LLA e os Linfomas em torno de onze meses sem considerar o tempo de radioterapia. Nos pacientes que portavam tumores malignos variados, denominados como Outros Tumores, a duração da terapia foi de nove meses. Tabela 2.

Tabela 2. Relação entre diagnóstico, tempo médio de tratamento.

DIAGNÓSTICO	*DURAÇÃO DA QUIMIOTERAPIA	Total **PCT
LLA	27	18
LINFOMA	7	5
Outros Tumores	9	7

*Média calculada em meses,**Pacientes.

A radioterapia foi utilizada como adjuvante em seis pacientes, 20% da amostra sendo importante ressaltar que em nenhum caso houve irradiação na região dento facial. O único que recebeu tratamento radioterápico na região crânio facial foi o que teve diagnóstico de Ependimoma. A dosagem média de radiação nesses pacientes foi de 6106 Gcy, e a de idade em torno dos sete anos e um mês. A dose radioterápica variou entre 1800 a 7200 cGy. Dados descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Neoplasias, gêneros, idade inicial e dose radioterápica e campos.

Neoplasia	Gêneros	Idade inicial (em anos)	Dose de RT(cGy)	Campos irradiados
Cec. Nasofaringe	**Fem.	10	7200	Cervical Bilateral
Astr. Cereb.	Fem.	8	5580	Cerebelar
*Ependimoma	Fem.	3	5540	Mastóidea Bilateral
Linfoma	***Masc.	12	3000	Mediastino
Linfoma	Masc.	4	2100	Cervical Bilateral
LLA	Masc.	3	1800	Cranial

*Recebeu apenas Radioterapia. **F: Feminino;***M: Masculino.

As alterações dentárias foram encontradas em dezessete pacientes representando 56% da amostra sendo nove masculinos e oito do gênero feminino, Figura 3. Não houve significância estatística ($p < 0,05$) na relação dos pacientes que desenvolveram e os que não apresentaram anomalias dentárias, em comparação aos gêneros e idade a qual tiveram início a terapia oncológica, dados distribuídos em Tabela 4.

Tabela 4. Distribuição das Alterações dentais entre gêneros.

Alterações dentais (Microdontias e Hipoplasia de Esmalte)

GÊNEROS	COM	SEM	TOTAL	
MASCULINO	9	7	16	*P =0,7489
FEMININO	8	6	14	
TOTAL	17	13	30	

*p=valor obtido pelo teste qui-quadrado ($p < 0,05$).

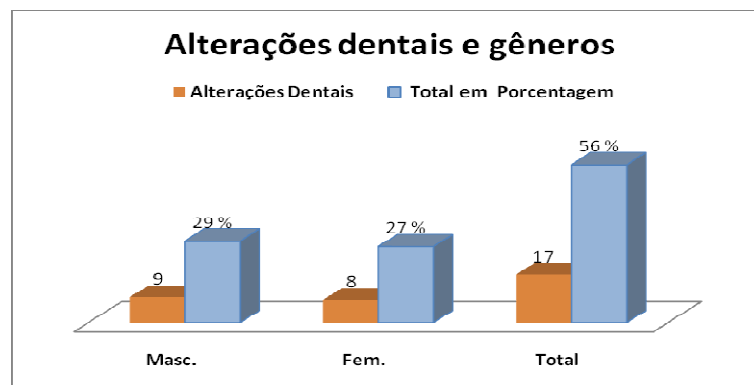


Figura 3. Gráfico gêneros correlação com alterações dentárias.

Quando realizamos uma observação comparativa entre os pacientes que apresentaram alterações e os sem alterações dentais verificamos algumas considerações importantes, sendo que 17 pacientes tiveram alterações dentais, média de idade de início do tratamento foi de quatro anos de idade e o tempo médio de duração da terapia oncológica foi de 27 meses, dados descritos em Quadro 3, porém nessa correlação não foi verificado significância estatística, resultados expostos em Tabela 5.

Quadro 3. Comparação entre os pacientes oncológicos estudados

Comparação entre os grupos de pacientes		
	Pacientes sem alterações dentais	Pacientes com alterações dentais
*Idade inicial	6	4
**Duração da quimioterapia	16	27
Total de Pacientes	13	17

* Média de idade em anos; ** Média da duração do tratamento em meses.

Tabela 5. Distribuição das Alterações Dentais por pacientes que desenvolveram ou não, de acordo com a média de idade inicial de tratamento.

Alterações Dentais							
SIM				NÃO			*p=0,069
N	*Média Idade	%		N	*Média Idade	%	
Pacientes	17	4.0 anos	56.6	13	6.3 anos	43.4	30

* valor de p obtido pelo t-Teste: amostras independentes $p < 0,05$; N = Amostra; % = porcentagem; N total = amostra geral.

Em nossos achados encontramos dois tipos de alterações dentárias, manchas brancas opacas, nominadas como hipoplasia de esmalte, em dez pacientes, sete gênero masculino e três feminino, e as microdontias, que são alterações de tamanho, com sete casos, sendo cinco no gênero feminino e dois masculinos.

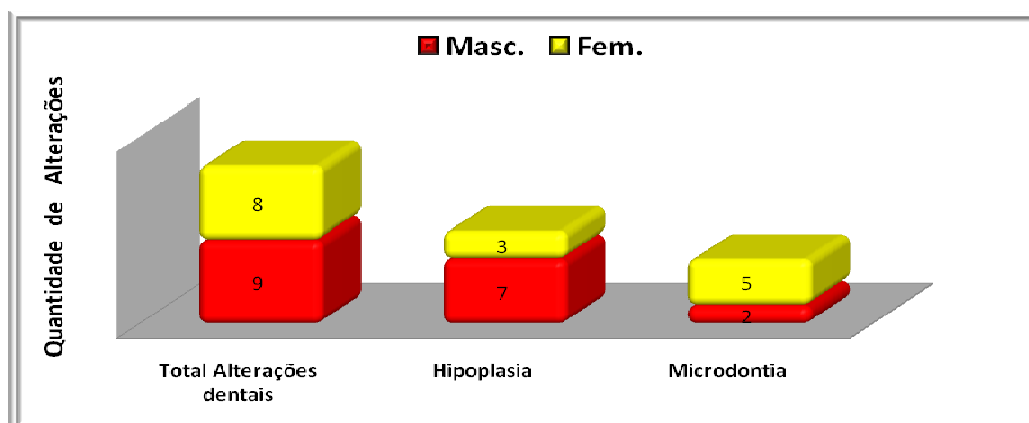


Figura 4. Gráfico total alterações dentárias distribuídas pelos gêneros.

As manchas brancas encontradas na coroa dentária foram nominadas como hipoplasia de esmalte. Essas alterações estiveram presentes em 10 pacientes sendo sete do gênero masculino e três no feminino. A idade média de início do tratamento foi de cinco anos e quatro meses sendo o mais jovem com um ano e mais velho com doze anos. As manchas se fizeram presentes em praticamente todos os dentes dos arcos superior e inferior sem nenhuma predileção por grupo ou dentes, Tabela 6, Figuras: gráfico 5 e foto 6 a 9, aspecto clínico das hipoplasias. Na avaliação estatística das Hipoplasias de Esmalte correlacionadas com gêneros e idade inicial de tratamento não houve significância estatística ($p < 0,05$), dados distribuídos em tabelas 7 e 8 respectivamente.

Tabela 6 - Idade, gêneros e hipoplasias de esmalte por pacientes

Idade	Masc.	Fem.	Total Hipoplasias
1 Ano	1		1
3 Anos	2	1	3
4 Anos	1	1	2
5 Anos		1	1
7 Anos	1		1
12 Anos	1	1	2

Tabela 7. Distribuição das Hipoplasias de esmalte entre gêneros.

Hipoplasia de Esmalte			
GÊNEROS	Com	Sem	TOTAL
MASCULINO	7	9	16
FEMININO	3	11	14
TOTAL	10	20	30

*P =0,2602

*Teste Exato de Fisher (p<0,05).

Tabela 8. Distribuição dos pacientes com e sem Hipoplasia de Esmalte de acordo com a média de idade inicial de tratamento.

Hipoplasia de Esmalte							
	SIM			NÃO			
	N	*Média Idade	%	N	*Média Idade	%	
Pacientes	10	5.4 anos	33.3	20	5.4 anos	66,6	30

*p=0,7186

* valor de p obtido pelo t-Teste: amostras independentes, p<0,05.

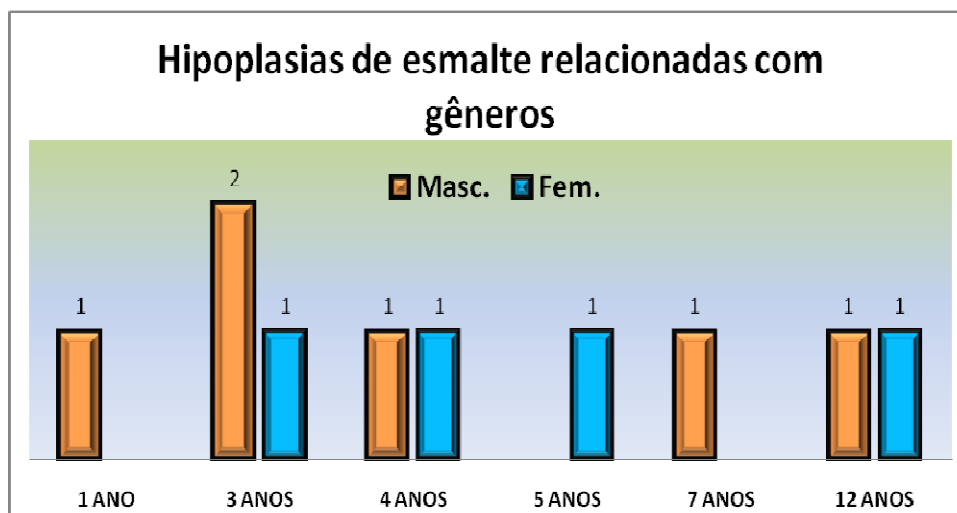


Figura 5- Gráfico Idade, gêneros e casos de hipoplasia de esmalte.



Figura 6 - Hipoplasia em dentes anteriores e posteriores face vestibular.

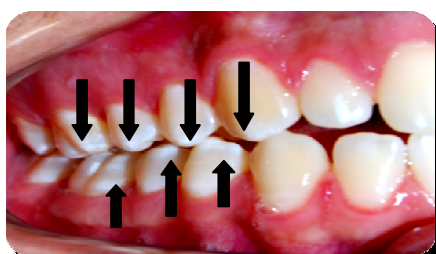


Figura 7: Hipoplasias, Lado Direito

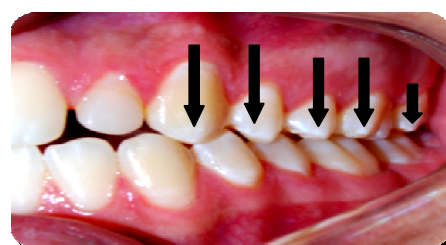


Figura 8: Hipoplasias, Lado Esquerdo



Figura 9 e 10: Dentes 12, 11, 21, 22, 31, 41 com hipoplasia de esmalte.

A diminuição do tamanho dos dentes caracterizando a microdontia foi observada em sete pacientes sendo dois no gênero masculino e cinco do feminino. Não houve significância estatística ($p < 0,05$), quando foram correlacionados os pacientes com microdontia, os que não desenvolveram essa anomalia dentária, gêneros e a duração de tratamento oncológico, dados apresentados em Tabela 9, porém a correlação entre a idade cronológica quando se iniciou a terapia oncológica nos pacientes que desenvolveram microdontias que variou de 2 até aos 3 anos de idade foi significativamente estatística $p = 0,006$, quando comparada com pacientes que não apresentaram nanismo dentário, aspectos descritos na Tabela 10.

Tabela 9. Microdontias observadas entre os pacientes, sua distribuição por gêneros, e a porcentagem verificada.

MICRODONTIAS						
GÊNEROS	SIM		NÃO		TOTAL	*p=0,204
	N	%	N	%		
MASCULINO	2	6.6	14	46.6	16	
FEMININO	5	16.6	9	30.0	14	

* Teste exato de Fisher $p < 0,05$; N= amostra; %=porcentagem.

Tabela 10. Distribuição dos pacientes com e sem microdontias de acordo com a média de idade inicial de tratamento.

	MICRODONTIAS							*p=0,006
	SIM			NÃO			N total	
	N	*Média Idade	%	N	*Média Idade	%		
Pacientes	7	2.1 anos	23.3	23	5.9 anos	76,6	30	

* Teste de Mann-Whitney, $p < 0,05$; N = Amostra; % = porcentagem; N total= amostra geral.

Dois pacientes apresentaram microdontia em oito dentes, sendo quatro segundos molares e quatro segundos prés-molares. Outro paciente com seis microdentes, sendo quatro segundos molares e os segundos pré-molares um superior direito e um inferior esquerdo. Em outro notamos cinco dentes com microdontia, quatros segundos prés-molares e um segundo molar superior esquerdo. Em um outro observamos quatro dentes com o tamanho diminuído, sendo dois segundo molares superiores, e dois prés-molares, um superior e outro inferior ambos do lado direito. Noutro com três dentes, sendo dois segundos molares inferiores e um segundo molar superior lado esquerdo. Um único paciente apresentou microdontia no segundo molar superior lado esquerdo. Dados descritos Gráfico 11, Quadro 4, nas fotos 12 e 13, aspecto clínico, foto 14 aspecto radiográfico, das microdontias observadas, respectivamente.

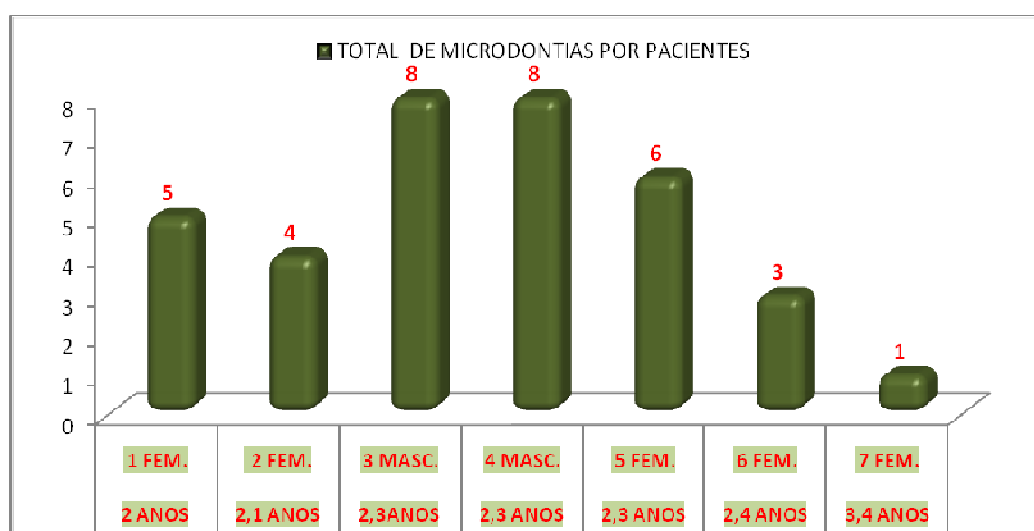


Figura 11. Gráfico total de alterações dentárias por pacientes.

Quadro 4. Gêneros, idade inicial de terapia, dentes alterados e idade atual.

*Nº IDENT.	*GÊN.	*ID. INÍCIO TERAPIA	MICRODONTIA								*ID. ATUAL
5	FEM.	2,4				27	37			47	8
12	MASC.	2,3	17	15	25	27	37	35	45	47	7
21	MASC.	2,3	17	15	25	27	37	35	45	47	4
22	FEM.	3,4				27					6
23	FEM.	2,1	17	15		27			45		9
25	FEM.	2,3	17	15		27	37	35		47	5
30	FEM.	2		15	25	27		35	45		19

*Legenda: Nº Ident. : Número de identificação, GÊN.: Gêneros; Masc.: Masculino; FEM.: Feminino
ID. INÍCIO da TERAPIA: Idade de início da terapia, ID. : Idade atual.

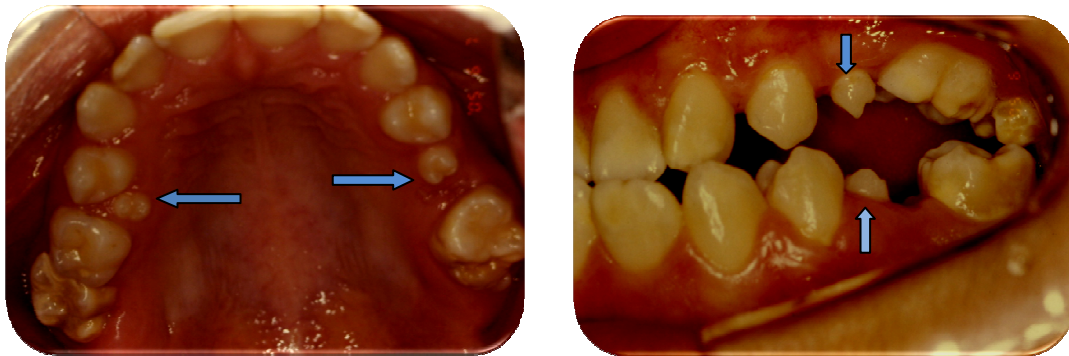


Figura 12 e 13: Aspecto clínico 2^{os} premolares, microdentes, vista ocusal e vestibular, respectivamente.

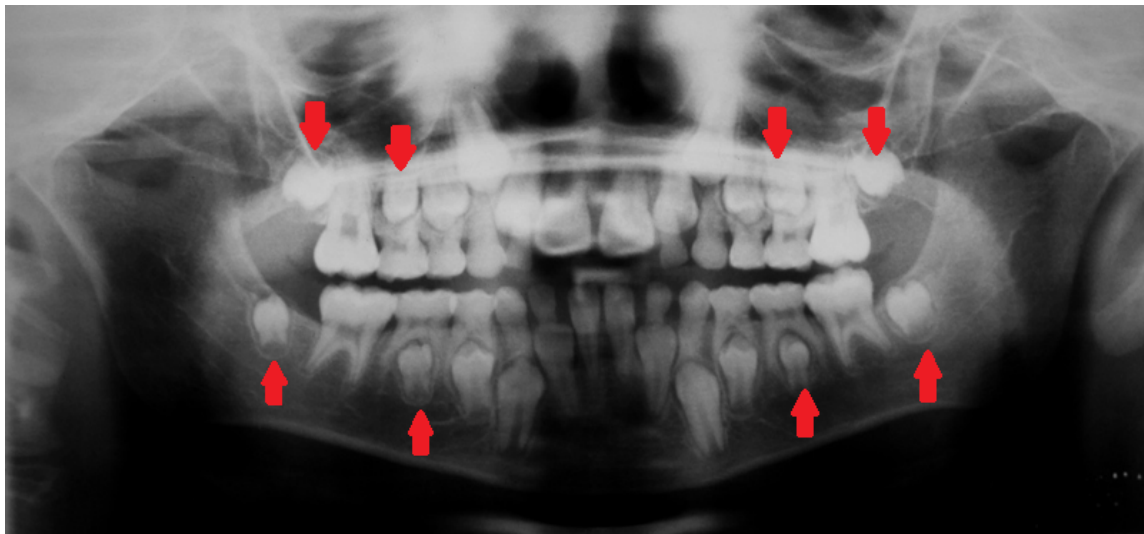


Figura 14. Aspecto radiográfico dos 2^{os} pré-molares e 2^{os} molares, microdentes.

Na observação dos pacientes na faixa etária de 1 aos 3 anos de idade, no início do tratamento oncológico, total de 15 pacientes, observou-se que desses, 7 desenvolveram microdontes, cerca de 46,6% da amostra na faixa etária observada, porém relação essa sem significância estatística $p=0,13$. Tabela 11.

Tabela 11. Distribuição das microdontias, entre gêneros, na faixa etária de 2 a 3 anos de idade.

Microdontias

GÊNEROS	Com	Sem	TOTAL	
MASCULINO	2	6	8	*P =0,13
FEMININO	5	2	7	
TOTAL	7	8	15	

*Teste Exato de Fisher ($p<0,05$).

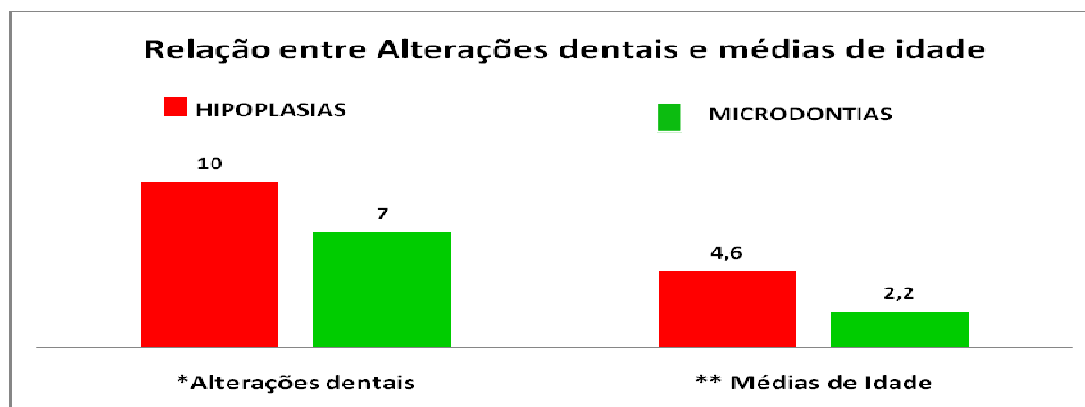


Figura 15- Gráfico das alterações dentais e médias de idade, ** em anos.

Na análise das alterações dentárias dividindo os pacientes por grupos de neoplasias notamos que os pacientes portadores de LLA, submetidos regime de tratamento específico, apresentaram o desenvolvimento de mais anomalias dentais, sendo que 71% das microdontias e 29% das hipoplasias foram detectadas na investigação deste grupo. A média de idade

de início da terapia oncológica foi mais baixa, cerca de quatro anos e quatro meses e tempo médio de terapia oncológica em torno de 27 meses. O grupo que apresentou menos alterações dentais foi o dos Linfomas com apenas um único paciente com alteração verificada, a média de idade inicial foi de sete anos e seis meses, a mais alta encontrada no nosso estudo, o tempo médio da oncoterapia em torno de sete meses. Dados descritos em Figura 16, abaixo.

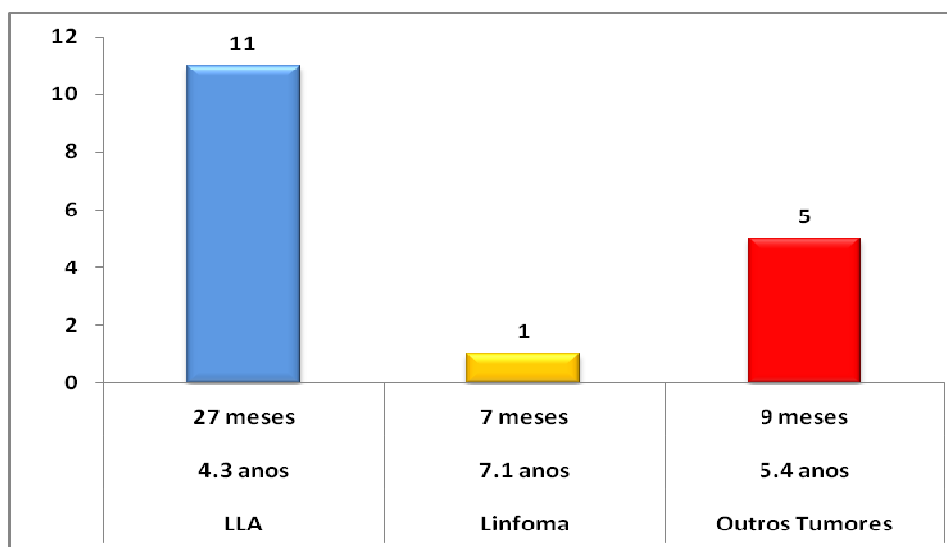


Figura 16 – Gráfico duração de tratamento, média de idade e alterações.

Discussão

6. Discussão

A realização deste trabalho partiu da análise retrospectiva dos prontuários de pacientes oncológicos que foram submetidos a tratamento quimioterápico, radioterápico ou ambos. Somente foram incluídos os pacientes que tiveram o tratamento iniciado até os 12 anos de idade por entendermos que os terceiros molares, último dente a iniciar a odontogênese, já teriam sua coroa formada nesta idade e que a terapia empregada não causaria alterações, entendimento esse também compartilhado com Rosenberg et al., (1987); Sonis et al., (1990); Kaste et al., (1998); Minicucci et al., (2003); Lopes et al., (2006); Rodrigues et al., (2006); Maciel et al., (2009).

Dos pacientes listados inicialmente, somente 30 compareceram para a realização da avaliação. As ausências foram justificadas pela não correspondência de endereço ou pela dificuldade de deslocamento, pois, o serviço de oncologia é regional. Dos pacientes avaliados, dezesseis do gênero masculino e quatorze do feminino, dezoito pacientes tiveram diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), cinco de Linfoma e outros sete com diagnóstico de outros tumores malignos constituindo 60%, 16,7% e 23,3% respectivamente da amostra. Estudos semelhantes ao nosso foram realizados em outros centros de oncologia da Europa e da América do Norte mostrando a predominância da LLA na oncologia pediátrica (Kastel et al., 2009; Vaughan et al., 2005; Hutton et al., 2010), mas nestes houve predominância do gênero feminino (Pajari et al., 1988b; Sonis et al., 1990; Nasman et al., 1997; Lopes et al., 2006).

A inclusão de pacientes com diagnósticos diferentes, critério também adotado por Pajari et al., (1988); Nasman et al., (1997); Lopes et al., (2006); Avsar et al., (2007), não foi fator de exclusão dessa avaliação por levar em consideração que em todos os casos foram adotados esquema de poliquimioterapia que envolve sempre as mesmas drogas com variações da dose e da duração do tratamento, além disso os agentes quimioterápicos foram

desenvolvidos para inibir a proliferação de células, atuam em fases específicas e não específicas do ciclo celular, e não são seletivos, agredem tecidos normais e neoplásicos (Reis et al., 2006). Praticamente todos os pacientes avaliados receberam radioterapia ou/e quimioterapia, a única exceção foi o paciente portador de Ependimoma que recebeu apenas tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço, especificamente em região mastoideana. Nenhum paciente deste estudo recebeu doses radioterápicas em campos que envolvessem diretamente o complexo dento maxilo facial.

A única correlação que houve significância estatística foi a idade de início da oncoterapia e o desenvolvimento de microdontias $p=0,006$, detalhados em Tabela 10, as demais relações como pacientes que desenvolveram ou não alterações dentais, duração do tratamento, gêneros e avaliação da faixa etária acometida não foi atingido a significância estatística ($p<0,005$), provavelmente em virtude do número amostral ser pequeno, mas em hipótese alguma a importância clínica deste estudo deve ser desconsiderada, já que a maioria das alterações dentárias, como a Hipoplasia de Esmalte e o Nanismo dentário são relatados sua ocorrência em vários estudos de pacientes que foram submetidos a tratamento oncológico (Maciel et al., 2009, Rodrigues et al., 2009, Minicucci et al., 2003, Kaste et al., 1998,).

As alterações dentárias se fizeram presente em dezessete pacientes representando 56% da amostra. Desses, dez apresentaram hipoplasia em todos os dentes, fato esse descoberto durante o exame clínico, e sete pacientes com microdontia que apresentaram também sinais de hipoplasia de esmalte em todos os dentes, que foram identificados nos exames clínicos e radiográficos. A comparação dos nossos resultados com outros trabalhos encontrados na literatura é inconsistente, pois alguns estudos fizeram avaliações mais amplas que envolviam cárie dentária (Vaughan et al., 2005), índices de acúmulo de placa gengival (Alpaslan et al., 1999; Oguz et al., 2004; Maciel et al., 2009), taurodontia (Kaste et al., 1997; Lopes et al., 2006; Maciel et al., 2009), que inicialmente não era nosso propósito por entendermos que

essas alterações não têm associação direta com a terapia oncológica, já que outros fatores intrínsecos e extrínsecos impossíveis de serem determinados dificultariam esse tipo de abordagem.

As hipoplasias de esmalte encontradas em nossa avaliação clínica comprometiam a coroa de todos os dentes o que nos leva a pensar terem sido causadas pela poli-quimioterapia. Outras possibilidades de diagnóstico foram afastadas como a fluorose, pois, durante a anamnese não houve relato de possível ingestão de fluoreto além daquele presente na água de abastecimento da cidade. A hipoplasia hereditária, amelogenese imperfeita, seria outra possibilidade que foi considerada improvável já que a história familiar era negativa e a incidência como evento solitário é rara (Neville et al., 2004,) e em nossa amostra as hipoplasias de esmalte representaram 43%, esta sendo a forma predominante das alterações dentárias encontradas em nosso estudo e verificado sua ocorrência na maioria dos trabalhos verificados na literatura científica (Pajari et al., 1988; Dahlloff et al., 1988; Sonis et al., 1990; Nunn et al., 1991; Pajari et al., 1995; Nasman et al., 1997; Kaste et al., 1998; Alpaslan et al., 1999; Minicucci et al., 2003; Maciel et al., 2009; Rodrigues et al 2009). A média de idade dos pacientes com hipoplasia foi de quatro anos e seis meses variando de 01 a 12 anos semelhante ao encontrado nos estudos de Kaste et al., (1997); Nasman et al., (1997); Minicucci et al., (2003).

Outra alteração que se mostrou de forma consistente foi a microdontia que ocorreu em 23% dos pacientes, em comparação dos nossos resultados, a outros estudos verificamos uma maior incidência nos estudos de Nasman et al., (1997a); Kaste et al., (1998); Minicucci et al., (2003) e menor nos trabalhos de Sonis et al., (1990); Nunn et al., (1991); Kaste et al., (1997); Nasman et al., (1997b); Marec-Berard et al., (2005); Lopes et al., (2006); Avsar et al., (2007); Maciel et al., (2009). A média de idade no momento em que iniciou a oncoterapia desses pacientes foi de dois anos e dois meses, e a idade cronológica dos pacientes com microdentes foi de dois anos variando até os três anos e quatro meses de idade. Com esse aspecto foi possível determinar

que a microdontia fez-se presente basicamente em segundos prés-molares e segundos molares podendo ser justificado pelo fato de que o início da poliquimioterapia foi coincidente com o início da odontogênese, especificamente a fase de capuz, onde ocorre a morfodiferenciação (Kopang 1973; Catanzarro et al., 1982; Neville et al., 2004). As microdontias foram mais acentuadas nos pacientes mais jovens e menos nos pacientes com idade cronológica mais avançada, com isso uma relação entre estágio de desenvolvimento dental e idade em que se iniciou a terapia oncológica pôde ser verificada. Pacientes em estágio mais precoce de desenvolvimento dental foram mais susceptíveis a desenvolverem nanismo dentário (Lopes et al., 2006; Hutton et al., 2010), além disso a duração da quimioterapia variou entre 12 a 60 meses, somatório de fatores importantes para o desenvolvimento da microdontia, visto que Kaste et al., (1997) e Holtta et al., (2005), após avaliação dos seus achados observaram essa correlação, entre tempo de quimioterapia e idade inicial de tratamento. Essa inferência também pode ser vista nos resultados de Oguz et al., (2004), que encontraram uma frequência de 3% de microdontia, fato, provavelmente, em virtude da média de idade do grupo estudado, de sete anos de idade. As variações com relação ao número de ocorrência dentro de uma mesma faixa etária encontrada em nossa amostra podem ser justificadas por possíveis atrasos na odontogênese, e as diferenças entre os gêneros, pacientes do sexo feminino iniciam seu desenvolvimento dental precocemente, quando realizamos uma comparação com pacientes do gênero masculino (Garn et al., 1958 e 1959; Lilieqüst et al., 1971; Carvalho et al., 1993; Ferreira Júnior et al., 1993; Minicucci et al., 2003; Hilgenberg et al., 2008; Vasconcelos et al., 2009). Além disso, o processo de mineralização dental apresenta algumas diferenças quando fazemos comparações entre gêneros (Ferreira Júnior et al., 1993). Somado a esse aspecto a literatura científica relata precocidade no processo cronológico de formação dos dentes permanentes no gênero feminino, e há um consenso entre os pesquisadores ao afirmarem que o processo de maturação óssea e dental segue curso diferente em meninos quando comparados às meninas (Carvalho et al., 1993). Como fator que pode contribuir para justificar

essas diferenças entre os gêneros, estudos evidenciaram e comprovaram, após avaliação de dentes de crianças dos dois gêneros, a ocorrência antecipada na mineralização dental de crianças do sexo feminino (Ferreira Júnior et al., 1993). Além disso, durante a avaliação dos estágios de desenvolvimento de pré-molares e molares inferiores, foi evidenciado a mineralização mais adianta no gênero feminino (Carvalho et al., 1993). Os dentes acometidos de microdontia foram segundos pré-molares e segundos molares evento que pode ser explicado considerando que esses dentes têm seu início de desenvolvimento aos dois anos de idade, (Minicucci et al., 2003) idade esta que coincidiu com o início da terapia oncológica, segundo tabelas de desenvolvimento dental e cronologia de erupção dental (Nolla 1960), que serviram de parâmetro para nosso estudo (Rodrigues et al., 2009), tabelas respectivamente em anexo 3 ao 6. Além disso, a prevalência de microdontias verificadas na população saudável é baixa (Lopes et al., 2006; Remmers et al., 2006), sua ocorrência de forma isolada, em pacientes que não foram submetidos a terapia oncológica é relatada em incisivos laterais superiores (Kaste et al., 1997; Kaste et al., 1998) e na população brasileira saudável, a prevalência de microdontias é incomum (Maciel et al., 2009). Esses fatores contribuem para que as microdontias e os grupos de dentes, com nanismo, encontrados em nosso estudo, foram em decorrência da oncoterapia. Vários estudos relatam a associação entre microdontias e quimioterapia (Minicucci et al., 2003; Oguz et al., 2004; Hutton et al., 2010).

A melhora observada nas taxas de sobrevivência e cura dos pacientes pediátricos portadores de câncer pode e deverá ser acompanhada de forma conjunta com melhora da qualidade de vida (Cazé et al., 2010; Valenzuela-Salas et al., 2010). Esses dois fatores deverão ser sempre avaliados no pré, trans e pós-terapia oncológica, necessariamente por uma equipe multidisciplinar, que terá como principal objetivo minimizar os efeitos danosos das seqüelas bucodentais, além de outros cuidados estomatológicos que esses possam necessitar (Hutton et al., 2010; Ioannidou-Marathiotou et al., 2010). Portanto pacientes pediátricos, em virtude da oncoterapia a que

foram submetidos, requerem atenção odontológica ao longo de suas vidas (Minicucci et al., 2003; Lopes et al., 2006; Rodrigues et al., 2006; Maciel et al., 2009; Hutton et al., 2010).

Conclusões

7. Conclusões

Com base nos resultados encontrados pode-se concluir que:

a) as alterações dentárias impostas aos pacientes submetidos à poli-quimioterapia até doze anos foram as hipoplasias de esmalte e as microdontias.

b) As hipoplasias podem ocorrer até os doze anos e parecem comprometer a coroa de todos os dentes.

c) As microdontias parecem ocorrer quando o tratamento é iniciado até final do segundo ano de vida e com isso comprometer os segundos pré-molares e segundos molares.

d) A intensidade das alterações parece estar diretamente relacionada à precocidade do início do tratamento poli-quimioterápico.

Referências

* Referências Bibliográficas

1. Adatia AK. Cytotoxicity of Cyclophosphamide in the rat incisor. **BR J Cancer**. 1975; 32: 208-18.
2. Alpaslan G, Alpaslan C, Gogen H, Oguz A, Cetiner S, Karadeniz C. Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. 1999; 87(3):317-21.
3. Alvares LC, Tavano O. **Curso de Radiologia em Odontologia**. 5^a Ed. Santos. 2009
4. Atar M, Körperik EJ. Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: A literature review. **J Dent**. 2010; 38: 296-306.
5. Avsar A, Elli M, Darka Ö, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol and Endodont**. 2007; 104: 781-9.
6. Bågesund M, A Tilikidis, Dahllöf G. Absorbed doses in the head and oral cavity during total body irradiation. **Oral Oncology**. 1998; 34: 72–74.
7. Billings RJ, Berkowitz RJ, Watson G. Teeth. **Pediatrics**. 2004; 113: 1120-27.
8. Carvalho AAF. Radiographic determination of growth parameters in healthy Brazilian children with chronological age from 84 to 131 months. **Rev. Odontol. Unesp**. 1993; 22(2): 293-301. Catanzaro Guimarães S.A. Distúrbios do desenvolvimento: displasias, malformações e deformações. S.A. **Patologia Básica da Cavidade Bucal**. 1^a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1982. p. 02-23.

* Normas de Vancouver modificada para FOUFU.

9. Cazé MO, Bueno D, Santos MEF. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para Leucemia Linfóide Aguda infantil. **Rev HCPA**. 2010; 30(1): 5-12.
10. Cornacchioni ALB, Cristofani LM, Almeida MTA, Maluf Júnior PT, Filho VO. Recidivas extramedulares em Leucemia Linfocítica Aguda: Impacto da quimioterapia e definição de um grupo particularmente favorável. **Pediatr**. 2004; 26(1): 27-33.
11. Dahllof G. Craniofacial growth in children treated for malignant diseases. **Acta Odontol Scand**. 1998; 56(3): 378-82.
12. Dahllof G, Jonsson A, Ulmner M, Huggare J. Orthodontic treatment in longterm survivors after pediatric bone marrow transplantation. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**. 2001; 120(5): 459-65.
13. Dahllof G. Oral and Dental Late Effects after Pediatric Stem Cell Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**. 2008; 14: 81-3.
14. Dahllof G, Rozell B, Forzberg C, Borgstrom B. Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. 1994; 77: 56-60.
15. Ditschilo A, Cassady JR, Camitta B, Jaffe N, Furman L, Traggis D. The role of irradiation in central nervous system treatment and prophylaxis for acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**. 1976; 37(6): 2729-35.
16. Duggal MS. Root surface areas in long-term survivors of childhood cancer. **Oral Oncology**. 2003; 39(2):178-83.
17. Escobar GM. Efecto de la quimioterapia pra el tratamiento de la Leucemia Linfóide Aguda sobre La odontogenesis em ratas. Estudio Preliminar.

18. Estilo CL, Huryn JM, Kraus DH, Sklar CA, Wexler LH, Wolden SI, et al. Effects of Therapy on Dental Development in Long-Term Survivors of Head and Neck Rhabdomyosarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. **J Ped Hematol Oncol.** 2003; 25(3): 215-22.
19. Ferreira Junior ER, Santos-Pinto LAM dos, Santos Pinto R dos. Stage of tooth mineralization: 1. comparative analysis according to sex. **Rev. Odontol. Unesp.** 1993; 22(2):303-313.
20. Fliglolia S.L.C. **Fatores de risco para mucosite bucal em pacientes com Leucemia Linfóide Aguda submetidos a diferentes protocolos de tratamento.** [tese] Bauru: FOB/USP; 2006.
21. Garn SM. The sex difference in tooth calcification. **J. Dent. Res.** 1958; 37:561-7.
22. Garn SM, Lewis AB, Polacheck DL. Variability of tooth formation. **J. Dent. Res.** 1959; 38:135-48.
23. Goho C. Chemoradiation therapy: effect on dental development. **Ped Dent.** 1993; 15(1): 6-12.
24. Goodman & Gilman. Quimioterapia das doenças neoplásicas. Agentes antineoplásicos. In: Bruce A. Chabner. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 11ª ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2007.p.1185-1264.
25. Hetem S, Scapinelli CJA. Efeitos da Ciclofosfamida sobre o desenvolvimento do germe dental "in vitro". **Rev Odont Unesp.** 2003; 32 (2):145-154.
26. Holtta P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Wolf J, Hovi L. Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with or without total body irradiation. **Bone Marrow Transplant.** 2002; 29: 121-7.

27. Holtta P, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Alaluusua S. Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation. Dental root development after SCT. **Cancer**. 2005a; 103(7):1484-93.
28. Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P, Ahern V, Arora Manish. Association of Cyclophosphamide use with dental development defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. **Cancer**. 2010.
29. Hutton A, Bradwell M, English M, Chapple I. The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma. **Int J Paediatric Dentistry**. 2010; 20: 15-23.
30. Instituto Nacional do Câncer [homepage internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2008-2012 [acesso em 2011, janeiro]. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativa/2011/index.asp?ID=1.
31. Ionnidou-Marathiotou, Gompaki KP, Eleftheriadis N, Papaloukas C. Long term chemoradiotherapy related dental and skeletal complications in a young female with nasopharyngeal carcinoma. **Int J General Medicine**. 2010; 3:187-196.
32. Jaffe N, Tooth BB, Hoar RE, Reid HL, Sullivan MP, McNeese MD. Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer. Effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. **Pediatrics**. 1984; 73(6):816-23.
33. Kaste SC, Goodman P, Leisering W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, et al. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities. **Cancer**. 2009; 15:5817-27.
34. Kaste SC, Hopkins KP, Jenkins JJ. Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy: Imaging findings. **Am J Roentgenol**. 1994a; 162: 1407-11.

- 35.Kaste SC, Hopkins KP. Micrognathia after radiation therapy for childhood facial tumors. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1994b; 77(1): 95-9.
- 36.Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC. Dental abnormalities in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma. **Med Pediatr Oncol.** 1995; 25: 96-101.
- 37.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.
- 38.Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for neuroblastoma. **Med Pediatr Oncol.** 1998; 30(1): 22-7.
- 39.Katchburian E, Arana V. **Histologia e Embriologia Oral: Texto – Atlas – Correlações Clínicas.** Medicina Panamericana Editora do Brasil Ltda. 1ª ed. São Paulo: 1999. p. 153-179.
- 40.Kopang HS. Autoradiographic investigation on the effect of cyclophosphamide on dentinogenesis of the rat incisor. **Scand J Dent Res.** 1973b; 81: 397-405.
- 41.Kopang HS. Histomorphologic investigations on the effect of cyclophosphamide on dentinogenesis of the rat incisor. **Scand J Dent Res.** 1973a; 81: 383-96.
- 42.Kopang HS. The radiosensitive stages of the rat incisor odontoblast as demonstrated by autoradiography. **Scand J Dent Res.** 1973c; 81: 303-14.
- 43.Kopang HS, Stene T. The effect of vincristine on dentinogenesis in the rat incisor. **Scand J Dent Res.** 1976; 84: 342-44.
- 44.Leite EP, Muniz MTA, Azevedo ACAC, Souto FR, Maia ACL, Gondim CMF, et al. **Rev Bras Saúde Matern Infant.** 2007; 4: 413-421.

- 45.Liliequist B, Lundberg M. Skeletal and tooth development: a methodologic investigation. **Acta Radiol.**1971; 11:97-112.
- 46.Lopes LF, Camargo B, Bianchi A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. **Rev Assoc Med Bras.** 2000; 46(3): 1-9.
- 47.Lopes NN, Petrilli AS, Caran EMM, França CM, Chilvarquer I, Lederman H. Dental abnormalities in children submitted to antineoplastic therapy. **J Dent Child.** 2006; 73(3): 140-5.
- 48.Maciel JCC, Castro JR CG, Brunetto AL, Di LeoneLP, Silveira HED. Oral health and dental anomalies in patients treated for Leukemia in childhood and adolescence. **Pediatr Blood Cancer.**2009; 53: 361-365.
- 49.Maciel J.C.C. **Avaliação da saúde bucal e anomalias dentárias em pacientes tratados com leucemia na infância e adolescência.** [dissertação] Porto Alegre: Faculdade de Odontologia/UFRGS; 2005.
- 50.Macleod RI, Welbury RR, Soames JV. Effects of cytotoxic chemotherapy on dental development. **J Royal Soc Med.**1987; 80: 207-209.
- 51.Maguire A, Craft AW, Evans RG et al. The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. **Cancer** 1987; 60: 2570–2575.
- 52.Maguire A, Welbury RR. Long-term effects of antineoplastic chemotherapy and radiotherapy on dental development. **Dent Update.**1996; 23(5): 188-94.
- 53.Marec-Bernard P, Azzi D, Chaux-Bodard AG, Lagrange H, Gourmet R, Bergeron C. Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for nephroblastoma. **Pediatr Hematol Oncol.** 2005; 22(7): 581-8.

54. Martin MB, Li CS, Rowland CC, Howard SC, Kaste SC. Correlation of bone age, dental age, and chronological age in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. **Int J Paediatr Dent.** 2008; 18:217-23.
55. Matheus MTG, Hetem S, Neto Guimarães OM, Silveira ZV. Efeito da Ciclofosfamida sobre o desenvolvimento do germe dental de incisivo de rato. **Rev Odont Unesp.** 1990; 19: 41-49.
56. Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. **Leukemia Res.** 2003; 27(1): 45-50.
57. Möller P, Perrier M. Dento-maxillofacial sequale in a child treated for a rhabdomyosarcoma in the head and neck. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodont.** 1998; 86(3): 297-303.
58. Näsman M, Björk O, Söderhall S, Rindgen, Dahllof G. Disturbances in the oral cavity in pediatric long-term survivors after different forms of antineoplastic therapy. **Ped Dent.** 1994; 16: 217-23.
59. Näsman M, Forsberg CM, Dahllof G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. **Eur J Orthod.** 1997; 19(2):151-9.
60. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Defeitos do desenvolvimento da região maxilofacial e oral. **Patologia Oral e Maxilofacial.** 2 ed. Rio de Janeiro: 2004. p.49-87.
61. Nolla CM. The development of permanent teeth. **J Dent Child.** 1960; 27(4): 254-6.
62. Nunn JH, Welbury RR, Gordon PH, Kernahan J, Craft AW. Dental caries and dental anomalies in children treated by chemotherapy for malignant disease: a study in north of England. **Int J Paediatr Dent.** 1991;1:131-5.

- 63.Oguz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgking's lymphoma. **Eur J Oral Sci.** 2004; 112(1): 8-11.
- 64.Otmani N. Oral and maxillofacial side effects of radiation therapy on children. **J Can Dent Assoc.** 2007; 73(3): 257-61.
- 65.Pajari U, Lahtela P, Lanning M, Larmas M. Effect of anti-neoplastic therapy on dental maturity and tooth development. **J Pedod.** 1988a; 12: 266-74.
- 66.Pajari U, Lahtela P, Lanning M, Larmas M. Prevalence and location of enamel opacities in children after anti-neoplastic therapy. **Community Dent Oral Epidemiol.** 1988b; 16: 222-6.
- 67.Paulino AC, Simon JH, Zhen W, Wen BC. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2000; 48: 1489-95.
- 68.Pinkel, D. Five-year follow-up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia.**JAMA.**1971;2(16):648-652.
- 69.Poyton HG. The effects of radiation on teeth. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1968; 26: 639-46.
- 70.Pui C H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating Childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. **N Engl J Med.** 2009; 26: 2730–41.
- 71.Purdell-Lewis DJ, Stalman MS, Leeuw JA, Humphrey GB, Kalsbeek H. Longterm results of chemotherapy on the developing dentition: caries risk and developmental aspects. **Community Dent Oral Epidemiol.** 1988; 16(2): 68-71.

72. Reis M. Farmacogenética aplicada ao câncer. Quimioterapia individualizada e especificidade molecular. **Medicina**. 2006; 39(4): 577-86.
73. Reis RS, Santos MO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. **Rev Bras Cancerol**. 2007; 53(1): 5-15.
74. Remmers D, Bökkerink JPM, Katsaros C. Microdontia after chemotherapy in a child treated for neuroblastoma. **Orthod Craniofacial Res**. 2006; 9:206-210.
75. Rodrigues G. A. **Análise das condições bucais em crianças sobreviventes ao câncer infantil**. [dissertação] Brasília-D.F.: Faculdade de ciências da saúde/UNB; 2009.
76. Rosenberg SW. Oral complications of cancer chemotherapy, a review of 398 patients. **J Oral Medicine**. 1986; 41(2): 93-97.
77. Rosenberg SW, Kolodney H, Wong GY, Murphy ML. Altered dental root development in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review of 17 cases. **Cancer**. 1987; 59(9): 1640-8.
78. Sabino MA, Filho VO, Maluf PT, Schiller PG, Sanna MC, Eustáquio MS, Leucemia Linfocítica Aguda na infância: Conceitos atuais no tratamento e experiência do Instituto da Criança. **Pediatr**. 1981; 3: 296-303.
79. Salas BV, Ferrer AD, Granados FGA, Burkitt's lymphoma: A child's case presenting in the maxilla. Clinical and radiological aspects. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. 2010; 15(3): 479-82.
80. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. **Tratado de patologia bucal**. 2 ed. Rio de Janeiro Guanabara Koogan:1987.p.02-65.
81. Schour I, Massler M. Studies in tooth development. The growth pattern of human teeth. **J Am Dent Assoc** .1940; 27: 1918-1931.

82. Shah MA, Schwartz GK. The relevance sequence of drug in combination chemotherapy. **Drug Resistance Updates**. 2000; 3: 335-356.
83. Sheller B, Williams B. Orthodontic management of patients with hematological malignancies. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**. 1996; 109: 575-80.
84. Simone J, Aur RJ, A Hustu, Omar H, Pinkel D. "Total therapy" studies of acute lymphocytic leukemia in children. **Cancer**. 1972; 30(6): 1488-94.
85. Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwenn M, Sallan S. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia: A comparison of three modalities. **Cancer**. 1990; 66(12): 2645-52.
86. Stene T, Koppang AS. The effect of vincristine on dentinogenesis in the rat incisor. **Scand J Dent Res**. 1976; 84(5): 342-4.
87. Suckling GW. Developmental defects of enamel-historical and present-day perspectives of their pathogenesis. **Adv Dent Res**. 1989; 3(2): 87-94.
88. Thesleff I. The genetic basics of normal and abnormal craniofacial development. **Acta Odontol Scand**. 1998; 56: 321- 325.
89. Tredwin CJ, Scully C, Bagan –Sebastian JV. Drug induced disorders of teeth. **J Dent Res**. 2005; 84(7): 596-602.
90. Vahlsing HL, Kim SK, Feringa E.R. Cyclophosphamide-induced abnormalities in the incisors of the rat. **J Dental Res**. 1977; 56(7): 809-16.
91. Van der Pas-van Voskuilen IGM, Veerkamp JSJ, Raber-Durlacher JE, Bresters D, Van Wijk AJ, Barasch A, et al. Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. **Support Care Cancer**. 2009; 17: 1169-75.

92. Vasconcelos NP, Caran EM, Lee ML, Lopes NN, Weiler RM. Dental maturity assessment in children with acute lymphoblastic leukemia after cancer therapy. **Forensic Sci Int.** 2009; 184(1-3): 10-4.
93. Vaughan MD, Rowland CC, Tong X, Srivastava DK, Hale GA, Rochester R, et al. Dental abnormalities in children preparing for pediatric bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2005; 36: 863-6.
94. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. **Crit Rev Oral Biol Med.** 2003; 14 (3): 199-212.
95. Wogelius P, Skriver MV, Sørensen HT. Predictive value of childhood cancer diagnoses in the Danish Cancer Registry. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2004; 26: 701–702.
96. Zanichelli MA, Cristófani LM, Almeida MTA, Júnior PTM, Filho VO. Perspectiva para a Leucemia Linfóide Aguda na infância após observação de um grupo de pacientes tratados convencionalmente. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2006; 4: 246-252.
97. Zarina RS, Nik-Hussein NN. Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case. **J Clin Ped Dent.** 2005; 29(2): 167-74.

Anexo 1



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: cep@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 467/10 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU
121/10

Projeto Pesquisa: Alterações dentárias em pacientes submetidos à quimioterapia e radioterapia.

Pesquisador Responsável: Antônio Francisco Durighetto Junior

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.
O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data de entrega do relatório final: maio de 2011.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO

OBS: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 30 de julho de 2010

Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora CEP/UFU

Orientações ao pesquisador

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.x), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto.

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “Alterações dentárias em pacientes submetidos à quimioterapia e radioterapia”, sob a responsabilidade dos pesquisadores: Mestrando Anísio Domingos de Oliveira Júnior, Mestranda Mayra Maria Coury França e Dr. Antônio Francisco Durighetto Júnior.

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender a ocorrência das alterações dentárias em pacientes que realizaram quimioterapia e radioterapia, para isso realizaremos uma avaliação do senhor (a) para investigarmos o que a radioterapia ou/e quimioterapia fizeram nos dentes do senhor (a).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo pesquisador Anísio Domingos de Oliveira Júnior na clínica de Diagnóstico Estomatológico, da Universidade Federal de Uberlândia, no bloco 4T, de segunda à sexta-feira dependendo da sua disponibilidade de dia e horário.

Na sua participação você será submetido a uma entrevista, avaliação dos dentes e contagem do número de dentes, sem nenhum tipo de desconforto adicional, após isso os dados serão anotados. É importante ressaltar que você não será submetido a nenhum tipo de procedimento cirúrgico, após seu consentimento realizaremos um estudo por meio de radiografias panorâmicas mais recentes, utilizadas em exames de rotina, planejamento do tratamento odontológico e controle da saúde bucal em pacientes que realizaram tratamento oncológico.

Em nenhum momento desse estudo você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá gasto ou ganho financeiro por participar da pesquisa.

Os riscos consistem em uma remota possibilidade de quebra de sigilo, mas isso seria praticamente impossível, pois na coleta de dados e durante todo o processo de pesquisa, seu nome ou imagem não estarão vinculados aos dados coletados, pois sua identificação constará como um número de registro preconizado pela equipe responsável, garantindo anonimato absoluto e preservação da imagem. Nenhuma outra pessoa ou Instituição terá acesso a esses dados individuais coletados. Os benefícios desta pesquisa seriam que, a partir da análise desses dados é que pesquisaremos o desenvolvimento das alterações nos dentes dos pacientes que receberam quimioterapia e radioterapia e sua evolução após tratamento oncológico, suas queixas principais, contribuindo para que haja uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Sua participação poderá ajudar a melhorar os conhecimentos necessários para melhor orientar e conduzir programas de tratamentos oncológicos e se possível minimizar as seqüelas dentais oriundas da terapia utilizada durante o tratamento do câncer.

Você é livre para parar de participar a qualquer momento sem nenhum prejuízo para o senhor (a).

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor (a).

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores: Mestrandos: Anísio Domingos de Oliveira Júnior; Mayra Maria Coury França, Doutor: Antônio Francisco Durighetto Júnior, na Universidade Federal de Uberlândia - Unidade de Diagnóstico Estomatológico, Rua Acre Nº 491, Bairro Umuarama, CEP: 38402-022 telefone (34) 3213-8595, Uberlândia - Minas Gerais, de segunda à sexta feira das 08:00 às 16:00 exceto aos sábados, domingos e feriados. Poderá também se quiser entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, na Universidade Federal de Uberlândia CEP/UFU, Avenida: João Naves de Ávila, número 2121, Bloco j, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100, Fone (34)- 3239-4131.

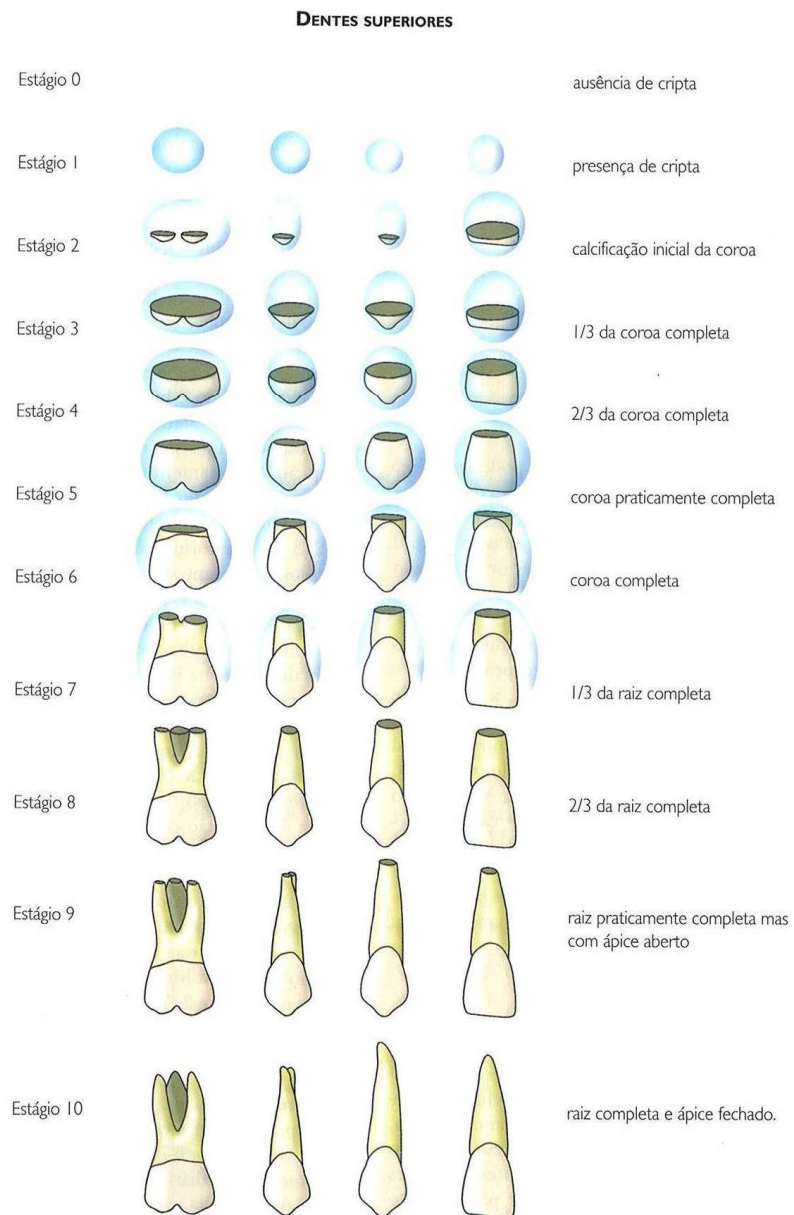
Uberlândia, ____ de ____ de 2010.

Assinatura do pesquisador que coletará o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.































Assinatura do participante da pesquisa ou representante legal.

Anexo 3: Estágios de calcificação dental



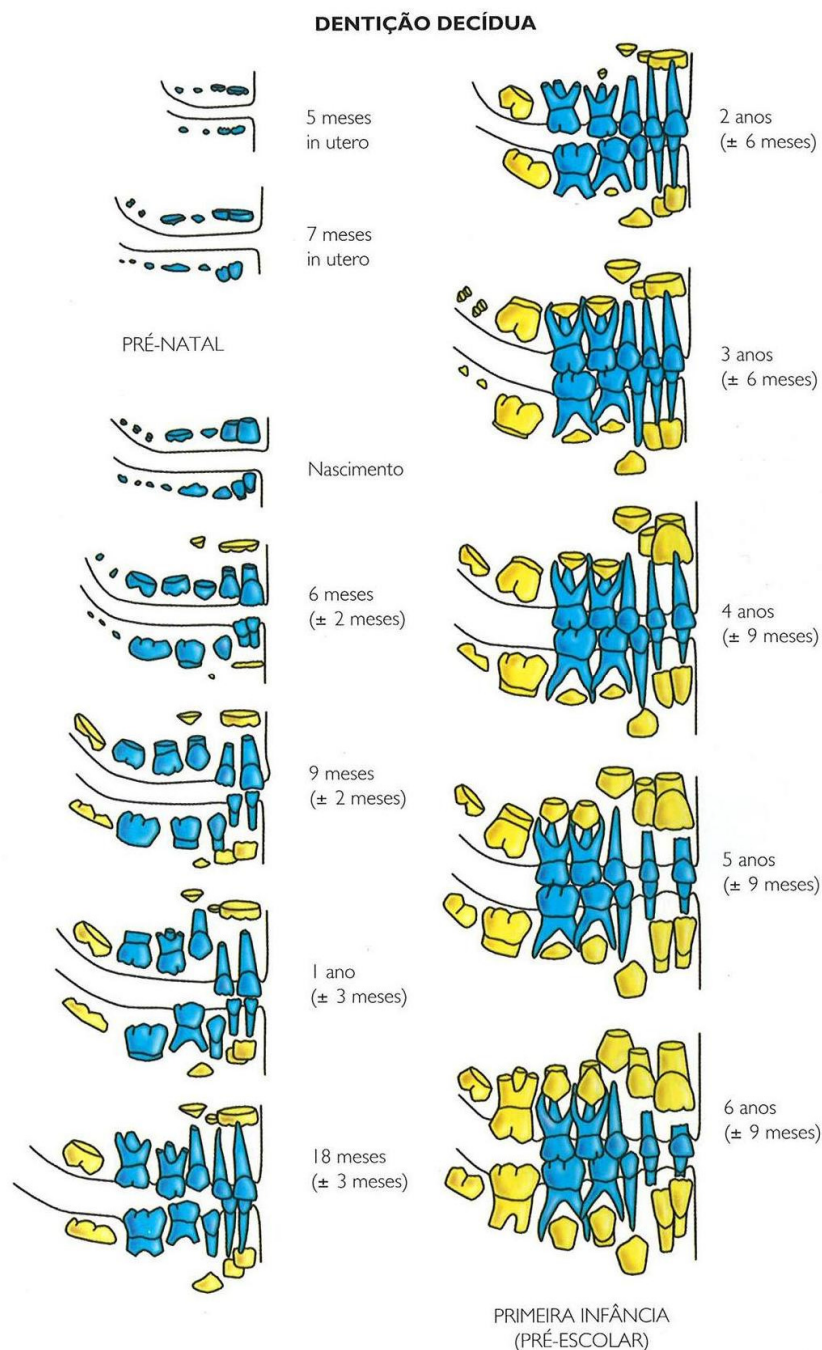
Fonte: Figura retirada do livro: Ortodontia - Diagnóstico e Planejamento Clínico - FERREIRA FV. 6ª EDIÇÃO, Artes Médicas, São Paulo, 1998, páginas 68; 69, segundo os 10 estágios de Nolla.

Anexo 4: Estágios de calcificação dental

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

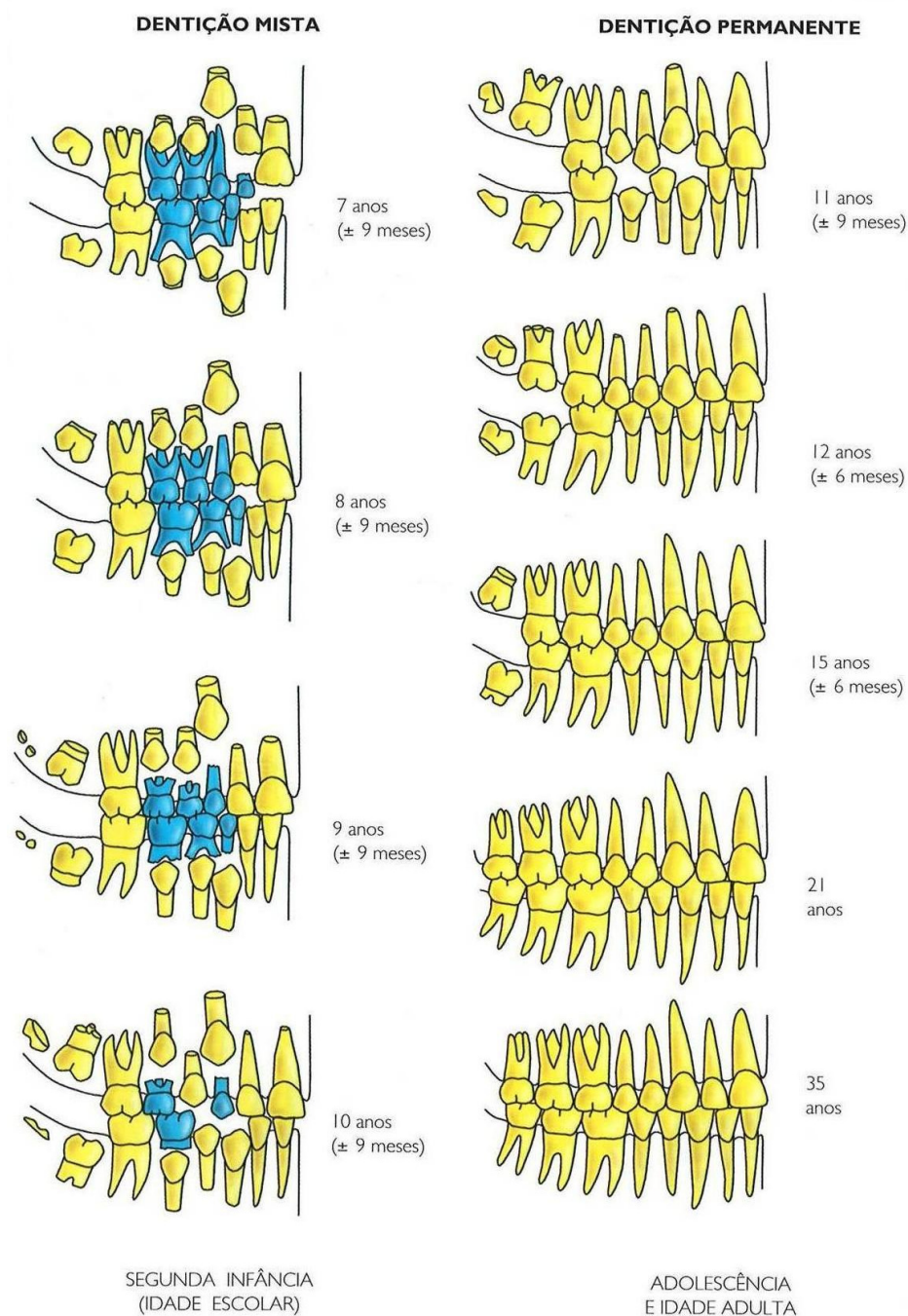
Fonte: Figura retirada do livro: Ortodontia-Diagnóstico e Planejamento Clínico - FERREIRA FV. 6ª EDIÇÃO, Artes Médicas, São Paulo, 1998, páginas 68; 69, segundo os 10 estágios de Nolla.

Anexo 5:Desenvolvimento e Cronologia de erupção dental



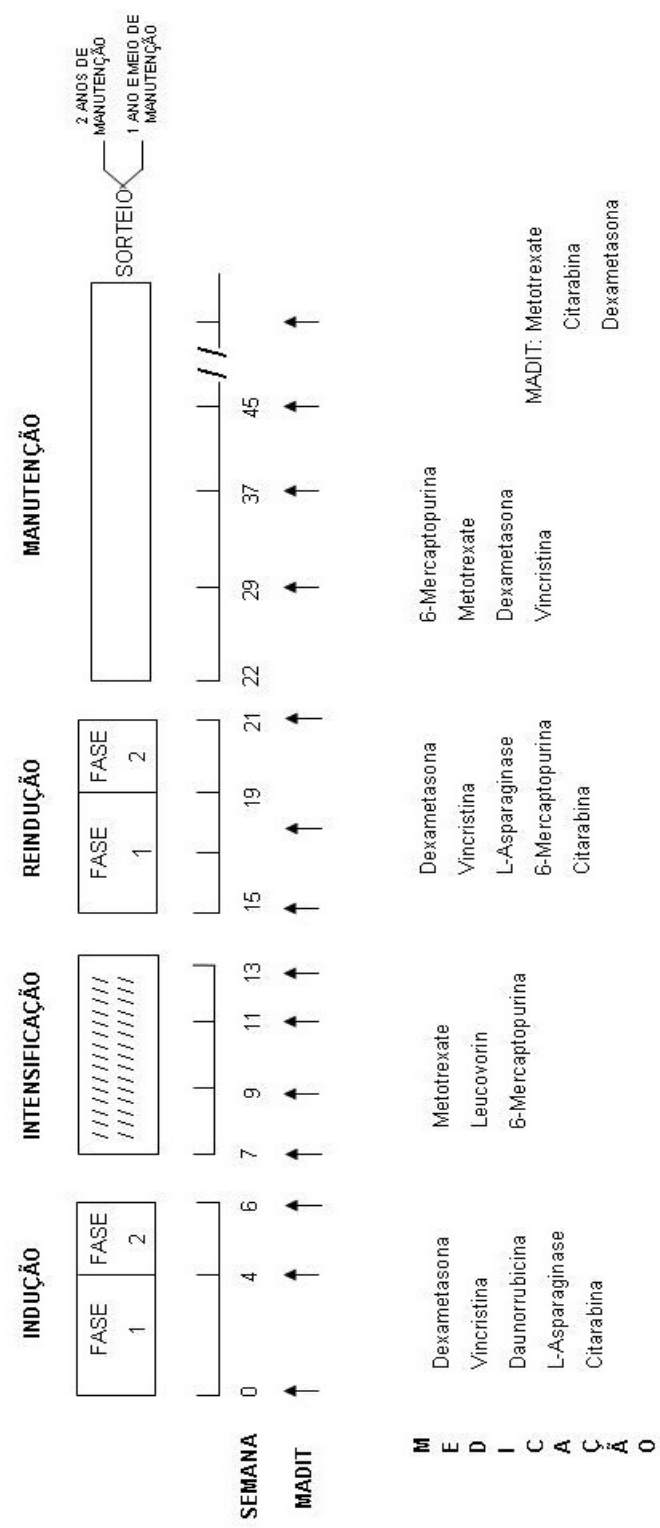
Fonte: Figura retirada do livro: Ortodontia-Diagnóstico e Planejamento Clínico - FERREIRA FV. 6ª EDIÇÃO, Artes Médicas, São Paulo, 1998, páginas 63; 64, azul dentes decíduos, em amarelo, dentes permanentes, segundo estudo de Schour e Massler, 1940.

Anexo 6: Desenvolvimento e Cronologia de erupção dental



Fonte: Figura retirada do livro: Ortodontia-Diagnóstico e Planejamento Clínico - FERREIRA FV. 6ª EDIÇÃO, Artes Médicas, São Paulo, 1998, páginas 63; 64, azul dentes decíduos, em amarelo, dentes permanentes, segundo estudo de Schour e Massler, 1940.

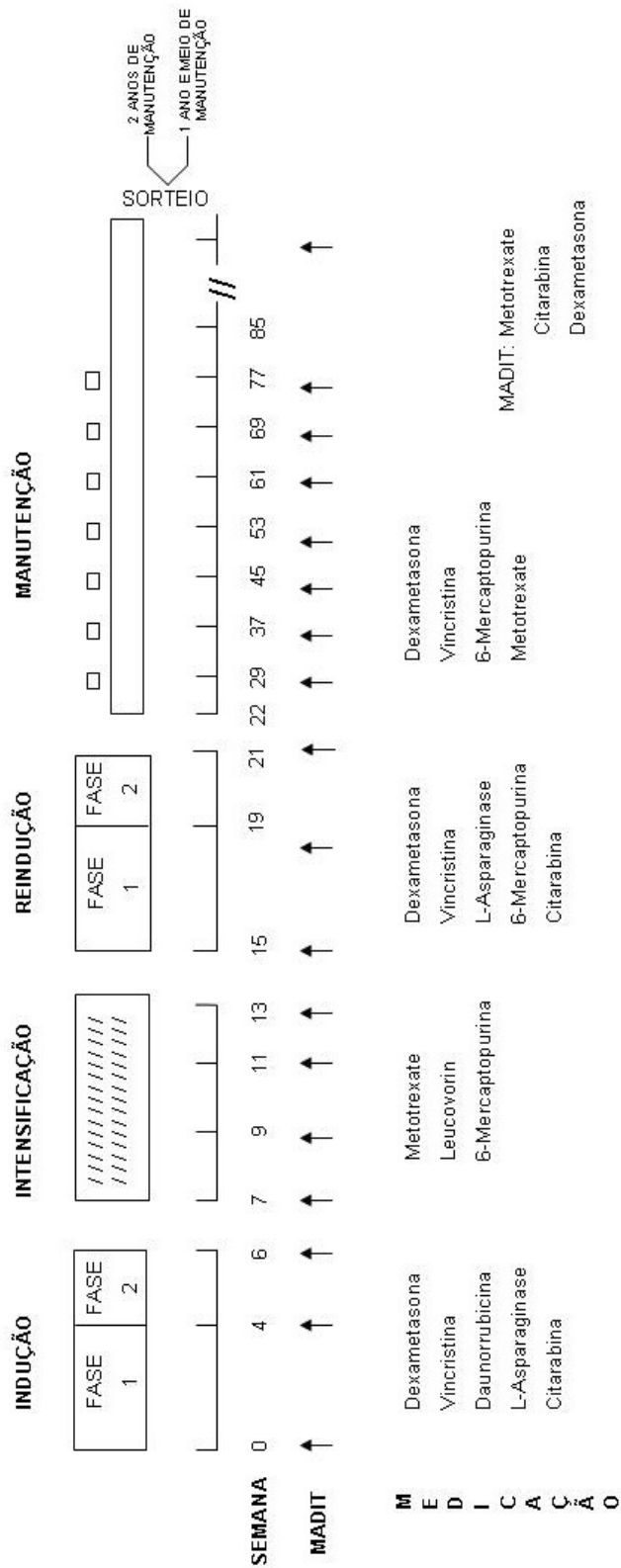
PLANEJAMENTO TERAPÊUTICO GLOBAL
GBTLI LLA – 93 RISCO BÁSICO VERDADEIRO*



* Adaptado de BRANDALISE, S.R. et al. 1993¹⁰

FIGURA 3 : Protocolo de tratamento da LLA para pacientes de risco básico verdadeiro

PLANEJAMENTO TERAPÊUTICO GLOBAL
GBTLI LLA – 93 RISCO BÁSICO*

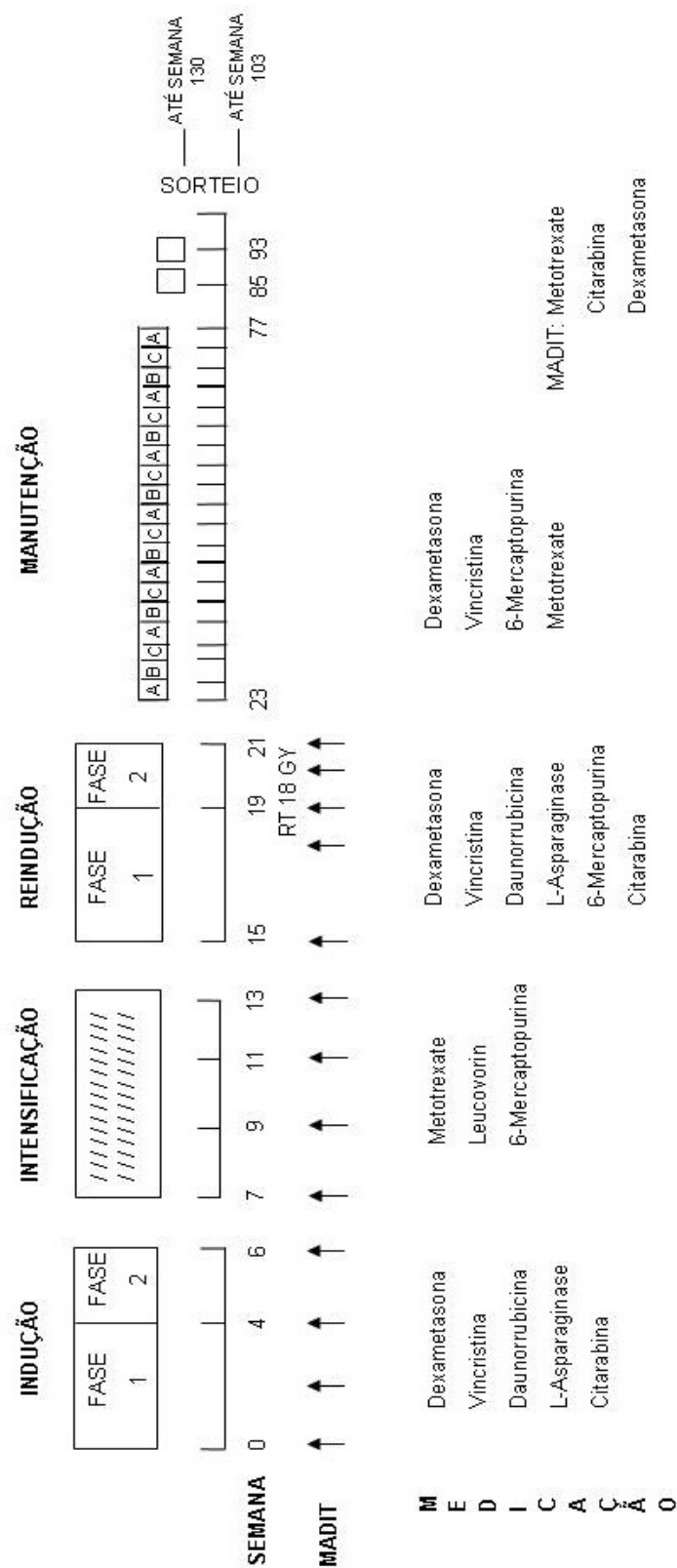


* Adaptado de BRANDALISE, S.R. et al. 1993¹⁰

FIGURA 4: Protocolo de tratamento da LLA para pacientes de risco básico

Anexo 9

PLANEJAMENTO TERAPÊUTICO GLOBAL
GBTLI LLA – 93 ALTO RISCO*

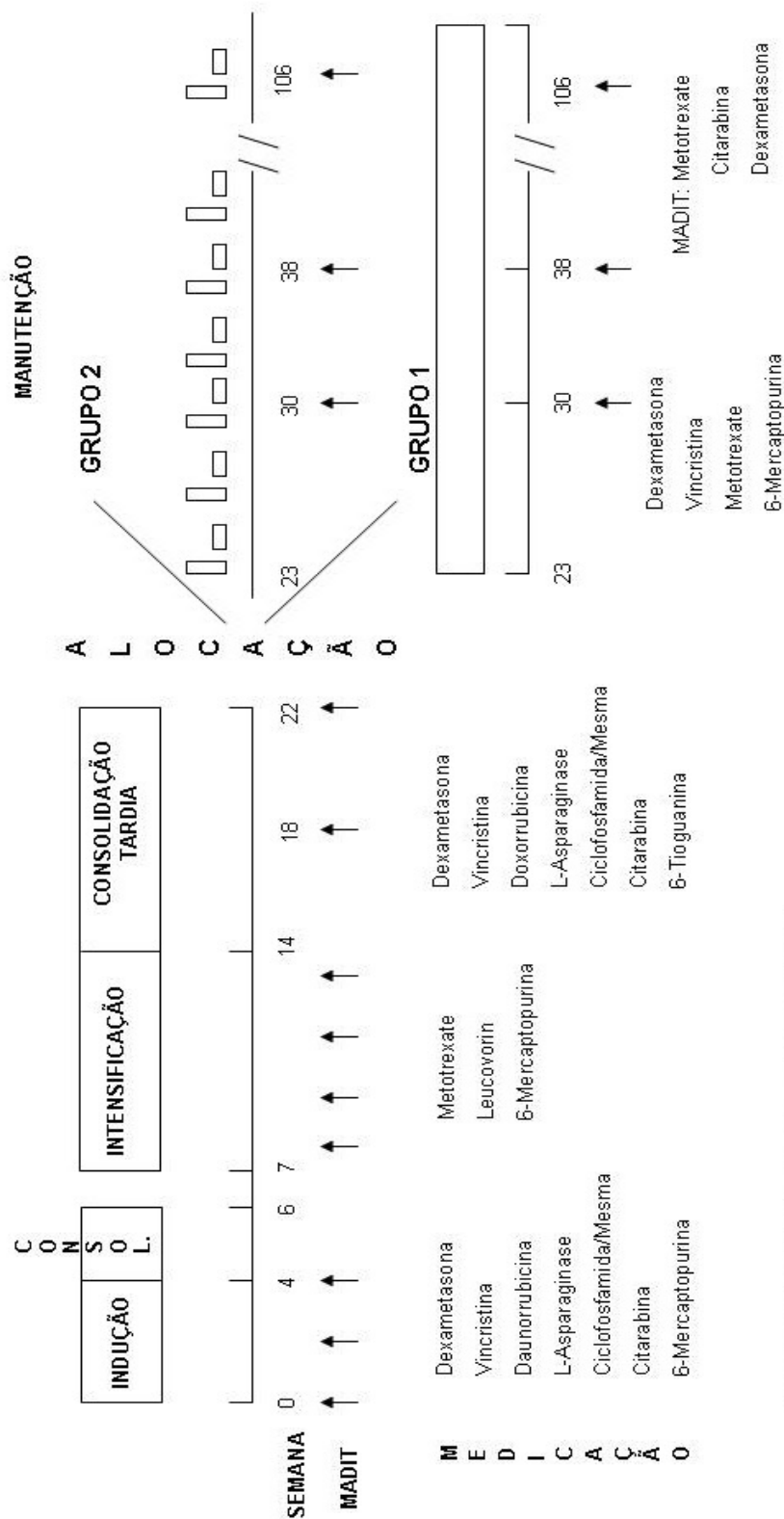


* Adaptado de BRANDALISE, S.R. et al. 1993¹⁰

FIGURA 5: Protocolo de tratamento da LLA para pacientes de alto risco

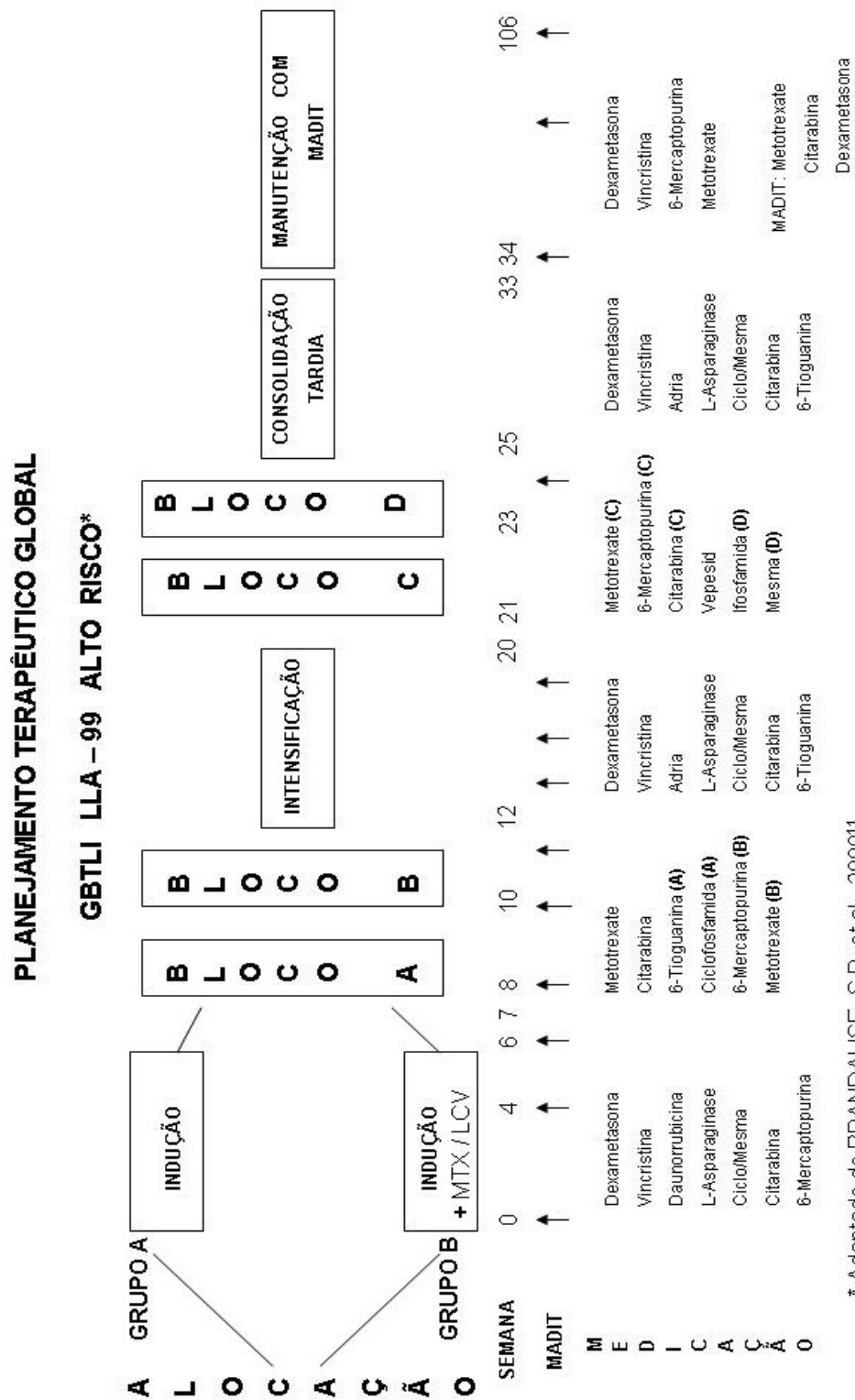
PLANEJAMENTO TERAPÊUTICO GLOBAL

GBTLI LLA – 99 BAIXO RISCO*



* Adaptado de BRANDALISE, S.R. et al. 2000¹¹

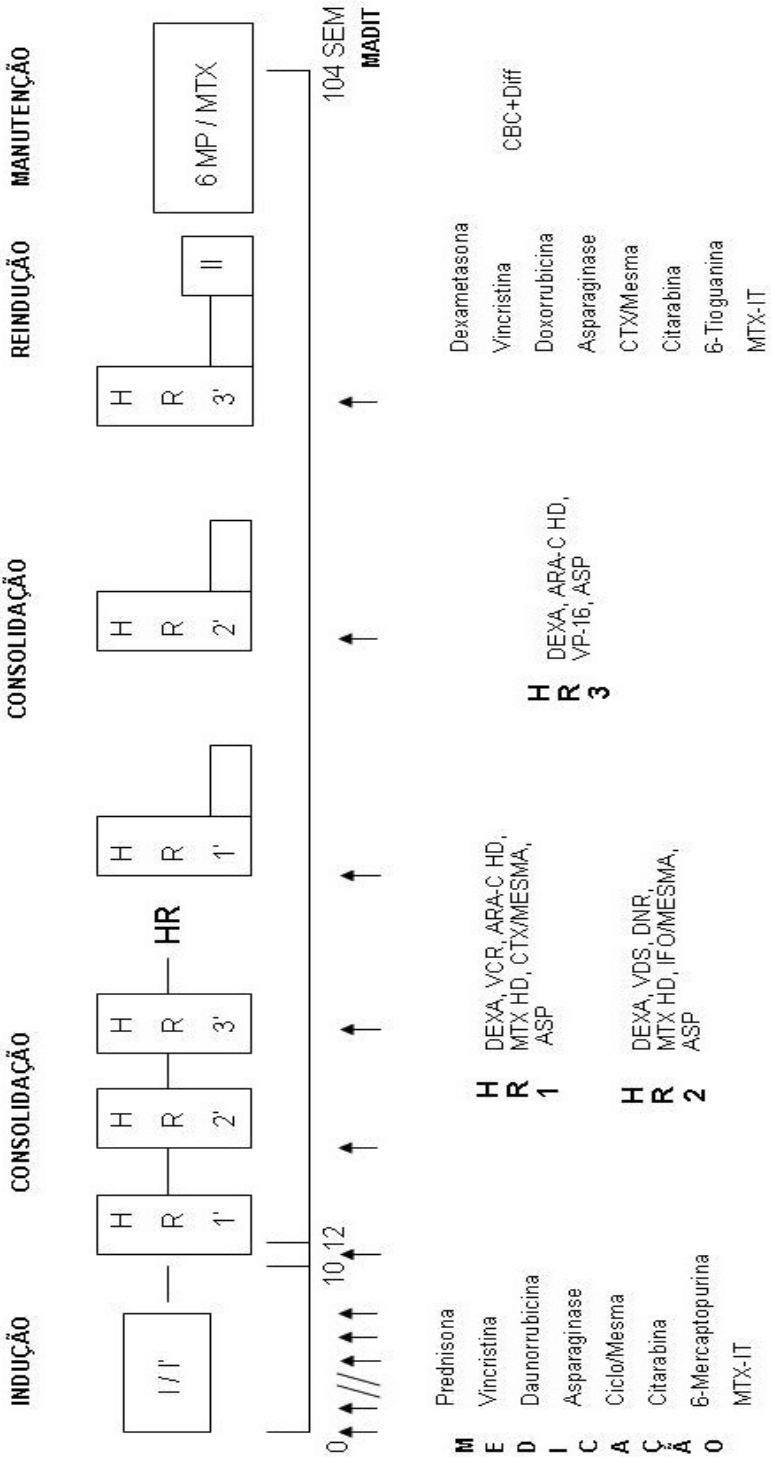
FIGURA 6 : Protocolo de tratamento da LLA para pacientes de baixo risco



* Adaptado de BRANDALISE, S.R. et al. 2000¹¹

FIGURA 7 : Protocolo de tratamento da LLA para pacientes de alto risco

PLANEJAMENTO TERAPÊUTICO GLOBAL
ALL-BFM 02 ALTO RISCO*



* Adaptado de RIEHM, H et al. 2002⁵²

FIGURA 13: Protocolo de tratamento da LLA para pacientes de alto risco

Anexo 13

Ficha para Coleta de dados nos Prontuários	
Data: / /	Numero da Ficha:
NOME:	
DATA NASC.:	SEXO: ()MASC ()FEM
NOME MÃE:	
CIDADE:	TELEFONE:
DOENÇA:	
DATA INÍCIO:	IDADE TRATAMENTO:
TRATAMENTO ONCOLÓGICO REALIZADO:	
INICIO DA QxT:	FINAL DA QxT:
INICIO DA RT:	FINAL DA RT:
ÚLTIMA DOSE QxT:	
() FORA de TRATAMENTO	() MANUTENÇÃO
DATA ÚLTIMA CONSULTA:	

Anexo 14

Ficha de Avaliação Clínica

Data do exame: ____/____/____

Número da ficha: _____

Número do prontuário: _____

Idade atual: _____

Gênero: () Masc. () Fem.

Tratamento realizado: () Quimioterapia () Radioterapia () Químio/Radio

Fora de tratamento: _____

Sente algum tipo de desconforto na boca: ("Sic ") : _____

Sente algum tipo de desconforto nos dentes: ("Sic"): _____

Exame Dental

Maxila

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

Mandíbula

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

Legenda:

Ag. = Agenesia; MD. = Microdontia; Tr. = Taurodontia; He. = Hipoplasia de esmalte;
Ae. = Atraso Erupção; Mfr. = Malformação Radicular; Er. = Encurtamento Radicular.

QUAL DENTE E ALTERAÇÃO ENCONTRADA:

Anexo 15

Ficha de Avaliação Radiográfica

Data do exame: ____/____/____

Número da ficha: _____

Número do prontuário: _____

Idade atual : _____

Gênero : () Masc. () Fem.

Tipo de radiografia Avaliada: () Periapical () Panorâmica

Exame Radiográfico

Maxila

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

Mandíbula

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

Legenda:

Ag. = Agenesia; Mo. = Microdontia; Tr. = Taurodontia; He. = Hipoplasia de esmalte;
Ae. = Atraso Erupção; Mfr. = Malformação Radicular; Er. = Encurtamento Radicular.

QUAL DENTE E ALTERAÇÃO ENCONTRADA:

Região mais acometida: () Maxila () Mandíbula

Lado mais acometido: () Direito () Esquerdo

Informações Adicionais:

TABELA COM OS DADOS UTILIZADOS PARA REALIZAÇÃO DO TRABALHO

Nº	Gênero	Idade Inicial	Doença	Prt /TTo	Qxt(MESES)	RT	Alt Dent.	Idade Atual
1	FEM	12 ANOS	TU OVAR	CDE	3	0	HE	18
2	FEM	10 ANOS	CEC NASO	CDF	5	7200 Cgy	0	11
3	FEM	8 ANOS	ASTR.CEREB	CV	6	5580Cgy	0	14
4	FEM	3 ANOS	EPENDINOMA	Apenas RT	0	5540Cgy	HE	10
5	FEM	2 ANOS	NBL	AVD	12	0	MO	8
6	MASC	1 ANOS	HBL	DCDA	8	0	HE	8
7	MASC	7 ANOS	LH	ABVD	5	0	0	9
8	MASC	12 ANOS	LH	ABVD	5	3000Cgy	0	18
9	MASC	4 ANOS	LH	ABVD	3	2100Cgy	HE	15
10	MASC	4 ANOS	LNH	ABVD	30	0	0	9
11	MASC	8ANOS	LH	ABVD/ICEVAC	13	0	0	13
12	MASC	2 ANOS	LLA /AR/99	GBTLI99	60(MT)	0	MO	7
13	FEM	4 ANOS	LLA/BR/99	GBTLI99	16	0	0	6
14	FEM	3 ANOS	LLA/BR/93	GBTLI93	30	0	0	19
15	MASC	7 ANOS	LLA/BR/93	GBTLI93	24	0	HE	14
16	MASC	3 ANOS	LLA/AR/93	GBTLI93	58	1800Cgy	HE	16
17	MASC	4 ANOS	LMB	LMB	7(MT)	0	HE	6
18	MASC	3 ANOS	LLA/BR/99	GBTLI99	27	0	HE	5
19	FEM	5 ANOS	LLA/RI/93	GBTLI93	32	0	HE	15
20	MASC	3 ANOS	LLA/BR/99	GBTLI99	24(MT)	0	0	6
21	MASC	2 ANOS	LLA/BR/99	GBTLI99	17	0	HE+MO	4
22	FEM	3 ANOS	LLA/BR/99	GBTLI99	25	0	HE+MO	6
23	FEM	2 ANOS	LLA/AR/99	GBTLI99	32	0	HE+MO	9
24	FEM	6 ANOS	LLA/AR/99	GBTLI99	31	0	0	14
25	FEM	2 ANOS	LLA/AR/99	GBTLI99	29	0	MO	5
26	MASC	12 ANOS	LLA/AR/99	GBTLI99	29	0	HE	18
27	MASC	3 ANOS	LLA/AR/99	GBTLI99	10(MT)	0	0	4
28	MASC	3 ANOS	BFM	BFM	24	0	0	5
29	FEM	12 ANOS	LLA/AR/99	GBTLI99	12(MT)	0	0	13
30	FEM	2ANOS	RMS	ICE/VACCT	20	0	MO	19

Legenda: N^o: NÚMERO DE REGISTRO; GÊNEROS: MASCULINO E FEMININO; PRT/TTO: PROTOCOLO DE TRATAMENTO; QXT: QUIMIOTERAPIA DESCRITA EM MESES; MT: PACIENTE NA FASE DE MANUTENÇÃO; RT: RADIOTERAPIA; ALTERAÇÕES DENTAIS: HE: Hipoplasia de esmalte; MO microdontia; IDADE ATUAL DO PACIENTE .