

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM RADIOLOGIA

**AVALIAÇÃO DA SAÚDE BUCAL E ANOMALIAS DENTÁRIAS EM
PACIENTES TRATADOS COM LEUCEMIA NA INFÂNCIA E
ADOLESCÊNCIA**

JÚLIO CÉSAR CÓRDOVA MACIEL

PORTO ALEGRE

2005

JÚLIO CÉSAR CÓRDOVA MACIEL

**AVALIAÇÃO DA SAÚDE BUCAL E ANOMALIAS
DENTÁRIAS EM PACIENTES TRATADOS COM
LEUCEMIA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos obrigatórios para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Área de concentração: Radiologia

Orientadora: Prof^ª Dra. Heloísa Emília Dias da Silveira

Porto Alegre, RS

**DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
(CIP)**

M152a

Maciel, Júlio César Córdova

Avaliação da saúde bucal e anomalias dentárias em pacientes tratados com leucemia na infância e adolescência / Júlio César Córdova Maciel. - 2005.

60 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Odontologia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia – , Clínica Odontológica (Radiologia), Porto Alegre, 2005.

“Orientadora: Profa. Dra. Heloísa Emília Dias da Silveira”.

1. Leucemia 2. Anomalias dentárias 3. Higiene oral 4. Cárie dentária

I. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Odontologia

II. Título.

CDU 616-073.75

Dedicatória

O tempo passou, o dia chegou e a obra foi concluída.

Dedico a minha esposa **Mayde**, profissional competente, companheira inigualável e mulher da minha vida.

As minhas filhas **Carolina** e **Juliana**, princesas que encantam o reino, princesas dos meus amores e dos amores delas, quem diria.

Ao meu filho **Felipe**, gaúcho gaudério, companheiro pra toda hora e lida, desde que não seja muito cedo da manhã, mas é só uma fase, espero.

A minha mãe **Carmen** que sempre preocupada com seus filhinhos torce pelo nosso sucesso sempre tentando dar um puxão de orelha.

E a toda minha família.

Dedicação Especial

A memória de meu pai, **Walter**, meu primeiro professor, que na sua infinita humildade junto com minha mãe moldaram meu caráter, ensinaram-me o que é ter responsabilidade, honestidade e sinceridade, ser humilde e bondoso.

A memória do amigo, **Dr. Carlos César Albuquerque**, íntegro, grande administrador e mestre das ciências da saúde, que sempre me incentivou a novos conhecimentos.

Destes verdadeiros homens restou a lição e a saudade no dia a dia de dois grandes MESTRES.

Agradecimentos

A minha família, pelo incentivo constante, carinho e por desculpar minha ausência nestes meses.

Aos colegas da turma de mestrado, pelo respeito, compreensão e carinho neste tempo, em especial minhas colegas de orientação: **Nádia e Marta**. Tempo inesquecível.

Aos meus colegas de trabalho, do hospital e de consultório pela amizade e companheirismo.

Aos amigos competentes do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas, **Dr. Brunetto** pela acolhida amistosa, **Dr. Cláudio** por sua amizade e competência nas estatísticas, **Dr. Lauro** pelas idéias e sugestões ao trabalho, a **Enf^a Luciane** pela ajuda nas questões administrativas e científicas, a secretária **Ângela** sempre disposta a ajudar, ao **Jonatan** nas lidas da informática e aos demais que de uma maneira ou outra tornaram o trabalho fácil.

A **Dra. Simone**, comandando o ambulatório da zona 11, tornou o caminho mais curto junto com as suas Residentes, **Dra. Fabrizia e Dra. Patrícia**.

A incansável **Norma**, uma grande pessoa e excelente bibliotecária, sempre alegre e quebrando cada galho pra nós, principalmente quando se achava que estava tudo perdido ou, quando não se achava nada.

Ao professor **Onofre Francisco de Quadros**, amigo e incentivador que soube fazer do convívio no HCPA um local admirável de trabalho. Que saudade!

À **Ingrid Mito**, *expert* da informática, pela sua inteligência brilhante e abnegação as suas tarefas a favor deste estudo.

Aos **internos e monitores** da Disciplina de Radiologia/UFRGS pela amizade.

À **Vânia Naomi Hirakata**, por desvendar os caminhos da estatística nesta pesquisa.

À **Juliana Rocha**, revisora do nosso complicado idioma, pela rapidez e clareza na sua tarefa.

Ao grande amigo, **Mahmud Ahmad Ismail Mahmud**, ou Maha, o nome pode ser complicado, mas a pessoa é de pura simplicidade, por ter me tirado do sufoco fazendo-me ver uma luz no fim do túnel, quando pensava estar tudo perdido, valeu, muitíssimo obrigado.

À **Flávia Fortes**, minha paciente e tradutora, rápida e eficiente, me tirou do aperto.

Aos técnicos de radiologia, **Eduardo e Bonotto**, pela agilidade e boa vontade na realização dos exames.

E as crianças, anjos, que vieram ao mundo para lutar. Começaram cedo e venceram a batalha travada contra a doença, talvez a primeira de suas vidas. Junto com meu profundo agradecimento desejo a todas uma vida repleta de saúuuuuuuude e paz nos seus corações. Um beijo.

Agradecimentos Especiais

À minha orientadora, **Professora Doutora Heloísa Emília Dias da Silveira** pela sua inteligência, sua capacidade de transmitir conhecimentos e a inesgotável vontade pelo trabalho, seu compromisso com a profissão não descuidando da família, seu caráter humano e acima de tudo, sua paciência comigo nestes anos.

Ao **Professor Doutor Reni Raymundo Dalla Bona**, grande ser humano, pelo convívio e a amizade adquirida neste tempo.

Ao amigo e Doutorando **Heraldo Dias da Silveira**, caráter puro e bom, firme nos seus propósitos, pela sua grande amizade.

À **Cláudia Casanova**, minha auxiliar no Hospital de Clínicas por mais de 20 anos, pela sua amizade, fidelidade, coleguismo e principalmente por me “agüentar” todo este tempo, e ser fundamental na ajuda com as crianças.

A vocês toda minha gratidão. Tenham certeza de que levarei para sempre o respeito e o carinho, reconhecendo o valor e o quanto foi importante esta oportunidade.

LISTA DE ABREVIATURA.....	08
INTRODUÇÃO.....	09
ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVAS.....	11
OBJETIVOS.....	26
REFERÊNCIAS.....	27
ARTIGO CIENTÍFICO*.....	35
Resumo.....	35
Abstract.....	36
Introdução.....	37
Materiais e Métodos.....	39
Amostra.....	39
Exame clínico.....	40
Exame radiográfico.....	41
Resultados.....	42
Discussão.....	47
Conclusão.....	50
Referências.....	52
Anexo 1.....	55
Anexo 2.....	56
Anexo 3.....	57
Anexo 3a.....	59
Anexo 4.....	61
Anexo 5.....	62
Anexo 6.....	63

*Formato do artigo de acordo com as instruções de publicação pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas.

LISTA DE ABREVIATURAS

BMP	<i>Bone Morphogenetic Protein</i>
BMT	Bone Marrow Transplant / Transplante de Medula Óssea
cGy	Centigray
CPO-D	Cariado, Perdido, Obturado-Dente
Cy	Ciclofosfamida
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
FO-UFF	Faculdade de Odontologia- Universidade Federal Fluminense
Gy	Gray
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Hh	<i>Hedgehog</i>
IPV	Índice de placa visível
ISG	Índice de sangramento gengival
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LLC	Leucemia linfocíticas crônicas
LMC	Leucemia mielóide crônica
LNLA	Leucemia não linfoblástica aguda
<i>MSX</i>	<i>Muscle-Segment Homeobox</i>
NOPHO	<i>Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
<i>PAX</i>	<i>Paired-Box</i>
SNC	Sistema nervoso central
SOP	Serviço de Oncologia Pediátrica
TBI	<i>Total Body Irradiation</i> / Irradiação de corpo total
TBI/CY	Irradiação de corpo total/ Ciclofosfamida
TMO	Transplante de medula óssea
UNICAMP	Universidade de Campinas
<i>Wnt</i>	<i>Wingless-Type</i>
χ^2	Qui-quadrado

INTRODUÇÃO

A leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos (leucócitos), tendo como característica o acúmulo de células jovens (blásticas) anormais na medula óssea, substituindo as células sanguíneas normais. O tipo de leucemia mais freqüente na criança é a leucemia linfoblástica aguda (LLA), que é responsável por cerca de 85% dos casos na infância, sendo seu pico de incidência entre dois e cinco anos de idade e sua etiologia desconhecida. O tratamento tem o objetivo de destruir as células leucêmicas para que a medula volte a produzir células normais. O grande progresso para obter a remissão da doença foi conseguido com a associação de medicamentos, controle das complicações infecciosas e hemorrágicas e a prevenção ou o combate da doença no sistema nervoso central através da radioterapia (MINISTÉRIO DA SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2003).

Sonis et al., em 1990, afirmam em seus estudos que o tratamento para a leucemia linfoblástica aguda apresenta distúrbios no desenvolvimento da dentição permanente e no esqueleto craniofacial. Sendo assim, o grau e a severidade desses defeitos dependem da idade da criança no diagnóstico, do tipo de tratamento no sistema nervoso central e da dose de radiação no crânio.

O Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre tem, na sua trajetória, algumas centenas de crianças tratadas, e apresenta uma assistência odontológica e um acompanhamento clínico de rotina importante, porém sem estabelecer níveis de saúde bucal, assim como, sem poder quantificar e qualificar as alterações ocasionadas na odontogênese pelo tratamento destes pacientes, até mesmo pelas limitações dos estudos existentes neste assunto.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar as anomalias dentárias e as condições de saúde bucal apresentada pelos pacientes tratados para leucemia linfoblástica aguda no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVAS

O atual avanço no conhecimento do desenvolvimento biológico, provido pelo quase total seqüenciamento do genoma humano, certamente teve um profundo impacto sobre a Medicina e a Odontologia do século XXI. Nenhuma outra área refletiu mais esse efeito do que a Embriologia, em face da quantidade de informações obtidas na biologia molecular, na genética e na tecnologia reprodutiva (SPERBER, 2003).

O estudo de Thesleff e Aberg (1999) esclarece a respeito das regulações moleculares existentes no desenvolvimento dentário. Dentes são órgãos somente encontrados na cavidade oral de vertebrados, onde suas formações se dão através de células típicas, diferenciando-se durante estágios específicos da odontogênese. Nesse trabalho, os autores salientam quatro importantes famílias de fatores que sinalizam no sistema de mediação na interação epitélio-mesênquima como BMP, FGF, Hh e Wnt.

Mais recentemente, Lidral e Reising (2002) e Frazier-Bowers (2003), com estudos em humanos, tiveram como propósito testar a hipótese de que a mutação nos genes *homeobox*, *MSX1* e *PAX9* são causas comuns de agenesia na dentição humana permanente.

Townsend, Richards e Hughes (2003) indicaram, em seus estudos, que eventos epigênicos podem ser importantes na odontogênese e mostraram a grande variação fenotípica na distância entre as cúspides dos dentes molares humanos e a baixa hereditariedade no diâmetro total das coroas. Nesse estudo, foram utilizados 174 pares de gêmeos (100 homozigotos e 74 dizigotos), digitalizando-se imagens e demarcando-se pontos nas cúspides, e foi estimado que as variações genéticas foram significantivas, variando entre 43 e 79%. Os autores concluíram os achados relatando

que a alta variação fenotípica nas distâncias intercuspídeas tem uma contribuição genética moderada, mas é substancial a influência epigênica na dobra progressiva do epitélio interno do esmalte em sequência às formações primária e secundária do nó do esmalte.

Bleicher et al. (2001) concluíram, em seu estudo, que a cultura de odontoblastos consiste em uma técnica adequada para a elucidação dos mecanismos celulares envolvidos na diferenciação dos odontoblastos humanos, colocando em evidência novos genes expressos por esse grupo de células e permitindo, em um futuro próximo, a descoberta de outros. Esse sistema poderá permitir o estudo das respostas dos odontoblastos a agentes químicos e mecânicos, proporcionando um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na dentinogênese reparativa.

Avery (2000) declarou, na sessão comentários clínicos, que o desenvolvimento dentário é dependente da interação das células epiteliais bucais e das células mesenquimáticas adjacentes, sendo a formação dos dentes afetada pela deficiência de vitaminas C e D, entre outras, minerais e hormônios. Nos humanos, a odontogênese dá origem a 20 dentes decíduos e 32 dentes permanentes que se desenvolvem a partir da interação das células do epitélio bucal com as células mesenquimáticas adjacentes. Cada dente em desenvolvimento é uma unidade anatomicamente distinta, mas o processo básico do desenvolvimento é similar para todos.

O desenvolvimento dentário se dá através de uma série recíproca de interações entre epitélio e mesênquima, que tem sido identificada por recombinações e por implantação de experimentos mostrando a importância e o grande número de proteínas e genes sinalizadores atuantes na odontogênese (SHARPE, 2001).

Cobourne e Sharpe (2003) relataram que, nos mamíferos, a forma dos dentes e o processo fronto-nasal são derivados do primeiro arco branquial e que, os processos maxilar e mandibular, de dois tipos principais de células: as do ectoderma e as da crista neural.

O processo de desenvolvimento dentário inicia-se por volta da sexta semana de vida intra-uterina e encerra-se ao redor dos 20 anos de idade com o fechamento do forame apical dos terceiros molares. Neste período, os dentes, sejam decíduos ou permanentes, alcançam maturidade morfológica e funcional, passando por um ciclo vital característico bem-definido, composto pelas fases de crescimento, mineralização, irrupção e atrição. No entanto, as fases de crescimento e mineralização são sensíveis à teratogênese, gerando, cada uma delas, anomalias variadas e clinicamente distintas. As alterações na odontogênese são conceituadas como sendo o desvio da normalidade, podendo ser causadas tanto por fatores genéticos como adquiridos, ou pela combinação de ambos. Pode-se classificar didaticamente as anomalias de duas formas: uma que as agrupa de acordo com o desenvolvimento do órgão dental, e, a outra, em relação ao número, à forma, ao tamanho e à estrutura dos dentes (CAMPOS, CRUZ e MELLO, 2004).

As anormalidades dentárias podem ser divididas entre aquelas que são influenciadas por fatores ambientais, as que são idiopáticas ou, ainda, as de natureza hereditária. Em muitos casos, a causa e os efeitos são óbvios, em outros, a natureza primária do problema não é tão facilmente identificável (NEVILLE et al., 2004).

McKibben e Brearley (1971) utilizaram, na avaliação das anomalias congênitas, a observação radiográfica e modelos de gesso para a detecção de agenesia, dentes supranumerários, ou mesiodens, geminação, fusão e concrecência dentária. Foram examinadas, neste estudo, 1.500 crianças de 03 a 12 anos e meio, em que a

média de idade masculina foi de 9 anos, e, a feminina, de 8 anos e meio. Os autores encontraram um percentual de 5,47% de ausência congênita de pré-molares e incisivos, de 1,53% de supranumerários, ou mesiodens, e de 0,47% de geminação, fusão e concrecência.

Buenviaje e Rapp (1984), estudando anomalias dentárias em 2.439 crianças, 1.500 do gênero masculino e 879 do feminino, entre 02 e 12 anos de idade, por meio de exame clínico e radiográfico (panorâmico e interproximal), conduzido por um único investigador, constataram agenesia congênita em 92 pacientes (3,7%), 11 com dentes supranumerários (0,45%), 8 apresentando microdontia (0,34%) e 10 com dentes fusionados, geminação ou concrecência (0,42%).

Lai e Seow (1989) relataram que as anomalias de número, como a agenesia e os dentes supranumerários, são as mais comuns que ocorrem no homem. Seu estudo apóia essa afirmativa, uma vez que, das 37 crianças com anomalias, 21 (56,7%) apresentavam anomalias de número.

Tanaka et al. (1995) estudaram a prevalência de anomalias dentárias em pacientes atendidos na clínica Odontológica da Universidade Estadual de Londrina, levando em consideração somente o gênero, por meio de exames radiográficos intrabucais pela técnica periapical, de 526 pacientes (252 masculinos e 274 femininos), em um total de 3.170 radiografias. Foram encontrados 234 casos de anomalias, perfazendo um total de 7,38%.

Rodrigues e Couto (1996), estudando as anomalias dentárias de forma, por meio de radiografias panorâmicas, 500 de homens e 500 de mulheres, em uma faixa etária entre 04 e 18 anos, encontraram uma freqüência de 11%.

Analisando por meio de ortopantomografias a incidência de anomalias dentárias de número, Watanabe et al. (1997) examinaram 5.353 pacientes e

encontraram 1,57% destes com agenesia/hipodontia e 0,45% com dentes supranumerários. Esses pacientes procuraram rotineiramente o Serviço de Radiologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba/UNICAMP entre os anos de 1989 e 1990, sendo 55% destes do gênero feminino e, o restante, do gênero masculino (45%). Noventa e cinco por cento dos pacientes eram jovens, na faixa etária entre 06 e 20 anos.

Com o objetivo de avaliar a prevalência de hipodontia e alterações morfológicas dentárias em 284 estudantes de Odontologia, Oliveira et al., em 2001, realizaram anamnese e exames clínicos e radiográficos. Os resultados mostraram que 11 estudantes (3,87%) apresentaram hipodontia. Os dentes ausentes mais freqüentes foram os incisivos laterais superiores e pré-molares inferiores.

Coutinho et al. (1998), em um estudo radiográfico para observar anomalias dentárias em crianças, analisaram 324 pacientes (04 a 12 anos), de ambos os gêneros, atendidos na FO-UFF entre 1992 e 1996. Uma prevalência de 11,4% foi encontrada, afetando crianças de 08 a 11 anos, sem diferença entre gêneros, sendo que a anomalia de número foi a mais encontrada com um índice de 6,5%.

O Ministério da Saúde através do Instituto Nacional do Câncer conceitua a leucemia como sendo a doença maligna mais comum na infância, apesar de rara, correspondendo aproximadamente a 30% dos casos de câncer nessa faixa etária. As neoplasias são classificadas como agudas e crônicas, tomando-se como base o nível de maturação celular da população portadora. As agudas caracterizam-se por um grave defeito de maturação, induzindo a um acúmulo de células imaturas (blastos); há falha na produção de células hemáticas diferenciadas, sendo uma doença fulminante na ausência de intervenção médica, podendo provocar a morte dentro de poucos meses. As crônicas, ao contrário, são definidas por uma hiperplasia celular de

elementos maduros, tendem a constituir distúrbios relativamente indolentes nos seus estágios iniciais; porém, tardiamente, podem transformar-se em neoplasias agressivas, semelhantes às leucemias agudas. Das leucemias em crianças, 85% são da forma linfocítica aguda (LLA), 10% não-linfocítica aguda (LNLA) e 5% mielóide crônica (LMC). As leucemias linfocíticas crônicas (LLC) não se manifestam na faixa pediátrica. As leucemias incidem na população com uma frequência de 1:25.000 indivíduos do grupo etário de 0 a 14 anos. O risco de uma criança desenvolver leucemia nos primeiros anos é de 1:2.880. A faixa etária de maior frequência está entre dois e cinco anos, sendo raro crianças abaixo de dois anos e acima de 10 anos apresentarem LLA. Discute-se sua etiologia, embora sejam enfatizados, como possíveis causas efeitos da irradiação, exposição a drogas antineoplásicas, fatores genéticos, fatores imunológicos e exposições a algumas viroses. As manifestações clínicas da leucemia aguda são secundárias à proliferação excessiva de células imaturas (blásticas) da medula óssea, que infiltram os tecidos do organismo, tais como amígdalas, linfonodos, pele, baço, rins, sistema nervoso central (SNC) e outros. A fadiga, palpitação e anemia aparecem pela redução da produção de eritrócitos pela medula óssea. Infecções que podem levar ao óbito são causadas pela redução dos leucócitos normais. Verifica-se tendência a sangramentos pela diminuição das plaquetas (trombocitopenia). Outras manifestações clínicas são dores nos ossos e nas articulações, que são causadas pela infiltração das células leucêmicas nos ossos. Dores de cabeça, náuseas, vômitos, visão dupla e desorientação são causados pelo comprometimento do SNC. A suspeita do diagnóstico é reforçada pelo exame físico. O paciente pode apresentar palidez, febre, aumento do baço (esplenomegalia) e sinais decorrentes de trombocitopenia, tais como epistaxe, hemorragias conjuntivais, sangramentos gengivais, petéquias e equimoses. Na análise laboratorial, o hemograma

estará alterado, porém, o diagnóstico só é confirmado no exame de medula óssea (mielograma).

A quimioterapia é uma das modalidades de tratamento sistêmico do doente oncológico, mais recente do que a cirurgia e a radioterapia, consistindo no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, com o objetivo de destruir as células neoplásicas malignas. Existem evidências da utilização de drogas quimioterápicas em civilizações antigas do Egito e da Grécia, mas os primeiros registros de tratamento efetivo surgiram no final do século XIX com a descoberta da solução de Fowler (arsenito de potássio) por Lissawer em 1885 e da toxina de Coley (combinação de produtos bacterianos) em 1890. Todavia, foi no início da década de 40 que surgiram os primeiros resultados satisfatórios com o uso de hormônios no tratamento de carcinomas da próstata e mama, mas foi durante a segunda guerra mundial que se deu a descoberta dos agentes alquilantes e dos seus efeitos terapêuticos, quando, após um ataque aéreo alemão, houve a destruição de um depósito de gás mostarda americano em Bari, na Itália, dando origem a mielossupressão intensa em um grupo de indivíduos, despertando a atenção de farmacologistas clínicos a serviço do Pentágono nos Estados Unidos. Com a finalidade de produzir resultados terapêuticos, a droga (sulfeto de dicloroetila) foi então administrada em um paciente portador de linfoma maligno avançado, que surpreendentemente, teve uma regressão tumoral importante, porém de curta duração (BONASSA, 1998).

Em 1948, Sidney Farber iniciou a era moderna da quimioterapia do câncer demonstrando a ação da aminopterina na LLA. Já em 1950, observou-se a resposta desta doença a várias outras drogas, algumas vezes apresentando respostas surpreendentes com o desaparecimento completo de todos os sinais clínicos e

laboratoriais, entrando por um período de remissão de semanas e até meses. A partir de 1962, alguns centros, principalmente americanos, já tratavam a LLA na infância com intenções curativas. Os maiores avanços neste campo vieram da abertura do St. Jude Children's Research Hospital, que introduziu o conceito de terapêutica total com estudos seqüenciais, visando sempre responder as mais profundas questões relativas ao prognóstico da LLA (*HOSP DO CÂNCER — A C CAMARGO, 2004*).

Avanços nos protocolos de tratamento nos últimos 20 anos têm resultado em uma melhora da sobrevida das crianças com câncer. Para um número maior de crianças sobreviverem, a ênfase foi mudada de “salvando crianças a qualquer custo” para “salvando crianças pelo menor custo para a criança”, e, com essa filosofia, os protocolos são continuamente revisados. No tratamento da LLA, os protocolos são estabelecidos de acordo com o grau de risco do doente (estágio em que a doença se encontra) e são compostos por várias drogas que serão administradas ao paciente conforme a fase, seja esta de indução, consolidação, intensificação ou de consolidação tardia. Os agentes quimioterápicos mais empregados nos protocolos são: prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginase, metotrexato, ciclofosfamida (Cy), citarabina, etc. As drogas utilizadas na quimioterapia não possuem toxicidade seletiva em relação às células tumorais, visando destruí-las ou suprimir o crescimento neoplásico. A eficácia dos agentes quimioterápicos está baseada primeiramente na sua habilidade em interferir no metabolismo ou no ciclo reprodutivo celular e, rapidamente, destruindo as células tumorais. Cada agente tem uma atividade antitumoral quando usado separadamente, mas as combinações de terapias estão sendo cada vez mais usadas, simultâneas e seqüencialmente para ampliar o espectro dessa atividade (*MAGUIRE e WELBURY, 1996*).

Sabe-se, que as drogas usadas no tratamento antineoplásico trazem consigo uma série de eventos indesejáveis. Vahlsing et al. (1977), administrando ciclofosfamida com uma única injeção no peritônio de ratos, chegou a resultados sugestivos de que esta droga produz um efeito citotóxico, provocando alterações residuais no desenvolvimento dentário, como dentes curtos, longos ou malformados e, freqüentemente, dentes extranumerários. Suas observações indicaram também, por meio de outras comprovações, que o processo da odontogênese é interrompido pela ciclofosfamida temporariamente e que esta interrupção leva a uma pausa ou quebra na continuidade do crescimento dos incisivos.

A vincristina, outra droga antineoplásica, foi testada também em ratos por Stene (1978), que observou várias alterações, principalmente na histomorfologia dos odontoblastos, revelando que, nos incisivos maxilares, as reações foram dose-dependentes, consistindo em aumento de volume dos odontoblastos e um acúmulo de células mitóticas anormais na matriz dentinária (parte germinativa da polpa) após cinco horas da administração. Após 24 horas, aparecia necrose e destruição de alguns odontoblastos e de células mitóticas. Após três dias, uma inversão de algumas partes das estruturas normais da população de odontoblastos foi notada, e, quanto mais distante da indução de vincristina, mais severo era o desarranjo celular e mais irregular se fazia à produção de pré-dentina.

Dahl (1985) testou o efeito citotóxico da doxorrubicina em células mesenquimáticas de incisivos de ratos, administrando múltiplas injeções. Após ser dada a dose total, observou aumento nas alterações necróticas em pré-odontoblastos e na região basal da polpa.

Mais recentemente, Näsman e Hammarström (1996), também em ratos, com a administração de ciclofosfamida, observaram que as alterações mais comuns podiam

ser vistas no desenvolvimento pulpar de terceiros molares e no desenvolvimento radicular dos primeiros e segundos molares.

Em 2000, Gustafsson et al. publicaram os resultados dos protocolos usados na NOPHO (*Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology*) LLA-92 e demonstraram que altas doses de metotrexato podem substituir a radiação crânio-longo eixo para a grande maioria dos pacientes, sem que aumente os índices de recaída no SNC.

As lesões leucêmicas na cavidade bucal foram classificadas por Declerk e Vinckier (1988) como sendo lesões primárias resultantes de infiltrações das estruturas bucais por células malignas. As lesões secundárias estão associadas com anemia, trombocitopenia e granulocitopenia, resultantes da infiltração da medula óssea e da substituição por células leucêmicas. As lesões terciárias estão associadas à terapia de mielossupressivos e imunossupressivos.

Poucos estudos clínicos nos últimos 15 anos têm sido descritos na literatura relacionando as anormalidades dentárias com os pacientes tratados para leucemia linfoblástica aguda. É de conhecimento amplo que o uso dos agentes quimioterápicos e radioterápicos atingem índices de cura elevados nos dias de hoje, no entanto, sabe-se também que, ao mesmo tempo em que estes protocolos curam, também produzem seqüelas odontológicas muitas vezes irreversíveis (ONLINE St. JUDE CHILDREN'S HOSPITAL, 1999).

Sobre os efeitos da radioterapia, Bruce e Stafne, em 1950, escreveram que as primeiras observações foram realizadas por Récamier e Tribondeau em 1905, quando notaram um subdesenvolvimento nos dentes e no esqueleto de um filhote de gato que tinha sido exposto aos raios Röntgen. Neste mesmo artigo, fazem o relato de cinco pacientes que tinham recebido alguma forma de radioterapia para tratar lesões, na

infância, próximas aos dentes. Das evidências reveladas pelos cinco casos, os autores acharam razoável assumir que a irradiação: 1) pode injuriar um germe dentário a ponto de que o mesmo não se forme; 2) pode causar nanismo em dentes permanentes (microdontia); 3) pode causar efeitos de nanismo em raízes que estão em formação durante a irradiação; 4) pode causar efeitos de deposição prematura na calcificação de dentes permanentes; e 5) pode retardar a erupção.

Em 1984, Jaffe et al. descreveram que, de 68 pacientes tratados para câncer na infância, 45 tinham recebido radioterapia de cabeça e pescoço e, destes, 37 (82%) apresentaram anormalidades maxilofaciais e dentárias.

Maguire et al. (1987), examinando 52 crianças tratadas para leucemia ou tumores sólidos, e comparando com um grupo-controle de 49 crianças saudáveis, afirmaram não haver diferença entre este grupo e pacientes para cárie dentária, gengivite, higiene bucal, abertura de boca, *overjet* e *overbite*. No entanto, as opacidades no esmalte e a hipoplasia foram mais frequentes em pacientes do que no grupo-controle, e, naqueles tratados para leucemia maior do que nos portadores de tumores sólidos. No exame radiográfico, 65% das crianças apresentaram anormalidades, incluindo falha no desenvolvimento dental, microdontia, hipoplasia nas coroas e desenvolvimento radicular anormal.

Para definir o *status* dental de 16 crianças que tinham sido tratadas com transplantes de medula óssea decorrentes de uma série de doenças, Dahllöf et al., em 1988, realizaram um acompanhamento por seis anos. Vários tipos de distúrbios no desenvolvimento dos dentes foram observados nas crianças que receberam irradiação de 10 Gy antes do TMO (*bone marrow transplant*). Prejuízo no desenvolvimento radicular, hipoplasia de esmalte e microdontia foram observados nos pacientes tratados com TBI (*total body irradiation*), sendo que as maiores aberrações surgiram

naqueles menores de seis anos. Concluem seus estudos, afirmando que a TBI com 10 Gy parece ser a maior causa dos distúrbios encontrados.

Fleming (1991) afirmou que anormalidades dentárias em crianças tratadas para LLA são mais severas se a terapia oncológica iniciar antes dos cinco anos de idade, e se a irradiação no crânio for usada. A combinação da irradiação com a quimioterapia antes dessa idade resulta em um deficiente crescimento mandibular.

Um paciente com LLA foi acompanhado radiográfica e histologicamente, por Dahllöf et al. em 1994. Para seu tratamento, ele recebeu indução de quimioterápicos aos dois anos e três meses de idade e transplante de medula óssea aos quatro anos e três meses. O paciente foi acompanhado por um período de nove anos e meio após o TMO. Os resultados indicaram que a quimioterapia possivelmente induz distúrbios qualitativos na dentina e no esmalte, enquanto a TBI provoca desordens qualitativas e quantitativas.

Em 1990, Sonis et al. indicaram, em seus resultados, que as terapias para a leucemia linfoblástica aguda muitas vezes resultavam em distúrbios no desenvolvimento da dentição permanente e no esqueleto craniofacial. O grau da severidade destes defeitos dependia da idade da criança no diagnóstico, do tipo de tratamento no sistema nervoso central e da dose de radiação no crânio. As crianças tratadas antes dos cinco anos de idade apresentavam defeitos dentais mais severos.

Nunn et al. (1991) relataram não existir diferença na saúde dentária entre crianças tratadas para doenças malignas e seus irmãos. As crianças tratadas diferiram apenas no aumento das anomalias dentais que poderiam ter relação com o subsequente manejo destes dentes, mas se estas anomalias ocorriam como um resultado somente da doença, da quimioterapia ou de uma combinação de doença e quimioterapia não estava esclarecido.

Pajari et al. (1995) relacionaram o índice de cáries em pacientes tratados para LLA e o tipo de tratamento usado com um grupo de crianças saudáveis. Como resultado verificaram que o grupo de pacientes obteve um índice de CPO-D igual a 5,9, enquanto o grupo controle apresentou 1,7 de CPO-D.

Kinirons et al. (1995) verificou a condição dental de 54 crianças entre 03 e 19 anos de idade quando estavam em remissão da LLA. Sua conclusão foi de que não houve diferença significativa entre o número de manchas brancas, ou no total de experiências de cárie, relacionadas à duração da quimioterapia.

Maguire e Welbury (1996), através de estudos clínicos, demonstraram que o tratamento da leucemia é um processo prolongado e, portanto, sujeito a muitas influências externas e internas que podem afetar o complexo dento-alveolar durante sua formação. O grau e o risco do prejuízo no desenvolvimento dentário e ósseo depende da idade do paciente ao iniciar o tratamento, da duração e da gravidade dos insultos.

Sepet (1998), buscando relacionar a saúde dental com o período de terapia em crianças com LLA, não encontrou diferença significativa entre os eventos dentais e a taxa de fluxo salivar, comparado a um grupo-controle.

Genc (1998), procurando algum tipo de lesão nas gengivas, clínica e histopatologicamente, em 28 pacientes com leucemia, encontrou acréscimo na ceratinização e hiperplasia do epitélio, infiltração inflamatória, fungos e infiltração por células leucêmicas. Todos os pacientes apresentavam, pelo menos, um tipo de problema.

Sonis et al. (1995), avaliando a saúde bucal de crianças com LLA, e três modalidades de tratamento, concluiu que não havia diferença significativa, em relação à cárie, entre os grupos e a população sadia. Os resultados deste estudo sugerem que:

1) crianças com LLA tratadas com qualquer modalidade não correm maior risco de desenvolver cárie do que a população saudável; e 2) pacientes que receberam 2.400 cGy antes dos cinco anos de idade têm maior risco de desenvolver doenças periodontais do que pacientes tratados com outros sistemas de profilaxia para o SNC.

Uderzo et al. (1997) estudaram o *status* de 27 pacientes com LLA tratados com transplante de medula óssea. Através de exames clínicos, radiografias panorâmicas e intrabuciais, quando necessárias, buscaram estabelecer os índices periodontal e CPO-D de acordo com os critérios preconizados pela Organização Mundial de Saúde. No entanto, além dos índices estabelecidos encontraram 55% de pacientes com anormalidades dento-faciais, enquanto que 62,9% tinham dentes anormais ou agenesia.

Kaste et al. (1997), em uma revisão de radiografias panorâmicas de 423 pacientes, observaram que 39% apresentavam anormalidades dentárias. Estas se manifestavam nos pacientes sobreviventes da LLA, que tinham recebido agentes quimioterápicos, com ou sem irradiação no crânio, quando estes possuíam 13 anos, ou menos, de idade.

Um exame radiográfico odontológico foi realizado em 16 crianças que realizaram irradiação corporal total e ciclofosfamida prévia ao transplante de medula óssea e em outras 52 com agentes quimioterápicos para tratamento de doenças malignas por Näsman et al. em 1997. Foram encontradas 94% de raízes encurtadas nos pacientes que receberam TBI/CY, comparado aos 19% do grupo que recebeu somente quimioterapia.

Minicucci et al. (2003) realizaram um estudo envolvendo 76 crianças e observaram que 82,9% destas apresentavam pelo menos uma anomalia dentária, e que estas alterações foram provavelmente causadas pelo tipo, pela intensidade, frequência

do tratamento e pela idade no momento do diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Os autores chamaram a atenção para o fato de que as anormalidades encontradas poderiam levar a conseqüências importantes no desenvolvimento dental destas crianças.

Mais recentemente, Zarina e Nik-Hussein (2005), realizando uma revisão na literatura e apresentando um caso, afirmaram que, por ser o tratamento de doenças hematológicas malignas multivariado e por ele envolver quimioterapia, radioterapia e/ou transplante de medula óssea, pode trazer impactos clínicos no desenvolvimento dental e orofacial, afetando a qualidade de vida dos sobreviventes. A severidade dos efeitos dependerá da idade em que foi iniciado e do tipo de tratamento realizado. Enfatizam, ainda, que o tratamento dentário pode ser complicado quando for requerida uma restauração dental avançada, ou a colocação de aparelhos ortodônticos, devido às raízes malformadas.

Vaughan et al. (2005), realizando uma revisão em registros médicos e radiografias panorâmicas de 99 pacientes submetidos ao transplante de medula óssea no St. Jude Children's Research Hospital, entre 1990 e 2000, observou que a frequência de raízes encurtadas em dentes permanentes foi maior após o TMO.

OBJETIVOS

GERAL

Avaliar as condições de saúde bucal e a existência de anormalidades dentárias nos pacientes tratados para leucemia linfoblástica aguda no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

ESPECÍFICOS

Qualificar as anormalidades dentárias encontradas nos pacientes submetidos ao tratamento antileucêmico.

Quantificar as anormalidades dentárias no grupo de pacientes tratados e compará-las às encontradas no grupo-controle.

Avaliar as condições de saúde bucal por meio de investigação dos índices CPO-D, IPV, ISG e fluxo salivar nos pacientes submetidos ao tratamento antileucêmico e compará-los aos índices encontrados no grupo-controle.

Estabelecer a dependência dos achados com a idade, o gênero, e a associação ao tratamento quimioterápico e radioterápico e ao transplante de medula óssea.

REFERÊNCIAS

EVERY, J. K. Desenvolvimento dentário. In: _____ **Fundamentos de Histologia e Embriologia Bucal**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; cap. 5, p. 48-64, 2000.

BLEICHER, F. et al. Novos genes envolvidos na diferenciação do odontoblasto. **Adv. Dent. Res.**; v. 15, p. 30-33, 2001.

BONASSA, 1998. História da Quimioterapia. Disponível em <http://quimioterapia.com.sapo.pt/quimioterapia.htm>. Acesso em: 17 de março de 2004.

BRUCE, K. W.; STAFNE, E. C. The effect of irradiation on the dental system as demonstrated by the roentgenogram. **J.A.D.A.**; v. 41, p. 684-689, Dec. 1950.

BUENVIAJE, T. M.; RAPP, R. Dental anomalies in children; a clinical and radiographic survey. **J. Dent. Child.**; v. 51, n.1, p. 42-46, Jan./Feb. 1984.

CAMPOS, V.; CRUZ, R. A.; MELLO, H. S. A. **Diagnóstico e Tratamento das Anomalias da Odontogênese**. São Paulo: Santos, 2004.

COBOURNE, M. T.; SHARPE, P. T. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. **Archives of Oral Biology**; v. 48, p. 1-14, 2003.

COUTINHO, T. C. L. et al. Dental Anomalies in Children: a Radiographic Survey. **Rev. Odontol. Univ. São Paulo**; v.12, n.1, p. 51-55, jan./mar. 1998.

DAHL, E. J. Immediate and delayed effects of repeated doxorubicin injections on rat incisor mesenchymal cells. **Acta Odontologica Scandinavian**; v. 43, p. 155-162, 1985.

DAHLLÖF, G. et al. Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**; v. 65: 41-44, 1988.

DAHLLÖF, G. et al. Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**; v. 77: 56-60, 1994.

DECLERCK, D; VINCKIER, F. Oral Complications of Leukemia. **Quintessence Int.**; v.19 (8): p. 575-583, Aug. 1988.

FLEMING, P. Dental management of the pediatric oncology patient. **Curr. Opin. Dent.** Oct.; v. 1(5): 577-82, 1991.

FRAZIER-BOWERS, S. A. et al. A unique form of hypodontia seen in Vietnamese patients: clinical and molecular analysis. **Journal of Medical Genetics (Eletronic Letter)**; v. 40: 79, 2003.

GENC, A. et al. Leukemic children: clinical and histopathological gingival lesions. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry**; v. 22, n. 3, p. 253-256, 1998.

GUSTAFSSON, G. et al. Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries: the impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation. **Leukemia**; v. 14, p. 2267-2275, 2000.

HOSPITAL DO CÂNCER (AC. CAMARGO) CENTRO DE TRATAMENTO E PESQUISA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. **Leucemia na Infância**. Disponível em <http://www.hcanc.org.br/outrasinfs/ensaios/leukids.html>. Acesso em: 25 jan. 2004.

JAFFE, N. et al. Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. **Pediatrics**. Jun; v. 73(6): 816-23, 1984.

KASTE, S.C. et al. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**; v.11, p. 792-796, 1997.

KINIRONS, M. J. et al. Dental caries experience of children in remission from acute lymphoblastic leukaemia in relation to the duration of treatment and the period of time in remission. **International Journal of Paediatric Dentistry**; v. 5, p. 169-172, 1995.

LAI, P. Y.; SEOW, W. K. A controlled study of the association of various dental anomalies with hypodontia of permanent teeth. **Pediatr. Dent.**; v.11, n4, p. 291-295, Dec. 1989.

LIDRAL, A. C.; REISING, B. C. The role of MSX1 in human tooth agenesis. **J. Dent. Res.**; v. 81, n. 4, p. 274-278, 2002.

MAGUIRE, A.; WELBURY, R.R. Long-term Effects of Antineoplastic Chemotherapy and Radiotherapy on Dental Development. **Dental Update**; p.188-194, June 1996.

MAGUIRE, A. et al. The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. **Cancer**; v. 60, p. 2570-2575, 1987.

McKIBBEN, D. R.; BREARLEY, L. J. Radiographic determination of the prevalence of selected dental anomalies in children. **Journal of Dentistry for Children**; v. 38, n. 6, p. 390-398, Nov./Dec. 1971.

MINICUCCI E. M.; LOPES L. F.; CROSSI A. J. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. **Leukemia Research**; v, 27 p. 45-50, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER.
Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteúdo_view.asp?id=344. Acesso em: 23 de set. de 2004.

NÄSMAN, M.; HAMMARSTRÖM, L. Influence of the antineoplastic agent cyclophosphamide on dental development in rat molars. **Acta Odontologica Scandinavica**; v. 54, p. 287-294, 1996.

NÄSMAN, M. et al. Long-term dental development in after treatment for malignant disease. **European Journal of Orthodontics**; vol. 19, p. 151-159, 1997.

NEVILLE, B. W. et al. Anomalias dentárias. In: _____ **Patologia Oral e Maxilofacial**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan ; cap. 2, p. 49-103, 2004.

NUNN, J. H. et al. Dental caries and dental anomalies in children treated by chemotherapy for malignant disease: a study in the north of England. **International Journal of Peadiatric Dentistry**; v. 1, p. 131-135, 1991.

OLIVEIRA, O. M. S. et al. Prevalência de hipodontia e alterações da anatomia dentária relacionadas. Disponível em

<http://unitau.br/prppg/publica/biocienc/downloads/prevalenciahipodontia-N2-2001.pdf>. Acesso em: 03 de abril de 2005.

PAJARI, U. et al. Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is related to the therapy used. **Journal of Dentistry for Children**; Sep.-Oct, p. 349-352, 1995.

RODRIGUES, M. J.; COUTO, G. B. L. Estudo da ocorrência de anomalias dentárias de forma através do exame radiográfico panorâmico. **Rev. Fac. Odontol Pernambuco**; v. 14(1/2), p. 9-13, 1996.

SHARPE, P. T. Neural crest and tooth morphogenesis. **Adv. Dent. Res.**; v. 15, p. 4-7, 2001.

SEPET, E. et al. Acute lymphoblastic leukemia: dental health of children in maintenance therapy. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry**; v. 22, n. 3, p. 257-260, 1998.

SONIS, A. L. et al. Dentofacial Development in Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. **Cancer**; v. 66, p. 2645-2652, 1990.

SONIS, A. L. et al. The oral health of long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia: a comparison of three treatment modalities. **Oral Oncol., Eur. J. Cancer**; v. 31B, n. 4, p. 250-252, 1995.

SPERBER, G. H. et al. Fabricating a face: the essence of embryology in the dental curriculum. **Journal of Dental Education**; v. 67, n. 3, p. 370-374, 2003.

STENE, T. Effect of Vincristina on Odontoblastos in Rat Incisor. **Scand. J. Dent. Res.**; v. 86, p. 346-356, 1978.

St. JUDE CHILDREN'S HOSPITAL. Good News for Childhood Leukemia Survivors. Memphis, Tennessee, Aug. 2003. Disponível em <http://www.stjude.org>. Acesso em 01 set. 2003.

TANAKA, E. E. et al. Prevalências das anomalias dentárias em Londrina-Paraná. **RPG**; v. 2, n. 3, p. 132-137, 1995.

THESLEFF I., ABERG T. Molecular Regulation of tooth development. **Bone**; v. 25, n. 1, p. 123-125, 1999.

TOWNSEND, G. et al. Molar intercuspal dimensions: Genetic input to phenotypic variation. **J. Dent. Res.**; v. 82, n. 5, p. 350-355, 2003.

UDERZO, C. et al. Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia. **Bone Marrow Transplantation**; v. 20, p. 865-869, 1997.

VAHLSING, H. L. et al. Cyclophosphamide-induced abnormalities in the incisors of the rat. **J. Dent. Res.**; v. 56, n. 7, p. 809-816, 1977.

VAUGHAN, M. D. et al. Dental abnormalities after pediatric bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**. Oct; v. 36(8): 725-9, 2005.

WATANABE, P. C. A. et al. Estudo radiográfico (ortopantomográfico) da incidência das anomalias dentais de número na região de Piracicaba – S.P. **ROBRAC**; v. 6, n. 21, p. 32-36, 1997.

ZARINA, R.S.; NIK-HUSSEIN, N.N. Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case. **J. Clin. Pediatr. Dent.**. 2005 Winter; v. 29 (2): 167-74.

**AVALIAÇÃO DA SAÚDE BUCAL E ANOMALIAS DENTÁRIAS EM
PACIENTES TRATADOS COM LEUCEMIA NA INFÂNCIA E
ADOLESCÊNCIA**

MACIEL, J.C.C.^{1,2}; SILVEIRA, H.E.D.^{1,2}

¹Faculdade de Odontologia, ²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre

RESUMO

Objetivo: o objetivo deste estudo foi avaliar as condições de saúde bucal e a ocorrência de anomalias dentárias em crianças tratadas para leucemia linfoblástica aguda (LLA) no Serviço de Oncologia Pediátrica (SOP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), comparadas com um grupo crianças saudáveis.

Amostra: foram selecionadas 56 crianças com diagnóstico de LLA e analisadas as presenças de anomalias dentárias e os índices CPO-D (cariado, perdido, obturado-dente), IPV (índice de placa visível), ISG (índice de sangramento gengival) e fluxo salivar. As crianças tratadas apresentaram uma média de idade, na época do diagnóstico da LLA, de $5,3 \pm 2,6$, e $11,8 \pm 4,2$ na avaliação, sendo 32 masculinos e 24 femininos. Os pacientes tratados para LLA foram divididos em três grupos: crianças tratadas somente com quimioterapia, com quimio e radioterapia, e com quimio, radio e transplante de medula óssea.

Resultados: os resultados revelaram 80,4% de anomalias dentárias nas crianças tratadas, ou seja, 45 destas apresentaram pelo menos uma alteração, e o grupo de pacientes tratados com quimio, radio e submetidos ao transplante de medula óssea foi o que revelou a maior média de anormalidades dentárias por indivíduo ($15,37 \pm 15,03$), não ocorrendo diferença estatística entre os gêneros. As crianças tratadas para LLA obtiveram CPO-D de 1,9

$\pm 4,0$, ISG de 26,5%, IPV de 72,0%, e índice de fluxo salivar médio de 0,19 mL/min criança. Já o grupo de crianças saudias apresentou CPO-D de $1,52 \pm 3,5$, ISG de 11,1%, IPV de 53,8% e índice de fluxo salivar médio de 0,27 mL/min.

Conclusão: o tratamento para a cura da LLA provoca um aumento significativo no número de anomalias dentárias, sendo mais freqüente nos pacientes menores de cinco anos de idade, principalmente nos pacientes submetidos a quimio e radioterapia associadas ao transplante de medula óssea, o que requer, por parte do cirurgião-dentista, intervenções clínicas diferenciadas e cuidadosas nestes pacientes, tendo-se em vista também os índices aumentados de ISG e IPV. As alterações sofridas pelas glândulas salivares durante o tratamento não são permanentes sob o aspecto do fluxo salivar, que retorna à normalidade. A orientação e o acompanhamento adequados destes pacientes por parte da equipe de saúde bucal podem mantê-los com o índice de CPO-D dentro dos padrões preconizados pela Organização Mundial de Saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia; anomalias dentárias; cárie; higiene bucal.

ABSTRACT

Objective: the objective of this research was to evaluate oral health conditions and the occurrence of dental anomalies in children treated for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the Pediatric Oncology Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), in comparison to a healthy children group.

Sample: 56 children diagnosed with ALL were selected and the occurrence of dental anomalies and the rates DMF-T (decayed, missing, filled-tooth), RVDP (rate of visible dental plaque), RGB (rate of gingival bleeding) and salivary flow were analyzed. The treated children at the time of the diagnostic for ALL were in the average age of $5,3 \pm 2,6$, and $11,8 \pm 4,2$ at the evaluation, with 32 male and 24 female. The patients treated for ALL were divided in three groups: children only treated with chemotherapy, with chemotherapy and radiotherapy, and with chemotherapy, radiotherapy and bone marrow transplant.

Results: the results showed 80,4% of dental anomalies in treated children, it means that 45 children had at least one disorder, and the group of patients treated with chemotherapy, radiotherapy and who underwent a bone marrow transplant showed the highest average of dental anomalies per person ($15,37 \pm 15,03$), with no statistic difference concerning gender. The children treated for ALL had DMF-T of $1,9 \pm 4,0$, RGB of 26,5%, RVDP of 72,0%, and average salivary flow of 0,19 mL/min child. But the healthy children group showed DMF-T of $1,52 \pm 3,5$, RGB of 11,1%, RVDP of 53,8% and average salivary flow of 0,27 mL/min.

Conclusion: the treatment to cure ALL causes a significant increasing in the cases of dental anomalies, mainly in patients under chemotherapy and radiotherapy associated to bone marrow transplant, what requires from the oral surgeon, careful and specific clinical interventions, also considering the increased rates of RGB and RVDP. The disorders in the salivary glands during the treatment are not permanent in what concerns the salivary flow, that becomes normal again. The adequate orientation and care of these patients by the oral health team can keep their DMF-T rates in the patterns ruled by the World Health Organization.

KEY-WORDS: Leukemia; dental anomalies; tooth decay; oral hygiene.

INTRODUÇÃO

Alguns estudos nos últimos 15 anos são descritos relacionando as anormalidades dentárias com os pacientes tratados para leucemia linfoblástica aguda (LLA). Também é evidenciado que o uso dos agentes quimio e radioterápicos proporcionam um índice de cura elevado atualmente, no entanto, sabe-se que, ao mesmo tempo, esses protocolos de tratamento produzem seqüelas odontológicas muitas vezes irreversíveis (1).

Os resultados, até agora, indicam que a quimioterapia induz a distúrbios qualitativos na dentina e no esmalte, enquanto a radiação provoca ambos, qualitativos e quantitativos (2).

Na literatura, os autores são unânimes em afirmar que o tratamento para LLA é um processo prolongado sujeito a muitas influências externas e internas, podendo afetar o

complexo dento-alveolar durante a sua formação, sendo o grau e o risco do prejuízo dependente da idade do paciente ao iniciar o tratamento, da duração e da gravidade dos insultos (3-6).

Os protocolos de tratamento da LLA são estabelecidos a partir do estágio em que a doença se encontra, e compostos por vários medicamentos antineoplásicos. As drogas usadas na quimioterapia não possuem uma seletiva toxicidade nas células tumorais, para destruí-las ou suprimir o desenvolvimento neoplásico. Cada agente tem uma atividade antitumoral quando usado separadamente, mas as combinações de terapias estão sendo cada vez mais usadas, ambas simultânea e seqüencialmente para ampliar o espectro dessa atividade (6).

Estudos em ratos, onde foi administrado ciclofosfamida, vincristina e doxorubicina, confirmam que esses agentes antineoplásicos resultam em uma série de eventos indesejáveis, por conta do efeito citotóxico, provocando alterações residuais no desenvolvimento dentário, acarretando desde dentes curtos, longos ou malformados até alterações na histomorfologia dos odontoblastos, ocasionando, inclusive, alterações necróticas em pré-odontoblastos e na região basal da polpa (7-10).

Em 2000, Gustafsson et al.(11) demonstraram que altas doses de metotrexato poderiam substituir a radiação crânio-longo eixo para a grande maioria dos pacientes, ainda que sustentando uma taxa de recaída no sistema nervoso central.

Os efeitos da radioterapia são conhecidos desde 1905, quando Récamier e Tribondeau observaram o subdesenvolvimento nos elementos dentários e no esqueleto de um filhote de gato exposto aos raios Röntgen. Neste mesmo artigo, fazem o relato de cinco pacientes tratados com radioterapia para algum tipo de lesão, na infância, em região próxima aos dentes, e observaram que a radiação pode injuriar um germe dentário a ponto de impedir a formação do mesmo, causar efeitos de nanismo em dentes e raízes (microdontia e raiz encurtada, respectivamente), efeitos de deposição prematura na calcificação da dentição permanente e retardo na erupção (12).

Verificando as condições clínicas das crianças tratadas, a maioria dos autores afirma que não existe diferença significativa em relação à cárie, gengivite e higiene bucal (5, 13-19).

No presente estudo, buscou-se observar e comparar a um grupo-controle de crianças saudáveis a incidência de anormalidades dentárias de forma, tamanho, número e estrutura e as condições de saúde bucal através dos índices CPO-D, IPV, ISG e fluxo salivar em 56 pacientes tratados para LLA no Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado após a apreciação e aprovação do seu protocolo de pesquisa pelas Comissões Científica de Pesquisa e Ética da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Anexo 1) e do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Anexos 1 e 2). O estudo foi descritivo e comparativo, de caso-controle com casos prevalentes.

AMOSTRA

A amostra foi constituída de 56 pacientes tratados pelo SOP do HCPA, pareadas com um grupo de 56 crianças saudáveis que formaram o grupo-controle. Foram incluídos no estudo os pacientes com LLA que possuíam um tempo mínimo de 30 meses (24 meses de tratamento) após a data do diagnóstico da doença, tratados e com até 13 anos de idade. Foram excluídos 17 pacientes que não apresentaram os critérios exigidos para a amostra, ou seja, maiores de 13 anos, que não possuíam prontuários preenchidos adequadamente e que não se dispuseram a participar do estudo. Os pais ou os responsáveis realizaram a leitura e assinaram o termo de consentimento informado (Anexos 3 e 3a).

A constituição do grupo-controle foi de crianças saudáveis oriundas de uma escola Pública de Porto Alegre e do ambulatório da Unidade de Odontologia do HCPA, pareadas em gênero e idade com o grupo de crianças tratadas para LLA. O atendimento odontológico foi assegurado às crianças que apresentavam necessidades clínicas na Faculdade de Odontologia/UFRGS, e no ambulatório do HCPA. As crianças dos grupos caso e controle foram avaliados clinicamente na Unidade de Odontologia do HCPA.

EXAME CLÍNICO

Os exames clínicos intrabuciais e seus registros foram realizados pelo mesmo cirurgião-dentista, calibrado através da metodologia do estudo descrito por Peres, Traebert e Marcenes em 2001 (20), utilizando os códigos e critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1997 (Anexos 4 e 5). No exame, foi utilizada a tríade básica, em consultório odontológico estruturado com iluminação e ventilação adequadas, seguindo a mesma metodologia por todo o período do estudo com assistência de uma auxiliar de consultório dentário (ACD), onde foram preenchidas as fichas clínicas pré-elaboradas para este fim.

Além da investigação de anomalias dentárias, buscou-se os índices de CPO-D, IPV e ISG e o fluxo salivar, permitindo a comparação e o planejamento de ações para o tratamento.

Conforme Thylstrup e Fejerskov (21), não existe nenhuma “regra de ouro” para o diagnóstico das lesões de cárie em estudos epidemiológicos. O determinante mais importante deve ser o objetivo do estudo. Portanto, procurando precisão, objetividade e rapidez nos exames, realizou-se o índice de CPO-D para a doença cárie em todas as crianças. A inspeção visual foi baseada em registros de mudança de coloração e configuração anatômica do dentes (22).

Para o índice de placa visível utilizou-se o índice de Ainamo e Bay (23), que é uma variante simplificada, porém bastante utilizada, em que se avaliou a presença/ausência de placa em um padrão binomial (contagem dicotômica). Neste sistema, a placa visível recebeu grau “1” enquanto a ausência de placa visível recebeu grau “0” (24).

Adotou-se o método de Carter e Barnes (25) para visualizar o sangramento nas faces proximais fazendo o uso do fio dental. Este fornece recursos para avaliar rapidamente uma grande área do sulco, praticidade, disponibilidade, e pode ser usado para instruir o paciente a uma auto-avaliação. Neste método, o fio é passado alternadamente no sulco gengival interproximal de ambos os lados da papila interdental, estendido tanto quanto possível em direção vestibular e lingual. Este é levado até o fundo do sulco, tomando-se cuidado para não causar uma dilaceração na papila, e utilizando-se um comprimento de fio novo para cada

espaço interproximal. A ausência ou presença de sangramento indica ao examinador a existência de saúde ou doença gengival.

Na quantificação do fluxo salivar, utilizou-se a saliva colhida sem nenhum estímulo mastigatório ou gustativo (em repouso), simplesmente com o paciente salivando passivamente dentro de um cilindro graduado, pois este é um indicador mais confiável de fluxo salivar reduzido do que a saliva estimulada. Para coletar a secreção, solicitamos ao paciente para sentar-se em uma posição relaxada, com os cotovelos descansando sobre os joelhos e a cabeça abaixada entre os braços, sendo que os lábios são apenas ligeiramente abertos deixando a saliva pingar passivamente por sobre o lábio inferior dentro do cilindro por um período de 5 minutos. Tomou-se o cuidado para a saliva não ser cuspidada dentro da proveta e para a coleta ter sido feita no mesmo horário (entre 14:00 e 16:00 horas), evitando assim algum viés de alimentação, de higiene, de comportamento e etc. Em crianças saudáveis, a proporção de fluxo em repouso deve exceder 0,1 mL/min (22).

EXAME RADIOGRÁFICO

O exame radiográfico foi realizado no Serviço de Radiologia do HCPA por meio da técnica radiográfica panorâmica dos maxilares, na qual o paciente foi colocado em posição ortostática e em oclusão topo a topo. O aparelho utilizado foi o Rotograph Plus (Villa Sistemi Medicali — Italy) em um regime máximo de 85 kVp e 10 mA, seguindo as normas de uso e regime elétrico especificados pelo fabricante. Os filmes foram processados em máquina automática da marca Kodak modelo 3000 RA X/OMAT.

As radiografias foram avaliadas por um observador calibrado, cego para pacientes e controles, assim como para nomes e idades. A avaliação foi realizada sobre um negatoscópio com máscara em ambiente escurecido. As anomalias de forma, tamanho e número dos elementos dentários para efeito deste estudo foram observadas e registradas em ficha específica para o exame radiográfico (Anexo 6).

A escolha da radiografia panorâmica para avaliar as alterações encontradas está justificada em trabalhos já descritos na literatura propondo-se a, em apenas uma única tomada radiográfica, avaliar todo o conjunto de estruturas que se necessita visualizar com uma

quantidade de radiação bastante reduzida se comparada a um exame completo de radiografias periapicais (26,33).

RESULTADOS

Nesta pesquisa, as idades médias, medianas, mínimas e máximas e desvio padrão dos pacientes e controles estão representados na Tabela 1.

Tabela 1: Idades médias, medianas, mínimas, máximas e desvios padrão.

	Crianças		Crianças (LLA)
	n = 112		n = 56
	na avaliação		no diagnóstico
	Pacientes (56)	controles (56)	
Idade média	11,8	11	5,36
Mediana	11,5	11	5
Mínima	6	6	1
Máxima	25	25	13
Desvio padrão	±4,24	±4,55	±2,61

SSPS 12.0

Neste estudo, os resultados demonstraram que, quando analisadas as alterações, sendo essas clínicas ou radiográficas, entre os pacientes e o grupo-controle, existiu diferença significativa ($p < 0,001$), onde apresentaram anomalias 45 crianças (80,4%) tratadas para LLA e 26 (46,4%) do controle. Para os índices de IPV e ISG, as diferenças foram significativas ($p < 0,05$), o mesmo não acontecendo para o fluxo salivar. Os resultados obtidos através do exame clínico mostraram que as crianças tratadas obtiveram um CPO-D de $1,9 \pm 4,0$, ISG de $26,5\% \pm 31,9$, IPV de $72,0\% \pm 43,0$, e o controle obteve CPO-D de $1,5 \pm 3,5$, ISG $11,1\% \pm 14,2$, IPV $53,8\% \pm 44,9$ (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição dos pacientes e controles para anomalias dentárias, CPO-D, IPV, ISG e fluxo salivar, seus percentuais e desvios-padrão.

	Sexo		Total	c/ alteração	CPO-D	IPV	ISG	Fluxo Salivar
	Feminino	Masculino						
Pacientes	24 (42,9%)	32 (57,1%)	56 (100%)	45 (80,4%)	1,9±4,0	72,0% ± 43,0	26,5% ± 31,9	0,18 mL/min
Controle	26 (46,4%)	30 (53,6%)	56 (100%)	26 (46,4%)	1,3±2,6	53,8% ± 44,9	11,1% ± 14,2	0,27 mL/min
	$p = 0,849$			$p < 0,001$	$p = 0,551$	$p = 0,03$	$p < 0,001$	$p = 0,57$

CPO-D, IPV, e ISG analisados por Kruskal Wallis Test ($p < 0,05$).

No exame radiográfico, à exceção das anormalidades de macrodontia, taurodontia, câmara pulpar alargada e supranumerário, todas as demais alterações, como agenesia, microdontia, raízes encurtadas e raízes afiladas, apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$) entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3: Anomalias dentárias, observada clínica e radiograficamente nos pacientes, controles e pacientes quando \leq e $>$ cinco anos de idade no diagnóstico.

	pacientes (SD)		p	pacientes (SD)		p
	Pacientes	Controles		≤ 5 anos($\pm 7,68$)	> 5 anos($\pm 3,83$)	
	n = 56	n = 56		n = 33	n = 23	
Hipoplasia	23	17	0,324	-	-	-
Agenesia	28	9	<0,001	21	7	0,029
Dentes Supranumerários	3	2	1	2	1	1
Microdontia	14	0	<0,001	8	6	1
Taurodontia	4	3	1	4	0	0,136
Raízes afiladas	11	1	0,006	6	5	0,746
Raízes encurtadas	12	0	0,001	8	4	0,743
Câmara pulpar alargada	2	0	0,094	1	1	1

Fischer's Exact Test

Não houve diferença significativa ($p < 0,05$) para o CPO-D comparando o grupo de pacientes com o controle. As hipoplasias não influenciaram na análise estatística porque não apresentaram diferenças significativas em ambos os grupos, e a macrodontia foi a única anomalia estudada que não ocorreu clínica e radiograficamente.

As agenesias revelaram diferenças significativas quando comparadas à idade, ou seja, crianças ≤ 5 anos no diagnóstico da doença apresentaram 63,6% dessas alterações.

Quanto ao gênero, as anomalias não apresentaram significância ($p < 0,05$), mesmo quando analisadas separadamente.

Quando realizadas as análises das anomalias, através do teste χ^2 de Pearson, entre os pacientes tratados para LLA, ou seja, grupo tratado somente com quimioterapia, com químico e radioterapia, e o grupo com químico, rádio e transplante de medula óssea, não foram encontradas diferenças significativas, porém, quando aplicado o teste de comparações múltiplas de Tukey e analisados os achados radiográficos, esses grupos apresentaram diferenças significativas ($p < 0,05$). O grupo tratado com químico, rádio e transplante de medula óssea demonstrou uma superioridade de dentes com anomalias em relação aos demais, com média de $15,37 \pm 15,06$ de dentes alterados por paciente, principalmente para raízes encurtadas e raízes afiladas. O grupo tratado com químico e radioterapia apresentaram uma média de $5,00 \pm 6,09$, e o grupo que realizou somente quimioterapia para sua cura obteve média de $3,86 \pm 6,25$.(Tabela 4) (Figuras 1, 2, 3, 4 e 5).

Tabela 4: Quantidade de dentes com alterações radiográficas no grupo de crianças tratadas para LLA, e seus percentuais.

Anomalias	Tipo de tratamento			
	QUIMIO n = 30	QUIMIO/RADIO n = 18	QUIMIO/RADIO/ TMO n = 8	TOTAIS n = 56
Agenesia	66 (20%)	14 (4,2%)	9 (2,7%)	89 (27,0%)
Supranumerários	1 (0,3%)	0 (0,0%)	4 (1,2%)	5 (1,5%)
Microdontia	13 (3,9%)	18 (5,4%)	4 (1,2%)	35 (10,6%)
Taurodontia	6 (1,8%)	2 (0,6%)	8 (2,4%)	16 (4,8%)
Raiz afilada	10 (3%)	21 (6,3%)	29(8,8%)	60 (18,2%)
Raiz encurtada	18 (5,4%)	23 (6,9%)	69(20,9%)	110(33,4%)
Câmara alargada	2 (0,6%)	12 (3,6%)	0 (0,0%)	14 (4,2%)
Dentes c/ alterações	116 (35,25%)	91 (27,65%)	123(37,38%)	329 (100%)
Média	3,86	5,00	15,37	5,87
Desvio-padrão	± 6,25	± 6,09	± 15,06	± 8,75

Teste de Pearson (χ^2) para os percentuais.

Teste de Comparações Múltiplas de Tukey ($p < 0,05$) para média e desvio-padrão.

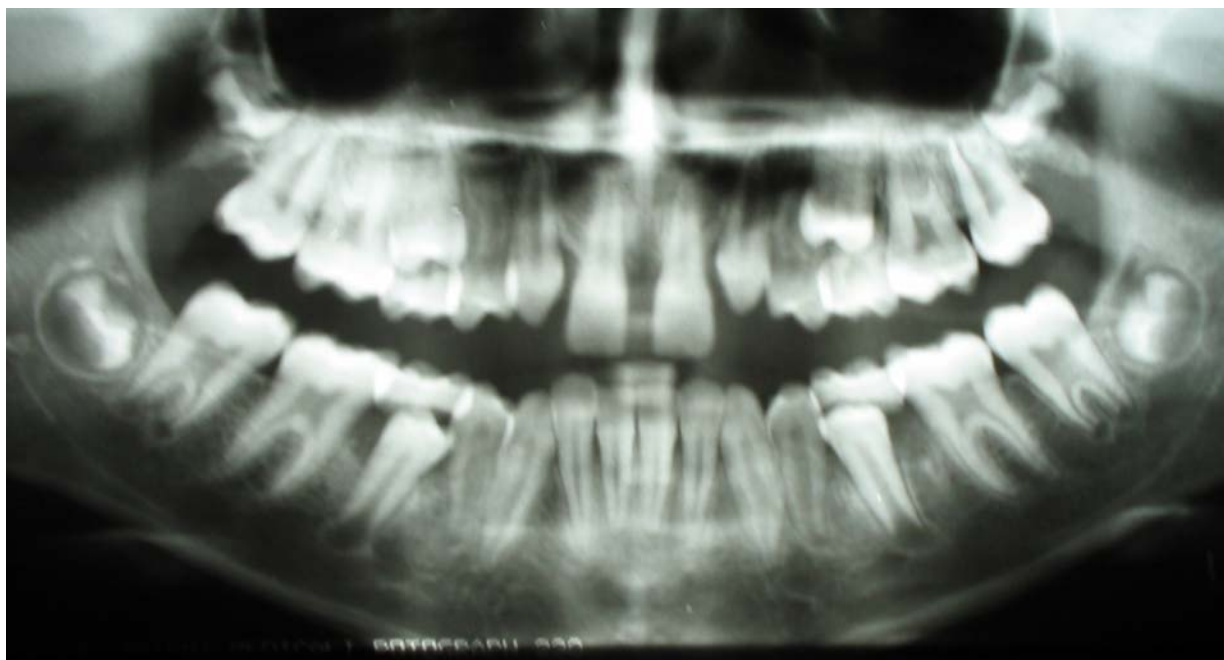


Figura 1: Radiografia panorâmica evidenciando taurodontismo nos segundos molares superiores e inferiores e agenesia de incisivos laterais superiores.



Figura 2: Presença de supranumerário na região de 34 e 35 com raízes encurtadas.



Figura 3: Dentes 33 e 37 com raízes encurtadas, e 34 e 35 com raízes afiladas.



Figura 4: Afilamento na raiz do 43 e encurtamento nas raízes dos pré-molares (44 e 45) e do segundo molar (47).



Figura 5: Microdontia do 28 e do 38.

Obs: todas as radiografias pertencem ao grupo de pacientes.

DISCUSSÃO

Os pacientes tratados para LLA apresentaram as anomalias de hipoplasia de esmalte, agenesia, supranumerários, taurodontia, microdontia, raízes encurtadas, raízes afiladas e câmara pulpar alargada, ou seja, de estrutura, número, tamanho e forma, estando assim, de acordo com os trabalhos encontrados na literatura (3-5,16,17,27,29-31).

Este estudo demonstrou, como os demais (3-6, 28,29,34), que o desenvolvimento dental pode ser afetado pelo tratamento empregado na LLA, seja ele qual for, a qualquer tempo, antes da completa maturação da odontogênese. Portanto, as anomalias dentárias diagnosticadas nos pacientes tratados para LLA ocorreram quando esses receberam agentes quimioterápicos com ou sem irradiação no sistema nervoso central.

Os resultados encontrados foram semelhantes aos de Maguire et al. (17) e Nunn et al. (5), que compararam seus pacientes com os irmãos, e observaram diferenças significativas somente para as anomalias, e não em relação à saúde bucal. O presente estudo diferiu dos demais porque buscou um grupo pareado para comparação, diminuindo a quantidade de variáveis que pudessem interferir no resultado, como os fatores hereditários os hábitos de higiene e alimentação familiar.

Nesta pesquisa, 45 crianças (80,4%) apresentaram anormalidades, resultados semelhantes aos trabalhos de Jaffe et al. (29) 82% e Minicucci et al. (27) 82,9%, porém, menor em percentual do que o de Sonis et al. (4), que observou 94% de pacientes com anomalias, e maior do que os de Maguire et al. (17), com 65%, Nunn et al. (5), com apenas 27%, e Kaste et al. (31), com 39,5%.

As anomalias avaliadas e encontradas, como hipoplasia, microdontia, supranumerários, taurodontia, agenesia, raiz encurtada, raiz afilada e câmara pulpar alargada, não diferiram dos demais estudos (2-5,7,8,10,29-31). Quanto à anomalia de tamanho, não foi observada macrodontia, o que reforça a hipótese de que o tratamento empregado na LLA tem ação supressora nos fatores sinalizadores envolvidos na odontogênese, já que os padrões das alterações encontradas denotam uma redução parcial ou total na constituição dos dentes.

Nas hipoplasias, não houve diferença significativa entre os grupos examinados, no entanto, alguns autores condicionam esta anomalia ao tratamento da LLA (químico ou radioterapia) (2-6,17,27,29), o que, neste estudo, não possui evidências.

As microdontias, raízes encurtadas e os dentes com câmara pulpar alargada ocorreram somente no grupo de crianças tratadas, discordando de outros estudos (5,17), porém, deve-se levar em consideração que a microdontia nas pesquisas citadas apresenta o viés da hereditariedade.

As agenesias diagnosticadas em 28 pacientes (50%) e 9 do controle (16%) mostraram diferença significativa ($p < 0,001$), em que 21 pacientes eram < 5 anos no momento do diagnóstico da LLA, e, desses, 19 receberam somente quimioterapia, isto pode representar o que alguns autores demonstraram em estudos com ratos (2,3,7,8,10): que a ciclofosfamida, a vincristina, e a doxorrubicina, todas drogas antineoplásicas, ao mesmo tempo em que curam, produzem efeitos deletérios e irreversíveis na odontogênese. Considerou-se, para efeito de diagnóstico das agenesias, as crianças > 7 anos na data da avaliação .

Quanto a taurodontia, não houve diferença significativa entre os grupos, sugerindo que esta anomalia não sofre influência do tratamento, embora Nunn et al. (5), tenha encontrado diferença entre crianças tratadas com quimioterapia e seus irmãos.

Para os defeitos de raiz afilada e/ou encurtada, observou-se incidência somente nos três grupos tratados para LLA, porém a menor média (3,8) de dentes afetados por paciente foi encontrada no grupo que realizou somente a quimioterapia como tratamento, ou seja, a maior ocorrência estava nos grupos em que a radioterapia estava associada. Alguns estudos colaboram com essas avaliações afirmando que drogas utilizadas, nestes tratamentos, têm função antimicrotubular, reduzindo a atividade secretória e mitogênica em células (2-4,17,31).

Células com metabolismo e atividade mitótica aumentados são mais sensíveis à radiação. Considerando-se que, no processo da odontogênese, estas características estão presentes, justificam-se os resultados encontrados, pois existem associados dois agentes que interferem na fisiologia celular atuando conjuntamente.

Os efeitos da irradiação são conhecidos e as aplicações nos pacientes podem ser profiláticas ou terapêuticas em locais como o sistema nervoso central, neuro-eixo ou corpo total. Porém, nesta pesquisa, não foi estabelecida relação entre o tipo e o local onde foi aplicada a radiação. Não relacionar pode representar uma perda nas informações, mas, ao mesmo tempo, poderia criar um fator de confusão, já que existe uma variação muito grande de dose, local e tipo de irradiação, sendo que, para este estudo, foram estabelecidos três grupos bem distintos quanto ao tratamento, grupo de pacientes tratados com quimioterapia, grupo com químio e radioterapia e grupo com químio e radioterapia associada ao TMO. Contudo, o fato de estabelecer um grupo que associa quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea mostra que este recebeu maiores doses de quimioterápicos e radiação, sendo esta, geralmente, de corpo total. Assim, acredita-se que este grupo possua a maior média de alterações por paciente, não pelo transplante, mas possivelmente pela carga elevada dos agentes de imunossupressão. Quando se associa imunossupressores (quimioterápicos e radiação) em altas doses a uma fase do desenvolvimento humano como a odontogênese, em que células estão em elevada atividade mitótica e em diferenciação, fatalmente ocorrerão mecanismos que promoverão o aparecimento de anomalias dentárias.

Os índices de CPO-D e fluxo salivar que foram usados para avaliar as condições de saúde bucal das crianças não demonstraram diferenças significativas, concordando com as pesquisas já referenciadas. O baixo escore de CPO-D pode ser atribuído às orientações que a equipe multidisciplinar transmite e aos cuidados redobrados efetuados pelos pais. Para o fluxo salivar, também não ocorreu diferença, mostrando que as alterações nas glândulas salivares são transitórias, não ocorrendo dano permanente a estas estruturas (14).

Os índices de IPV e ISG por meio do teste de Kruskal Wallis (χ^2), se mostraram com diferenças significativas e altas para os dois grupos. Para o grupo de pacientes, encontrou-se semelhança nos escores do estudo de Meyer e colaboradores (34), que compara três grupos de pacientes imunossuprimidos, destes um era composto de 53 doentes adultos que sofriam de leucemia aguda. Assim, concorda-se com Sonis (15), que relaciona os altos índices de IPV e ISG quando os pacientes recebem até 2400 cGy de radiação, o que induz a ocorrência de

hipoplasias no esmalte resultando em superfícies irregulares que facilitam a retenção de placa causando um impacto negativo em ambos escores. Sendo assim, justificam-se os achados deste estudo, pois 26 (46,4%) pacientes receberam tratamento radioterápico e 23 (41%) apresentaram hipoplasia de esmalte e índices significativamente maiores de IPV e ISG.

Desta forma, e concordando com autores já mencionados (1-10,12), ficou evidente que os pacientes tratados para LLA apresentam números muito maiores de anomalias dentárias, agravando-se naqueles diagnosticados antes dos cinco anos de idade, e que fizeram uso da químió e da radioterapia. A idade de maior incidência da LLA corresponde ao período em que a odontogênese está em franco desenvolvimento, sendo esta a fase de constituição das raízes de pré-molares, molares, caninos, e o início da formação dos terceiros molares, ficando estes suscetíveis a teratogênese.

Quanto às condições dentárias o índice CPO-D não mostrou diferença significativa entre os grupos de pacientes e controle, demonstrando que as anomalias observadas não comprometem a função e permanência dos dentes na cavidade bucal. No entanto, levando-se em consideração os índices de IPV e ISG significativamente maiores encontrados no grupo tratado para LLA, associados aos achados de Sonis et al. (15) e Meyer et al. (34), reforça-se a necessidade de acompanhamento sistemático e cuidadoso destes pacientes pela equipe de saúde bucal.

CONCLUSÕES

A partir dos resultados encontrados neste estudo, com base na metodologia empregada, pode-se concluir que:

1- As anomalias associadas ao tratamento antileucêmico são agenesias, microdontias, raízes encurtadas, raízes afiladas e câmara pulpar alargada.

2- A ocorrência de anomalias dentárias em pacientes submetidos ao tratamento antileucêmico é 34% acima do observado em crianças saudáveis.

3- As condições de saúde bucal avaliada sob o aspecto do índice de CPO-D e fluxo salivar não apresentam diferença entre crianças tratadas ou não para LLA.

4- Pacientes tratados para LLA apresentam índices significativamente maiores de IPV e ISG quando comparados a crianças saudáveis.

5- As anomalias ocorrem com maior frequência e intensidade nas crianças menores de cinco anos por ocasião do diagnóstico da LLA, naqueles que realizam associação de quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea, não existindo diferença entre gênero em relação ao tipo e à frequência das alterações.

Agradecimento

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ao Sistema Único de Saúde (SUS) pelo suporte financeiro, arcando com as despesas de material de consumo usado nos exames clínicos e nos exames radiográficos.

REFERÊNCIAS

1. PUI CH, CAMPANA D and EVANS WE: Childhood acute lymphoblastic leukemia – current status and future perspectives. **Lancet Oncology** 2: 597-607, 2001.
2. DAHLLÖF G, ROZELL B, FORSBERG CM and BORGTRÖM B: Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 77: 56-60, 1994.
3. DAHLLÖF G, BARR M, BOLME P, MODÉER T, LÖNNQVIST B, RINGDÉN O et al: Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**; 65: 41-44, 1988.
4. SONIS AL, TARBELL N, VALACHOVIC RW, GELBER R, SCHWENN M and SALLAN S: Dentofacial Development in Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. **Cancer** 66: 2645-2652, 1990.
5. NUNN JH, WELBURY RR, GORDON PH, KERNAHAN J and CRAFT AW: Dental caries and dental anomalies in children treated by chemotherapy for malignant disease: a study in the north of England. **International Journal of Peadiatric Dentistry** 1: 131-135, 1991.
6. MAGUIRE A, WELBURY, RR: Long-term Effects of Antineoplastic Chemotherapy and Radiotherapy on Dental Development. **Dental Update** June:188-194, 1996.
7. VAHLSING HL, KIM SK, FERINGA ER: Cyclophosphamide-induced abnormalities in the incisors of the rat. **J. Dent. Res.** 56(7): 809-816, 1977.
8. NÄSMAN M, HAMMRSTRÖM L: Influence of the antineoplastic agent cyclophosphamide on dental development in rat molars. **Acta Odontologica Scandinavian** 54: 287-294, 1996.
9. STENE, T: Effect of Vincristina on Odontoblastos in Rat Incisor. **Scand. J. Dent. Res.** 86: 346-356, 1978.
10. DAHL JE: Immediate and delayed effects of repeated doxorubicin injections on rat incisor mesenchymal cells. **Acta Odontologica Scandinavian** 43: 155-162, 1985.
11. GUSTAFSSON G, SCHMIEGELOW K, FORESTIER E, CLAUSEN N, GLOMSTEIN A and JONMUNDSSON G et al: Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries: the impact of high-dose metotrexate in the reduction of CNS irradiation. **Leukemia** 14: 2267-2275, 2000.
12. BRUCE KW, STAFNE EC: The effect of irradiation on the dental system as demonstred by the roentgenogram. **J.A.D.A.** 41: 684-689, 1950.
13. PAJARI U, OLLILA P and LANNING M: Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is related to the therapy used. **Journal of Dentistry for Children** Sep-Oct: 349-352, 1995.

14. KINIRONS MJ, FLEMING P and BOYD D: Dental caries experience of children in remission from acute lymphoblastic leukaemia in relation to the duration of treatment and the period of time in remission. **International Journal of Paediatric Dentistry** 5: 169-172, 1995.
15. SONIS AL, WABER DP, SALLAN S and TARBELL NJ: The oral health of long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia: a comparison of three treatment modalities. **Oral Oncol., Eur. J. Cancer** 31(4): 250-252, 1995.
16. UDERZO C, FRASCHINI D, BALDUZZI A, GALIMBERTI S, ARRIGO C and PIGNANELLI M et al: Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia. **Bone Marrow Transplantation** 20: 865-869, 1997.
17. MAGUIRE A, CRAFT AW, EVANS RGB, AMINEDDINE H, KERNAHAN J and MACLEOD RI et al: The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. **Cancer** 60: 2570-2575, 1987.
18. SEPET E, AYTEPE Z, OZERKAN AG, YALMAN N, GUVEN Y, ANAK S et al: Acute lymphoblastic leukemia: dental health of children in maintenance therapy. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry** 22(3) 257-260, 1998.
19. GENC A, ATALAY T, GEDIKOGLU G, ZULFIKAR B and KULLU S. Leukemic children: clinical and histopathological gingival lesions. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry**. 22(3): 253-256, 1998.
20. PERES MA, TRAEBERT J and MARCENES, W. Calibração de Examinadores para Estudos Epidemiológicos de Cárie Dentária. **Cad. de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 17(1), 153- 159, 2001.
21. THYLSTRUP A and FEJERSKOV O: **Cariologia Clínica**. (ed.) Santos, São Paulo, p17-43, 1995.
22. BUISCHI YP: **Dieta, saúde bucal. Promoção de Saúde Bucal na Clínica Odontológica**. (ed) Artes Médicas, São Paulo, 171-210, 2000.
23. AINAMO J and BAY I: Problems and Proposals for Recording Gingivitis and Plaque. **Int. Dent. J.** 25: 229-235, 1975.
24. PAPAPANOU PN and LINDHE J: Epidemiologia da Doença Periodontal **Tratado de Periodontia Clínica e Implantodontia Oral**.(ed) Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 43-65, 1999.
25. CARTER HG , BARNES GP: The Gingival Bleeding Index. **J. Periodontol.** 45: 801-805,1974.
26. FREITAS A, ROSA JE, SOUZA IF: Radiografias panorâmicas. **Radiologia Odontológica**. (ed) Artes Médicas, São Paulo, 211- 236, 1998.
27. MINICUCCI E. M.; LOPES L. F.; CROSSI A. J. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. **Leukemia Research**, 27: 45-50, 2003.

28. FLEMING P. Dental management of the pediatric oncology patient. **Curr. Opin. Dent.** 1(5): 577-82, 1991.
29. JAFFE N.; TOTH B.B.;HOAR R.E.;RIED H.L.; SULLIVAN M.P.; McNEESE M.D. Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. **Pediatrics.** 73(6): 816-23, 1984.
30. VAUGHAN M. D.; ROWLAND C.C.; TONG X., SRIVASTAVA D.K.; HALE G.A.; ROCHESTER R.; et al. Dental abnormalities after pediatric bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation.** 36(8): 725-9, 2005.
31. KASTE S.C.; HOPKINS K.P.;JONES D.; CROM D.; GREENWALD C.A.; SANTANA V.M. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia.**11: 792-796, 1997.
32. STENE, T. Effect of Vincristina on Odontoblastos in Rat Incisor. **Scand. J. Dent. Res.** 86, 346-356, 1978.
33. MEYER U.; KLEINHEINZ J.; HANDSCHEL J.; KRUSE-LÖSLER B.; WEINGART D.; JOSS U.; Oral Findings in Three different Groups of Immunocompromised Patients. **J. Oral Pathology Medicine.** 29: 153-8, 2000.
34. ZARINA R.S.; NIK-HUSSEIN N.N. Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case. **J. Clin. Pediatr. Dent.** 29 (2): 167-74, 2005.

Anexo 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**RESOLUÇÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa e a Comissão de Pesquisas da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul analisou o projeto:

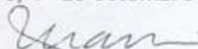
Número: 54/04

Título do projeto: AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES DENTÁRIAS EM PACIENTES TRATADOS PARA LEUCEMIA NO SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE.

Investigador(es) principal(ais): Profa. Dra. Heloisa Emília Dias da Silveira e CD. Júlio César Córdova Maciel.

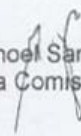
O Projeto foi aprovado na reunião do dia 31/08//04, ata nº 08/04 do Comitê de Ética em Pesquisa e da Comissão de Pesquisas, da UFRGS, por estar adequado ética e metodologicamente e de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, 1º de setembro de 2004.



Profa. Marisa Maltz
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Prof. Manoel Sant'Ana Filho
Coordenador da Comissão de Pesquisas



Anexo 2

**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

RESOLUÇÃO

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 04-239**Versão do Projeto:** 09/09/2004**Versão do TCLE:** 21/09/2004**Pesquisadores:**

HELOISA EMÍLIA DIAS DA SILVEIRA

CLAUDIO GALVAO DE CASTRO JR.

LUCIANE PONS DI LEONE

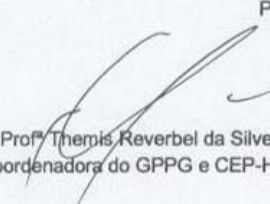
ALGEMIR LUNARDI BRUNETTO

JULIO CESAR CORDOVA MACIEL

Título: AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES DENTÁRIAS EM PACIENTES TRATADOS PARA LEUCEMIA NO SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 21 de setembro de 2004.



Prof. Themis Reverbél da Silveira
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

Anexo 3**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO****Grupo de pacientes**

TÍTULO: AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES DENTÁRIAS EM PACIENTES TRATADOS PARA LEUCEMIA NO SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Muito se estuda a respeito das manifestações bucais e sobre o grau de desenvolvimento e crescimento de crianças portadoras de doenças sistêmicas , mas muitas dúvidas permanecem.

O objetivo deste trabalho é avaliar o grau de comprometimento do tratamento que as crianças recebem e o desenvolvimento dentário, comparando com outro grupo de crianças, pareado, para poder diagnosticar o estado de saúde bucal, e possíveis anomalias congênitas, sendo garantido o direito das crianças, pais ou responsáveis de esclarecimento a qualquer dúvida.

Será realizada neste estudo uma radiografia panorâmica e um exame clínico. A primeira mostra todos os dentes de uma única vez, os ossos da face ,as raízes dos dentes, os dentes que ainda não nasceram, tudo o que não é possível de ser avaliado a “olho nu”. O segundo permitirá fazer uma avaliação clínica detalhada para determinar o tratamento a ser executado.

Esclarecemos ainda que a radiografia solicitada é de rotina no atendimento odontológico para diagnóstico, no controle do crescimento e desenvolvimento dentário da criança.

A concordância em participar deste estudo não implica em qualquer modificação no atendimento que a criança já esta tendo e os exames feitos para esta pesquisa não irão interferir no tratamento. Da mesma forma, se não houver a concordância em participar deste estudo, não haverá alteração no tratamento já iniciado, e a criança não será prejudicada.

Eu,pai
 ou responsável pelo menor
 fui informado dos
 objetivos desta pesquisa de maneira clara e detalhada. Recebi informação a
 respeito do trabalho a ser realizado e esclareceram minhas dúvidas. Sei que
 todos os dados pessoais referentes a essa criança serão confidenciais, e que
 as imagens e fotos serão utilizadas somente em estudos científicos bem
 como o tratamento dela não será modificado em razão desta pesquisa e terei
 liberdade de retirar minha autorização de participação quando desejar.

Fui informado de que não existem danos à saúde da criança,
 causados pela pesquisa, e que qualquer gasto adicional será coberto pelo
 pesquisador. Caso eu tenha perguntas sobre esta pesquisa, poderei chamar
 o C.D. Júlio César Córdova Maciel pelo telefone 33168248, ou a Dra. Heloisa
 Emilia Dias da Silveira pelo telefone 33165199.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Porto Alegre,/...../.....

Nome do paciente

Assinatura do responsável

Assinatura do Pesquisador

Anexo 3a**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO****Grupo controle**

TÍTULO: AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES DENTÁRIAS EM PACIENTES TRATADOS PARA LEUCEMIA NO SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Muito se estuda a respeito das manifestações bucais e sobre o grau de desenvolvimento e crescimento de crianças portadoras de doenças sistêmicas , mas muitas dúvidas permanecem.

O objetivo deste trabalho é avaliar o grau de comprometimento do tratamento que as crianças recebem e o desenvolvimento dentário, comparando com outro grupo de crianças, pareado, para poder diagnosticar o estado de saúde bucal, e possíveis anomalias congênitas, sendo garantido o direito das crianças, pais ou responsáveis de esclarecimento a qualquer momento de alguma dúvida.

Será realizada neste estudo uma radiografia panorâmica e um exame clínico. A primeira mostra todos os dentes de uma única vez, os ossos da face ,as raízes dos dentes, os dentes que ainda não nasceram, tudo o que não é possível de ser avaliado a “olho nu”. O segundo permitirá fazer uma avaliação clínica detalhada para comparar com o grupo de pacientes tratados.

Esclarecemos ainda que a radiografia solicitada é de rotina no atendimento odontológico para diagnóstico, no controle do crescimento e desenvolvimento dentário da criança, e que não será feito nenhum procedimento que lhe traga qualquer desconforto ou risco à sua vida.

Você participará de um grupo controle e terá todas as informações que quiser, e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da

pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificado com um número. Havendo o diagnóstico de alguma patologia você será encaminhado para tratamento na Faculdade de Odontologia da Universidade.

Eu,.....,pai

ou responsável pelo menor fui informado dos objetivos desta pesquisa de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do trabalho a ser realizado e esclareceram minhas dúvidas. Sei que todos os dados pessoais referentes a essa criança serão confidenciais, e que as imagens e fotos serão utilizadas somente em estudos científicos bem como o tratamento dela não será modificado em razão desta pesquisa e terei liberdade de retirar minha autorização de participação quando desejar.

Fui informado de que não existem danos à saúde da criança, causados pela pesquisa, e que qualquer gasto adicional será coberto pelo pesquisador. Caso eu tenha perguntas sobre esta pesquisa, poderei chamar o C.D. Júlio César Córdova Maciel pelo telefone 33168248, ou a Dra. Heloisa Emilia Dias da Silveira pelo telefone 33165199.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.


Porto Alegre,/...../.....

Nome do paciente

Assinatura do responsável

Assinatura do Pesquisador

Anexo 4

Ficha Odontológica		
	Número do Prontuário: <input type="text" value=""/>	<input type="button" value="Gravar dados do Paciente"/>
	Nome: <input type="text"/>	Endereço: <input type="text"/>
	Data de Nascimento: <input type="text"/>	Filiação: <input type="text"/>
	Sexo: <input type="text" value="1"/> Feminino(1)	Transplante: <input type="text" value="1"/> sim(1)
Raça: <input type="text"/>	Data do Diagnóstico: <input type="text"/>	
Quando iniciou o tratamento? <input type="text"/>	Foi usada radioterapia no tratamento? <input type="text" value="1"/> sim(1)	
Qual protocolo usado no tratamento da LLA? <input type="text"/>		
Como é a higiene? <input type="text" value="1"/> Muito boa(1)		
Quais os cuidados que você tem com sua higiene bucal? Escova quantas vezes ao dia? <input type="text" value="1"/> 1 vez(1)		
Observações: <input type="text"/>		
Quem faz a sua higiene? <input type="text"/>		
Quando faz sua higiene, sua gengiva sangra? <input type="text" value="1"/> sim(1)		
Fluxo salivar (quantidade em ml): <input type="text"/>		
O paciente é respirador bucal? <input type="text" value="1"/> sim(1)		
Exame da mucosa: <input type="text" value="1"/> normal(1)	Caso haja alteração, possui foto? <input type="text" value="2"/> não(2)	
Com que frequência você vai ao dentista? <input type="text"/>		
Quando foi sua última visita? <input type="text"/>		
Risco: <input type="text" value="2"/> Standard(2)	Status: <input type="text" value="0"/> Remissão	

