

Efeitos a longo prazo da terapia oncológica realizada em crianças

Cláudia Misue KANNO¹

Cleto Mariosvaldo PIAZZETTA²

Éder Ricardo BIAZZOLLA³

RESUMO

O desenvolvimento de novas alternativas de tratamento de câncer em crianças tem ocasionado maiores taxas de cura e um aumento gradativo do número de adultos portadores de seqüelas de radioterapia e quimioterapia realizadas durante a infância. Os efeitos adversos na região bucomaxilofacial podem ser observados em germes dentais, tecido ósseo e estruturas adjacentes. As complicações sistêmicas, principalmente as endócrinas, manifestam-se a médio ou longo prazo e seus controles com medicamentos nem sempre são satisfatórios. A cura da doença traz um ônus psicológico, físico e social. O profissional deve estar apto a orientar o paciente e sua família quanto às seqüelas do tratamento, assim como reconhecê-las o mais precocemente possível para minimizar seus efeitos.

Palavras-chave:

Radioterapia, quimioterapia, criança, efeitos a longo prazo.

¹Professora da disciplina de Estomatologia do Curso de Odontologia de Umuarama – UNIPAR.

²Professor da disciplina de Estomatologia – Faculdade de Odontologia – UFPR.

³Professor titular da disciplina de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

INTRODUÇÃO

O câncer compreende a segunda causa de morte em crianças; a primeira causa é acidentes (LEGGOT, 1990). As principais formas de cânceres em crianças são as leucemias, linfomas (JAFFE et al., 1984; STEVENS et al., 1998; SANDERS, 1990), neuroblastomas, osteossarcomas, miossarcomas, tumores no rim e no sistema nervoso central (FAYLE et al., 1992). Felizmente, o progresso da terapia oncológica tem aumentado de forma expressiva a taxa de cura (LEGGOT, 1990), o que leva ao aumento gradativo de uma população adulta portadora de seqüelas. Os avanços científicos no tratamento de cânceres são traduzidos principalmente pelo uso de multiagentes quimioterápicos associados ou não à radioterapia.

A quimioterapia constitui-se na administração de drogas citotóxicas com o intuito de inibir a rápida proliferação celular. A radioterapia é realizada em áreas mais restritas. Na região craniofacial, a radioterapia é adotada para o tratamento de linfomas, tumores cerebrais e outros tumores sólidos e também para o tratamento de eleição para tumores cerebrais, já que estes não são atingidos por drogas quimioterápicas devido à ação da barreira hematoencefálica (FAYLE et al., 1992). Suas seqüelas nas estruturas maxilofaciais são severas, dependendo da dose, da idade, do campo e do tipo de radiação.

Os efeitos da terapia oncológica podem ser explicados pela atividade citotóxica, que atinge principalmente células em intensa atividade mitótica. Infelizmente, ainda não há tratamento antineoplásico de alta especificidade,

de forma que seus efeitos podem ser observados em tecidos normais com alta taxa proliferativa, como o epitelial e o hematopoiético, ou em áreas em desenvolvimento.

O tratamento do câncer deve envolver uma equipe de especialistas que tenha como objetivo final não só o controle da doença, mas também proporcionar ao paciente condições dignas de sobrevivência e de reintegração à sociedade. O intuito do presente trabalho é discutir as complicações a longo prazo de tratamentos oncológicos realizados em crianças, com ênfase à região bucomaxilofacial, de forma a fornecer subsídios para um melhor planejamento do esquema terapêutico e para a atuação do cirurgião-dentista.

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS COM A QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia consiste no uso de drogas capazes de inibir a proliferação de células. Alguns quimioterápicos, como o metotrexato, fluorouracil, vincristina e vimblastina, interferem na fase de síntese de DNA. Outros são tóxicos às células em todas as fases do ciclo celular ativo, podem ser representados pela ciclofosfamida e pelo bussulfan. Estes últimos só não afetam as células que não estão em fase proliferativa (GOHO, 1987). A terapia multimodal visa a criar um efeito sinérgico e aditivo dos diversos agentes antineoplásicos, além de minimizar o efeito tóxico nas células normais.

Devido à sua distribuição, a quimioterapia pode ocasionar alterações sistêmicas que se manifestam durante ou logo após o

tratamento, ou muitos anos mais tarde. Algumas complicações da quimioterapia são reversíveis, com a volta da atividade hematopoiética normal, como a mucosite, infecções por fungos (CHILDERS et al., 1991), bactérias ou vírus, além da tendência ao sangramento espontâneo (BARRETT, 1987; LEGGOT, 1990; FLEMING, 1991; FAYLE et al., 1992). Outras complicações, como endócrinas (hipotireoidismo, hipopituitarismo), nefrotoxicidade (STEVENS et al., 1998), parecem ser irreversíveis, com respostas insatisfatórias ao tratamento medicamentoso.

Algumas complicações podem se manifestar muitos anos mais tarde, como as pulmonares, cardíacas e de sistema nervoso (JAFFE et al., 1984), mas suas incidências não são bem conhecidas. As disfunções observadas a médio ou longo prazo, principalmente as endócrinas, podem acarretar complicações indiretas ao sistema estomatognático. A ocorrência dessas seqüelas depende de um conjunto de fatores, como idade do paciente na época do tratamento (NEGLIA; NESBIT, 1993), susceptibilidade (DAHLLÖF et al., 1988), tipo de neoplasia, esquema terapêutico e agentes antineoplásicos usados (TOTH ET AL., 1996; MASCAGNI et al., 1997).

Efeitos adversos no crescimento e desenvolvimento bucomaxilofacial não têm sido observados com frequência em crianças que foram submetidas à quimioterapia (SANDERS, 1990). Os pesquisadores Fayle et al. (1992) acreditam que a quimioterapia causa poucos efeitos permanentes diretos. A alteração do fluxo salivar pode ser observada, mas não é um achado comum.

Alterações dentais diretas podem se manifestar clinicamente, como hipoplasia de esmalte, alterações de forma e tamanho e uma tendência a paredes dentinárias delgadas e câmaras pulpares aumentadas (MATHEUS; HETEM, 1990; KASTE et al., 1994). Várias administrações podem acarretar agenesia radicular ou, em fases iniciais da odontogênese, a não formação do elemento dental (GOHO, 1987). Assim como o dano aos diversos sistemas, as alterações citadas variam em severidade e extensão, de acordo com o tipo de droga usada, sua dose e a frequência dos ciclos de tratamento (BERKOWITZ et al., 1989; KASTE et al., 1994).

Estudos foram realizados em camundongos com o objetivo de avaliar o efeito de drogas citotóxicas sobre o desenvolvimento dental. Foi observado que a ciclofosfamida ocasiona uma degeneração total do germe dental ou alteração na sua morfogênese, irreversível, sendo esses efeitos relacionados com a fase de desenvolvimento na época da administração da droga (MATHEUS; HETEM, 1990) e com a dose empregada (MATHEUS et al., 1990). Acredita-se que os odontoblastos sejam mais susceptíveis na fase pré-secretória, quando predomina a atividade proliferativa. Na fase madura de secreção, tanto odontoblastos quanto ameloblastos não são afetados por doses baixas de quimioterápicos (GOHO, 1993).

Apesar dos efeitos lesivos comprovados da quimioterapia sobre o desenvolvimento bucomaxilofacial, não se deve descartar os seus efeitos indiretos, como debilidade sistêmica, má nutrição, febre e outros fatores associados à terapia.

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS COM A RADIOTERAPIA

As seqüelas da radioterapia podem ser agudas ou crônicas. O dano celular é causado principalmente pela ação ionizante sobre o citoplasma. Inicialmente, há uma degeneração albuminóide com um aumento do volume celular e, conseqüentemente, da pressão interna, seguida por uma granulação do citoplasma. Se o fator lesivo continua a atuar, há uma degeneração hidrópica, que culmina com a necrose por coagulação (MASCAGNI et al., 1997).

As alterações agudas, embora muitas vezes reversíveis, ocasionam, em alguns casos, uma queda da qualidade de vida que exige a suspensão do tratamento. Frequentemente, os pacientes desenvolvem mucosite, cáries e disfagia (DURY et al., 1984). As seqüelas crônicas, por sua vez, trazem um dano irreversível por causar uma alteração permanente na celularidade, vascularização e oxigenação do tecido (TOTH et al., 1996).

Acredita-se que tecidos de origem mesenquimal indiferenciados, como a papila dental, sejam mais radiosensíveis que os de origem epitelial, como o órgão do esmalte (MASCAGNI et al., 1997a). Quando a dose da radioterapia é alta, o distúrbio da função dos ameloblastos pode levar à agenesia devido à falha nos mecanismos de indução entre tecidos que participam da odontogênese. Como a formação completa do esmalte ocorre antes da dentina, degenerações do tecido pulpar são mais frequentes que hipoplasias de esmalte. Essa disfunção do tecido pulpar leva à formação de osteodentina, que

pode ser atribuída não só à incapacidade de diferenciação, mas também às deficiências nutricionais locais (MASCAGNI et al., 1997a).

Clinicamente, as anormalidades dentais se manifestam como fechamento prematuro dos ápices, agenesias (DURY et al., 1984; GOHO, 1987; DAHLÖF et al., 1988; BERKOWITZ et al., 1989), microdontia, atraso ou interrupção do desenvolvimento dental, calcificação incompleta (STALMAN et al., 1986; GORLIN; MESKIN, 1963; MCGINNIS et al., 1987; KASTE et al., 1995; MASCAGNI et al., 1997b), hipoplasia de esmalte e variação na cronologia da erupção dental (WEYMAN, 1984). Esta última é compreensível quando se considera que os efeitos lesivos da irradiação podem ser observados não só na formação dental, mas também no tecido ósseo e ligamento periodontal (KASTE et al., 1994).

Crianças submetidas à radioterapia com menos de seis anos de idade podem apresentar desenvolvimento radicular atrasado, fechamento apical precoce, hipoplasia de esmalte e microdontia (PIETROKOVSKI; MENCZEL, 1966; SANDERS, 1990). Os distúrbios de formação dental e de erupção podem afetar a harmonia do desenvolvimento da face, tendo em vista a inter-relação entre a dimensão vertical determinada pela oclusão e o desenvolvimento bucomaxilar (NWOKU; KOCH, 1975; KASTE et al., 1995). As discrepâncias oclusais nem sempre são passíveis de correção ortodôntica devido à ancoragem inadequada decorrente das anomalias dentais (KASTE et al., 1995). Muitas vezes, a única opção possível é a exodontia múlti-

pla e a instalação de prótese total (PIETROKOVSKI; MENCZEL, 1966; DURY et al., 1984).

A xerostomia ocasionada pelo dano permanente da irradiação sobre as glândulas salivares predispõe ao acúmulo de placa e a outras alterações relacionadas com a deficiência das funções química e física da saliva. Deve-se salientar que as alterações não se restringem à diminuição do fluxo salivar, há um aumento da viscosidade e diminuição do pH da saliva, talvez porque as células serosas sejam muito mais radiosensíveis que as mucosas (MASCAGNI et al., 1997). Embora essas alterações possam, em alguns casos, ser revertidas parcialmente após alguns meses, (GORLIN; MESKIN, 1963; CORREIA, 2001), a xerostomia permanente requer cuidados por toda a vida, como o controle de infecções fúngicas e da tendência à carie, além do uso de saliva artificial (FAYLE et al., 1992).

O trismo, que é decorrente da fibrose que a radioterapia pode causar nos músculos da mastigação devido à endoarterite progressiva, dificulta o acesso à cavidade bucal para higiene, alimentação, exame e tratamento (FAYLE et al., 1992; KASTE et al., 1995).

A endoarterite progressiva que acomete principalmente a mandíbula leva à predisposição à osteorradionecrose. Essa condição pode ocasionar uma perda extensa de tecido ósseo. Felizmente, tanto o trismo quanto a osteorradionecrose em crianças não têm sido observados com a mesma freqüência como nos adultos (FAYLE et al., 1992).

Acredita-se que os osteoblastos sejam mais radorresistentes

que os condroblastos, o que permitirá uma formação óssea mesmo após a parada da formação de cartilagem. O desequilíbrio entre a função de condroblastos e a de osteoblastos pode ser causado não só pela ação direta da irradiação, mas também pela deficiência de vascularização. Condroblastos que mantiverem sua viabilidade podem se transformar em osteoblastos, o que levará à formação de uma matriz hialina com osteoblastos, denominada de pseudo-osso (MASCAGNI et al., 1997b). Esses efeitos são particularmente observados em períodos de maior crescimento craniofacial, como até os dois anos de idade e período pubertário. A fibrose e a atrofia de tecidos moles circunjacentes podem agravar o déficit no crescimento ósseo (NWOKU; KOCH, 1975; LARSON et al., 1990).

O crescimento posterior e lateral da maxila é determinado principalmente pela aposição óssea na tuberosidade da maxila e sutura palatina mediana, respectivamente, que são particularmente sensíveis à radioterapia (MASCAGNI et al., 1997b). O crescimento vertical da maxila é conferido principalmente ao desenvolvimento alveolar, que está diretamente relacionado com a erupção dental e o estabelecimento da oclusão.

As seqüelas maxilofaciais, como micrognatia, perda da dimensão vertical (GORLIN; MESKIN, 1963), trismo, relação oclusal anormal (retrognatismo maxilar e/ou prognatismo mandibular) e deformidades faciais podem ser observadas em 77% a 82% dos pacientes irradiados (JAFFE et al., 1984; SANDERS, 1990; KASTE et al., 1995). Os

pesquisadores Mueller et al. (1991) acreditam que a irradiação craniana causa mais defeitos que a quimioterapia isolada, e crianças tratadas têm mais defeitos maxilares que mandibulares.

Clinicamente, as seqüelas são mais severas quanto maior for a dose e menor a idade da criança na época do tratamento (DAHLLÖF et al., 1988; LARSON et al., 1990; MASCAGNI et al., 1997A, 1997B; SCHMIEGELOW et al., 2000), sendo as anomalias múltiplas mais freqüentes em indivíduos tratados antes dos quatro anos de idade (KASTE et al., 1995). No entanto, esses dados não foram comprovados estatisticamente (JAFFE et al., 1984; KASTE et al., 1995). Até hoje não há estudos que estabeleçam qual a dose máxima segura que não interfere no desenvolvimento esquelético (NWOKU; KOCH, 1975; BERKOWITZ et al., 1989; MASCAGNI et al., 1997b).

Como os efeitos da radioterapia são limitados à área atingida, a irradiação localizada está mais relacionada com a assimetria facial do que com todo o complexo craniofacial (NWOKU; KOCH, 1975; DURY et al., 1984; SANDERS, 1990; MASCAGNI et al., 1997b). Essa assimetria se evidencia durante a fase de crescimento da adolescência, que é crítica no ajustamento psicossocial do indivíduo, e pode trazer dificuldades funcionais (KASTE et al., 1995). De forma geral, 58% desses pacientes têm pelo menos uma alteração que representa um dano de longo prazo à sua saúde (STEVENS et al., 1998). Devido à gravidade das seqüelas da radioterapia na região bucomaxilofacial, acredita-se que a cirurgia, quando adequada na erradicação da lesão, deve

ser a primeira opção, desde que técnicas modernas e satisfatórias de reconstrução sejam utilizadas (NWOKU; KOCH, 1975).

O hipotireoidismo é outra alteração que tem sido observada (PIETROKOVSKI; MENCZEL, 1966). Acomete 31 a 53% das crianças no primeiro ano, após a radioterapia da cabeça e pescoço, e contribui para uma deficiência no crescimento linear (SANDERS, 1990). Os efeitos da irradiação sobre o sistema nervoso central também podem ser observados na produção deficiente do hormônio de crescimento (SCHMIEGLOW et al., 2000; ADAN et al., 2001) e do fator liberador do hormônio de crescimento (DURY et al., 1984), cuja consequência não é totalmente revertida com a reposição hormonal (SANDRES, 1990).

O desenvolvimento de um segundo tumor primário também tem sido descrito em pacientes que sobreviveram a um tumor maligno diagnosticado e tratado durante a infância (DURY et al., 1984; LARSON et al., 1990; NEGLIA et al., 2001), dentro de cinco a quinze anos após o tratamento, incluindo neoplasias cerebrais, carcinomas de tireóide e de glândulas salivares (SANDERS, 1990).

DISCUSSÃO

A experiência acumulada ao longo das últimas décadas levou a avanços nos esquemas terapêuticos de forma a aumentar a taxa de cura ou de sobrevida e melhorar substancialmente o prognóstico de doenças malignas na infância, mas, infelizmente, não evitam as seqüelas indesejáveis. Cabe à pesquisa estabelecer esquemas terapêuticos que

minimizem os seus efeitos indesejáveis, dar subsídios para a formulação do prognóstico, determinando uma estimativa da qualidade de vida a longo prazo, além de fornecer dados que possibilitarão a avaliação dos riscos e benefícios do tratamento. Esses fatores têm como objetivo final uma melhor assistência ao paciente e sua família, cujas expectativas são primordiais na escolha da conduta terapêutica.

Os dados apresentados sobre as complicações do tratamento oncológico não refletem necessariamente as seqüelas dos tratamentos atualmente disponíveis, pois, muitas modificações foram realizadas a fim de melhorar a qualidade e expectativa de vida do paciente. Há uma dificuldade em se determinar quais os efeitos são decorrentes da quimioterapia ou da radioterapia, pois, muitas vezes, os dois tratamentos são utilizados conjuntamente. No entanto, há uma tendência em atribuir a maior parte das seqüelas à radioterapia.

Alguns efeitos podem ser observados durante ou após o tratamento, como alterações de crescimento e endócrinos. Outras seqüências a longo prazo são desconhecidas, como nefrotoxicidade, cardiotoxicidade e infertilidade ou um segundo tumor primário (NEGLIA; NESBIT, 1993). Algumas dessas patologias parecem ter etiologia multifatorial (BARR et al., 1998) e certas estruturas ou tecidos parecem ser mais radiosensíveis.

Os efeitos agudos são decorrentes da destruição de uma população celular que tem a função básica de proporcionar proteção à cavidade bucal. Alguns desses efeitos são desencadeados por uma condição sistêmica preexis-

tente que, se adequadamente controlada, pode prevenir ou reduzir a severidade da complicação (TOTH et al., 1996). Tecidos bucais saudáveis podem suportar melhor os traumas mecânicos, térmicos, químicos e microbiológicos, o que faz com que os cuidados pré-terapêuticos sejam mais eficazes e importantes que abordagens curativas (TOTH et al., 1996).

As anomalias dentais podem agravar as conseqüências da deficiência de crescimento ósseo. A ancoragem ortodôntica inadequada, ocasionada por malformações dentárias e raízes curtas, dificulta tratamentos de reabilitação conservadores. Muitas vezes, as deformidades bucomaxilofaciais só podem ser corrigidas por meio de intervenções cirúrgicas extensas, cujo sucesso é difícil de ser avaliado, considerando-se o dano permanente na arquitetura óssea, causado pela terapia (LARSON et al., 1990).

A abordagem preventiva em frente à saúde bucal também deve ser salientada após a remissão da neoplasia maligna, pelo controle dos fatores predisponentes à cárie, aplicação de selantes e flúor, instrução de higiene bucal e aconselhamento de dieta (FAYLE et al., 1992). O acompanhamento radiográfico periódico possibilitará o diagnóstico precoce de alterações bucodentais e a assistência odontológica necessária para minimizar suas seqüelas. A longa preservação é importante por possibilitar, dentre outros fatores, a coleta de dados dos efeitos a longo prazo da terapia, o que poderá orientar a melhoria de esquemas terapêuticos e prover maiores informações a serem forne-

cidas aos futuros pacientes.

A dificuldade de adequação à vida normal é um preço psicossocial e biológico pago não só pelo paciente, mas por toda a sua família. A assistência psicológica torna-se essencial, tendo em vista a expectativa de vida desses indivíduos.

A preocupação constante com a qualidade de vida do paciente remete à lembrança do compromisso de se tratar o paciente, e não apenas a doença. Paralelamente ao progresso da terapia oncológica, faz-se necessária a criação de programas de acompanhamento e assistência ao paciente que foi tratado de uma lesão maligna durante a infância. Para tanto, é imprescindível o trabalho conjunto de vários especialistas na montagem de uma estratégia terapêutica (STEVENS et al., 1998).

CONCLUSÕES

A quimioterapia e principalmente a radioterapia podem levar a seqüelas, nem sempre passíveis de serem revertidas com tratamento. Dentre essas complicações, destaca-se o déficit de crescimento bucomaxilofacial, anomalias dentárias, disfunções endócrinas e possibilidade de desenvolvimento de um segundo tumor primário. O diagnóstico precoce e a intervenção adequada podem minimizar as seqüelas do tratamento.

ABSTRACT

LONG-TERM EFFECTS OF ONCOLOGIC THERAPY IN CHILDHOOD

The development of new alternatives for child cancer

treatment has improved the cure rates leading to a gradual raise of adult population with radiotherapy and chemotherapy sequels. The unwanted effects of the therapy in the maxillo-facial complex can be observed in tooth germs, bone and neighboring structures. The systemic complications, mainly the hormonal ones, can appear many years later and their therapeutic control is not always reached properly. The childhood cancer cure has a psychological, physical and social onus. The professional must be able to diagnose therapy sequels and instruct the patient and his family about treatment possibilities in order to enhance the quality of the patient's life.

Keywords: Radiotherapy, chemotherapy, children, long-term effects.

REFERÊNCIAS

- ADAN, L. et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, n. 11, p. 5245-5251, 2001.
- BARR, R. D. et al. Osteopenia in children surviving brain tumours. **Europ. J. Cancer**, v. 34, n. 6, p. 873-877, 1998.
- BARRETT, A. P. A long-term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 63, n. 3, p. 313-316, 1987.
- BERKOWITZ, R. J. et al. Developmental orofacial deficits associated with multimodal cancer therapy: case report. **Pediatr. Dent.**, v. 11, n. 3, p. 227-231, 1989.
- CHILDERS, N. K. et al. Risk factors associated with oral complications in children with leukemia. **J. Dent. Res.**, v. 70, n. Sp Iss., p. 330, 1991.
- CORREIA, C. M. **Avaliação do fluxo salivar total não estimulado após radioterapia, com o uso do lauril-dietileno-glicol ter-sulfato de sódio associado ao hidróxido de cálcio.** São Paulo: Complexo Hospitalar Heliópolis, 2001. 98p. Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Complexo Hospitalar Heliópolis, 2001.
- 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, n. 1, p. 41-44, 1988.
- DURY, D. C. et al. Dental root agenesis secondary to irradiation therapy in a case of rhabdomyosarcoma of the middle ear. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 57, n. 6, p. 595-599, 1984.
- FAYLE, S. A.; DUGGAL, M. S.; WILLIAMS, S. A. Oral problems and the dentist's role in the management of paediatric oncology patients. **Dent. Update**, v. 19, n. 4, p. 152-159, 1992.
- FLEMING, P. Dental management of the pediatric oncology patient. **Curr. Opin. Dent.**, v. 1, n. 5, p. 577-582, 1991.
- GOHO, C. Chemoradiation therapy: effect on dental development. **Pediatr. Dent.**, v. 15, n. 1, p. 6-12, 1993.
- GORLIN, R. J.; MESKIN, L. H. Severe irradiation during odontogenesis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 16, n. 1, p. 35-38, 1963.
- JAFFE, N. et al. Dental and maxillo facial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. **Pediatrics**, v. 73,

- n. 6, p. 816-823, 1984.
- 14 KASTE, S. C.; HOPKINS, K. P.; JENKINS III, J. J. Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy: imaging findings. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v. 162, n. 6, p. 1407-1411, 1994.
- 15 KASTE, S. C.; HOPKINS, K. P.; BOWMAN, L. C. Dental abnormalities in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma. **Med. Pediatr. Oncol.**, v. 25, n. 2, p. 96-101, 1995.
- 16 LARSON, D. L. et al. Log-term effects of radiotherapy in childhood and adolescence. **Am. J. Surg.**, v. 160, n. 4, p. 348-351, 1990.
- 17 LEGGOT, P. J. Oral complications in the pediatric population. **NCI Monograph.**, v. 9, p. 129-132, 1990.
- 18 MCGINNIS, J. P. Jr. et al. Mandibular third molar development after mantle radiation in long-term survivors of childhood Hodgkin's disease. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 63, n. 5, p. 630-633, 1987.
- 19 MASCAGNI, E. E.; LIPPI, C.; NANNELLI, P. Alterazioni dentali indotte dalla radioterapia: studio di soggetti affetti da retinoblastoma. Parte I. **Minerva Stomatol.**, v. 46, n. 4, p. 191-200, 1997.
- 20 MASCAGNI, E. E.; LIPPI, C.; NANNELLI, P. Alterazioni scheletriche indotte dalla radioterapia: studio di soggetti affetti da retinoblastoma. Parte II. **Minerva Stomatol.**, v. 46, n. 5, p. 233-246, 1997.
- 21 MATHEUS, M. T. G. et al. Efeito da ciclofosfamida sobre o desenvolvimento de germe dental do incisivo de camundongo. **Rev. Odontol. UNESP**, v. 19, n. 1, p. 41-9, 1990.
- 22 MATHEUS, M. T. G., HETEM, S. Efeito da ciclofosfamida sobre o desenvolvimento de germes dentais de molares transplantados para a câmara anterior do olho de camundongo. **Rev. Odontol. UNESP**, v. 19, n. 1, p. 51-61, 1990.
- 23 MUELLER, W. A. et al. Effect of cranial radiation on tooth abnormalities in all patients. **J. Dent. Res.**, v. 70, Sp. Iss, p. 424, 1991.
- 24 NEGLIA, J. P.; NESBIT, M. E. Care and treatment of long-term survivors of childhood cancer. **Cancer**, v. 15, n. 71(10 Suppl), p. 3386-3391, 1993.
- 25 NEGLIA, J. P. et al. Second malignant neoplasm in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 93, n. 8, p. 618-29, 2001.
- 26 NWOKU, A. L.; KOCH, H. Effect of radiation injury on the growing face. **J. Maxillofac. Surg.**, v. 3, n. 1, p.28-34, 1975.
2. PIETROKOVSKI, J.; MENCZEL, J. Tooth dwarfism and root underdevelopment following irradiation. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 22, n. 1, p. 95-99, 1966.
- 28 SANDERS, J. E. Implications of cancer therapy to the head and neck on growth and development and other delayed effects. **NCI MONOGR.**, v. 9, p. 163-167, 1990.
- 29 SCHMIEGELOW, M. et al. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: Growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. **Clin. Endocrinol.**, v. 53, n. 2, p. 191-197, 2000.
- 30 STALMAN, M.; PURDELL-LEWIS, D. J.; HUMPHREY, G. B. Oral health of long term survivors of childhood malignancies. **J. Dent. Res.**, v. 65, Sp Iss, p. 790, 1986.
- 31 STEVENS, M. C. G.; MAHLER, H.; PARKERS, S. The health status of adult survivors of cancer childhood. **Eur. J. Cancer**, v. 34, n. 5, p. 694-698, 1998.
- 32 TOTH, B. B.; CHAMBERS, M. S.; FLEMING, T. C. Prevention and management of oral complications associated with cancer therapies: radiotherapy and chemotherapy. **Tex. Dent. J.**, v. 113, n. 6, p. 23-29, 1996.
- 33 WEYMAN, J. The effect of irradiation on developing teeth. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 25, n. 4, p. 623-629, 1968.

Correspondência para/Reprint requests to:
Cláudia Misue Kanno
 Faculdade de Odontologia de Araçatuba
 R: José Bonifácio, 1.193 - Caixa Postal 533
 16015-050 - Araçatuba - SP