



**CATÓLICA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA**

---

VISEU

**ANOMALIAS DENTÁRIAS**

**APÓS TRATAMENTO ANTI-NEOPLÁSICO**

**NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA**

**– UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa  
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Ligia Costa Almeida

Viseu, 2023





CATÓLICA  
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

---

VISEU

## **Anomalias dentárias após tratamento anti- neoplásico na população pediátrica – uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa  
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Ligia Costa Almeida

**Orientadora:** Professora Doutora Patrícia Correia

**Coorientadora:** Professora Doutora Raquel Silva

Professora Doutora Anna Carolina Mello-Moura

Viseu, 2023

## Membros do Júri das Provas Públicas

Presidente: \_\_\_\_\_

(Categoria profissional e Filiação académica)

Arguente: \_\_\_\_\_

(Categoria profissional e Filiação académica)

Orientador: \_\_\_\_\_

(Categoria profissional e Filiação académica)

Data das provas públicas: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

Classificação: \_\_\_\_\_

Validação e confirmação pelos serviços  
escolares:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



## **Dedicatória**

Aos meus avós, ao meu marido, à minha mãe e à minha irmã,  
com todo o meu amor.

## **Agradecimentos**

À minha Orientadora, Professora Doutora Patrícia Correia, dedico o meu mais profundo agradecimento pelos incontáveis momentos de generosidade e parceria, apoio e incentivo. Mas, acima de tudo, pela amizade e cuidado.

À minha Coorientadora, Professora Doutora Raquel Silva, por toda a paciência que dedicou nas inúmeras ocasiões em que recorri aos seus conselhos e sugestões. Muito obrigada pela generosidade em partilhar seu imenso conhecimento.

À minha mãe, pelo apoio e torcida, desde o primeiro momento e por fazer chegar à Viseu o seu amor, diariamente.

À minha irmã, minha alma gémea, você é minha inspiração. O seu amor me transborda.

Aos meus avós, um agradecimento e amor que não pode ser traduzido em palavras.

Ao meu marido, obrigada por, absolutamente, tudo. Sem você isto não seria possível!

## RESUMO

**Objetivos:** As anomalias dentárias são frequentes em sobreviventes de cancro pediátrico devido à exposição precoce à quimioterapia e radioterapia, uma vez que as células odontogénicas em desenvolvimento são altamente suscetíveis ao tratamento anti-neoplásico. Devido a melhorias significativas no tratamento do cancro, o número de sobreviventes de cancro pediátrico aumentou, assim como o número de anomalias dentárias. O diagnóstico precoce e o atendimento dentário experiente são necessários para apoiar estes pacientes. O objetivo deste trabalho é determinar o tipo de anomalias dentárias de acordo com a idade do paciente no momento do tratamento e com o tratamento oncológico recebido.

**Métodos:** Uma revisão sistemática foi realizada de acordo com os critérios PRISMA. Uma pergunta PICO foi estabelecida e três bases de dados, PubMed, Web of Science e Scopus, foram selecionadas para executar esta pesquisa. Filtros e critérios de inclusão foram estabelecidos. A concordância entre os investigadores e a avaliação da qualidade dos estudos selecionados foram determinadas.

**Resultados:** Um total de 2.692 estudos foram obtidos a partir das três bases de dados. Após exclusão de duplicados e seleção de títulos e resumos, 37 estudos foram obtidos para leitura integral. Foram identificadas várias anomalias dentárias e os estudos foram subsequentemente analisados, de acordo com a idade durante o tratamento e o protocolo de tratamento oncológico. A idade precoce é um fator de risco comum entre a maioria dos estudos. O uso de agentes quimioterápicos como ciclofosfamida, vincristina e antraciclina, bem como a radioterapia, foram associados com um maior número de anomalias dentárias. As anomalias de tamanho e hipodontia, foram as anomalias dentárias mais prevalentes.

**Conclusão:** As anomalias dentárias são efeitos colaterais comuns da terapia contra o cancro pediátrico. Determinar a probabilidade de desenvolver anomalias dentárias é essencial para uma prevenção adequada, planeamento do tratamento e suporte aos sobreviventes, para que estes usufruam de uma boa função mastigatória e estética orofacial.

**Palavras-chave:** Paciente pediátrico, criança, anomalias dentárias, tratamento anti-neoplásico, quimioterapia, radioterapia



## **ABSTRACT**

**Aim:** Dental anomalies are frequent in childhood cancer survivors, due to early exposure to chemotherapy and radiotherapy, since developing odontogenic cells are highly susceptible to anticancer treatment. Due to treatment advances, the number of childhood cancer survivors has increased and so has the number of dental disturbances. Early diagnosis and specialist dental care are required to support these patients. The aim of this study is to determine the specific dental anomalies based on the patient's age at the time of treatment and the type of cancer treatment they received.

**Methods:** A systematic review was performed according to the PRISMA criteria. A PICO question was established and three databases, PubMed, Web of Science and Scopus, were selected to run this research. Filters and inclusion criteria were established. Inter-rater reliability and quality assessment of the selected studies was determined.

**Results:** A total of 2692 studies were obtained from the three electronic databases. After exclusion of duplicates and subsequent selection based on titles and abstracts, 37 studies were obtained for comprehensive reading. A variety of dental anomalies were present, particularly hypodontia and anomalies of size. Studies were subsequently analysed according to age of treatment and treatment protocol. Young age was a common risk factor, and certain drugs, such as cyclophosphamide, vincristine and anthracycline, as well as radiotherapy, were associated with a higher number of dental anomalies.

**Conclusion:** Dental anomalies are common side effects of childhood cancer therapy. Determining the probability of developing dental anomalies is crucial for effective prevention, treatment planning, and support. This assessment plays a vital role in helping cancer survivors achieve optimal masticatory function and orofacial aesthetics.

**Keywords:** Paediatric patient, child, dental anomalies, antineoplastic treatment, chemotherapy, radiotherapy

# ÍNDICE

<b>DEDICATÓRIA .....</b>	<b>V</b>
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>VI</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>X</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1.    EPIDEMIOLOGIA DO CANCRO PEDIÁTRICO .....	4
1.2.    ODONTOGÉNESE .....	6
1.2.1. <i>Fase de botão</i> .....	8
1.2.2. <i>Fase de capuz</i> .....	8
1.2.3. <i>Fase de Campânula/Sino</i> .....	9
1.2.4. <i>Raiz</i> .....	10
1.2.5. <i>Polpa</i> .....	10
1.2.6. <i>Ligamento periodontal</i> .....	11
1.3.    ONCOGÉNESE .....	11
1.3.1. <i>Autossuficiência em sinais de crescimento</i> .....	11
1.3.2. <i>Insensibilidade a sinais inibidores de crescimento</i> .....	12
1.3.3. <i>Resistência à morte celular programada</i> .....	12
1.3.4. <i>Potencial replicativo ilimitado</i> .....	12
1.3.5. <i>Indução da angiogénese</i> .....	13
1.3.6. <i>Invasão tecidual e metástase</i> .....	14
1.3.7. <i>Reprogramação do metabolismo celular</i> .....	14
1.3.8. <i>Evitar a destruição imunológica</i> .....	15
1.4.    TERAPIA ANTI-NEOPLÁSICA .....	15
1.4.1. <i>Radioterapia:</i> .....	15
1.4.2. <i>Quimioterapia:</i> .....	16
1.4.3. <i>Terapia combinada</i> .....	19
1.4.4. <i>Imunoterapia</i> .....	20
1.4.5. <i>Transplante de células-estaminais</i> .....	20
1.5.    EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ANTI-NEOPLÁSICA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS .....	21
1.5.1. <i>Hipossalivação e Xerostomia</i> .....	22
1.5.2. <i>Mucosite oral</i> .....	23
1.5.3. <i>Infeção por Candida albicans</i> .....	23
1.5.4. <i>Trismo</i> .....	24
1.5.5. <i>Alterações no paladar</i> .....	24
1.5.6. <i>Cárie de radiação</i> .....	25
1.5.7. <i>Osteoradionecrose</i> .....	25
1.5.8. <i>Hemorragia</i> .....	26

1.5.9.	<i>Aftas e úlceras orais</i> .....	26
1.5.10.	<i>Distúrbios na formação dos gérmenes</i> .....	26
1.6.	ANOMALIAS DENTÁRIAS.....	27
1.6.1.	<i>Distúrbios de proliferação</i> .....	27
1.6.2.	<i>Alterações de forma</i> .....	28
1.6.3.	<i>Anomalias de desenvolvimento do esmalte</i> .....	30
1.6.4.	<i>Distúrbios na erupção</i> .....	31
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>32</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>35</b>
3.1.	PROTOCOLO DE REGISTO .....	37
3.2.	QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO .....	37
3.3.	ESTRATÉGIA DE PESQUISA .....	37
3.4.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	41
3.5.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	41
3.6.	CONCORDÂNCIA INTER-EXAMINADORES .....	41
3.7.	PROCESSO DE TRIAGEM.....	41
3.8.	EXTRAÇÃO DE DADOS .....	42
3.9.	AValiação DA QUALIDADE DOS ESTUDOS .....	42
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>43</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>82</b>
5.1.	PREVALÊNCIA E TIPO DE ANOMALIAS DENTÁRIAS.....	84
5.2.	ASSOCIAÇÃO ENTRE RADIOTERAPIA E AS ANOMALIAS DENTÁRIAS.....	85
5.3.	ASSOCIAÇÃO ENTRE QUIMIOTERAPIA E AS ANOMALIAS DENTÁRIAS .....	86
5.4.	ASSOCIAÇÃO ENTRE IDADE E GÉNERO E AS ANOMALIAS DENTARIAS .....	87
5.5.	REFLEXÃO CRÍTICA .....	88
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>90</b>
<b>7.</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>94</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXO</b> .....	<b>103</b>
8.1.	ANEXO 1- PROSPERO .....	105
8.2.	ANEXO 2- THE NEWCASTLE-OTTAWA SCALE (NOS).....	117
8.3.	ANEXO 3- ARTIGO SUBMETIDO NO JOURNAL OF DENTAL RESEARCH.....	120

## Índice de Figuras

<b>FIGURA 1</b> TAXA DE INCIDÊNCIA DOS TUMORES, POR GRUPO DE DIAGNÓSTICO, 2010-2019.....	5
<b>FIGURA 2</b> TAXA GLOBAL DE SOBREVIVÊNCIA.....	6
<b>FIGURA 3</b> ATLAS DO DESENVOLVIMENTO E ERUPÇÃO DE DENTES HUMANOS.....	7
<b>FIGURA 4</b> ESQUEMA REPRESENTATIVO DO CICLO CELULAR E A RESPECTIVA SENSIBILIDADE A AÇÃO DOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS.....	18
<b>FIGURA 5</b> FLUXOGRAMA COM DADOS DA PESQUISA.....	46

## Índice de Tabelas

<b>TABELA 1</b> - PESQUISA PUBMED®.....	38
<b>TABELA 2</b> - PESQUISA WEB OF SCIENCE.....	39
<b>TABELA 3</b> - PESQUISA SCOPUS.....	40
<b>TABELA 4</b> - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	48
<b>TABELA 5</b> - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS E ANOMALIAS DENTÁRIAS ANALISADAS.....	57
<b>TABELA 6</b> - CARACTERÍSTICAS E RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	60
<b>TABELA 7</b> - NEWCASTLE-OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE-CONTROL STUDIES.....	75
<b>TABELA 8</b> - NEWCASTLE-OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES.....	76
<b>TABELA 9</b> - NEWCASTLE-OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE ADAPTED FOR CROSS-SECTIONAL STUDIES.....	79

## Índice de Gráficos

<b>GRÁFICO 1</b> ASSOCIAÇÃO ENTRE O TRATAMENTO ANTI-NEOPLÁSICO E ANOMALIAS DENTÁRIAS.....	72
<b>GRÁFICO 2</b> ASSOCIAÇÃO ENTRE A DURAÇÃO DO TRATAMENTO E ANOMALIAS DENTÁRIAS.....	73
<b>GRÁFICO 3</b> ASSOCIAÇÃO ENTRE GÊNERO E ANOMALIAS DENTÁRIAS.....	73
<b>GRÁFICO 4</b> ASSOCIAÇÃO ENTRE IDADE E ANOMALIAS DENTÁRIAS.....	74
<b>GRÁFICO 5</b> ANOMALIAS DENTÁRIAS MAIS PREVALENTES.....	74

## **Lista de Abreviaturas**

AD- Anomalias dentárias

ADN- Ácido desoxirribonucleico

QT- Quimioterapia

RT- Radioterapia

RON- Registo Oncológico Nacional

ROPP- Registo Oncológico Pediátrico Português

TA- Tratamento anti-neoplásico

TCEH- Transplante de células estaminais hematopoiéticas

Gy- Gray

## **1. Introdução**



O cancro pode ser diagnosticado em pessoas de todas as idades e pode afetar toda e qualquer parte do corpo. O seu desenvolvimento é iniciado por uma falha na integridade do ciclo celular de células normais. <sup>(1)</sup> Essa falha confere à célula algumas capacidades como, por exemplo, habilidade de produzir os seus próprios fatores de crescimento e insensibilidade a sinais inibidores de crescimento; resistência à morte celular (apoptose), com potencial replicativo ilimitado. <sup>(2-4)</sup>

Estas alterações na fisiologia celular permitem a multiplicação e crescimento de forma desordenada formando uma massa (ou tumor) que pode invadir outras partes do corpo, podendo interferir nas funções de outros órgãos. <sup>(1)</sup>

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o cancro pediátrico é definido como aquele que surge entre o nascimento e os 19 anos de idade. <sup>(5)</sup> Ao contrário do cancro em adultos, a vasta maioria dos casos em crianças não tem uma causa conhecida. Até ao momento, sabe-se que poucos casos de cancro em crianças são possíveis de serem prevenidos. Os casos de cancro em adultos estão associados a fatores de risco conhecidos e que são passíveis de prevenção, como o uso de tabaco, álcool e dieta, além de exposição a fatores ambientais. Uma pequena percentagem dos casos em crianças tem uma etiologia conhecida que inclui: exposição intrauterina a radiações e toxinas, por exemplo; algumas infeções crónicas, como SIDA, vírus Epstein-Barr e malária; assim como fatores genéticos. Os dados atuais sugerem que aproximadamente 10% de todas as crianças com cancro apresentem uma predisposição devido a fatores genéticos. <sup>(5)</sup>

Inicialmente, os sinais e sintomas do cancro na infância e adolescência mostram-se inespecíficos, podendo manifestar-se como, por exemplo, episódios febris decorrentes de viroses; cansaço e falta de energia decorrente de anemias; aumento de volume nos gânglios linfáticos; dor e hematomas, nos membros superiores e inferiores. Assim, podem ser confundidos com situações frequentes nesta faixa etária, dificultando o diagnóstico de cancro. <sup>(1)</sup>

O cancro é a segunda principal causa de mortalidade nos países da União Europeia, em primeiro lugar estão as doenças cardiovasculares. Todos os anos 2,6 milhões de pessoas são diagnosticadas com cancro e mais 1,2 milhões de pessoas morrem devido a essa doença. <sup>(6)</sup>

Mundialmente, o cancro é a segunda causa de morte em crianças, entre um e catorze anos de idade. A incidência de cancro geralmente aumenta com a idade, e estima-se que aproximadamente 400.000 crianças (com idades entre 0-19 anos), desenvolvam esta doença por ano, no mundo. Esse dado é equivalente, a aproximadamente, uma em cada 500 crianças. <sup>(5)</sup>

O cancro na infância inicia-se de maneira semelhante a todos os tipos de cancro. Este surge em tecidos e órgãos em desenvolvimento e com um crescimento rápido, entre poucas semanas a meses, e o seu padrão de disseminação pelo corpo é diferente dependendo do tecido/orgão afetado. <sup>(1)</sup> Dado que as células precursoras dos tecidos dentários têm uma elevada atividade mitótica, são igualmente suscetíveis à toxicidade dos tratamentos anti-neoplásicos. <sup>(7)</sup>

Uma extensa literatura documenta que quanto mais nova for a criança quando inicia o tratamento anti-neoplásico (TA), maior é a probabilidade de desenvolvimento de anomalias dentárias. Tem-se observado que a idade no diagnóstico é um importante fator de risco para o desenvolvimento destas anomalias. Os pacientes mais afetados iniciaram o seu tratamento antes dos 3-5 anos de idade, e apresentam as alterações dentárias mais graves. <sup>(7)</sup>

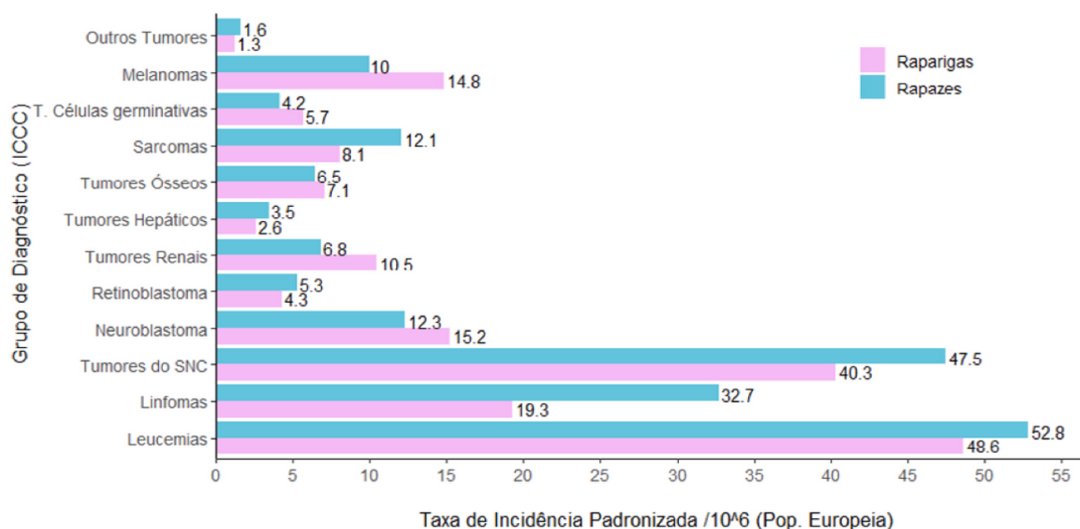
## **1.1. Epidemiologia do cancro pediátrico**

Com base no Registo Oncológico Nacional, 2019 (RON) e no Registo Oncológico Pediátrico Português, 2010 a 2019 (ROPP), entre 2010 e 2019 foram diagnosticados 2.685 novos casos de cancro em crianças com idade inferior a 15 anos. Destes, 1.440 casos (53,6%) ocorreram em crianças do sexo masculino e 1.245 casos (46,4%) ocorreram em crianças do sexo feminino. A taxa de incidência global de cancro em crianças no período considerado foi de  $180,7/10^6$  crianças-ano ( $189,4/10^6$  para os rapazes e  $171,5/10^6$  para as raparigas). <sup>(8)</sup>

Para ambos os sexos, o grupo de diagnóstico com maior taxa de incidência foi o das leucemias ( $52,8/10^6$  para os rapazes e  $48,3/10^6$  para as raparigas). Os tumores do Sistema Nervoso Central foram o segundo grupo de diagnóstico com maior incidência ( $47,5/10^6$  para os rapazes e  $40,3/10^6$  para as raparigas). Os linfomas foram o terceiro grupo de diagnóstico com maior incidência ( $32,7/10^6$

para os rapazes e 19,3/10<sup>6</sup> para as raparigas). O grupo etário com maior taxa de incidência (305,6/10<sup>6</sup>) foi o grupo com idade inferior a um ano (**Figura 1**). <sup>(8)</sup>

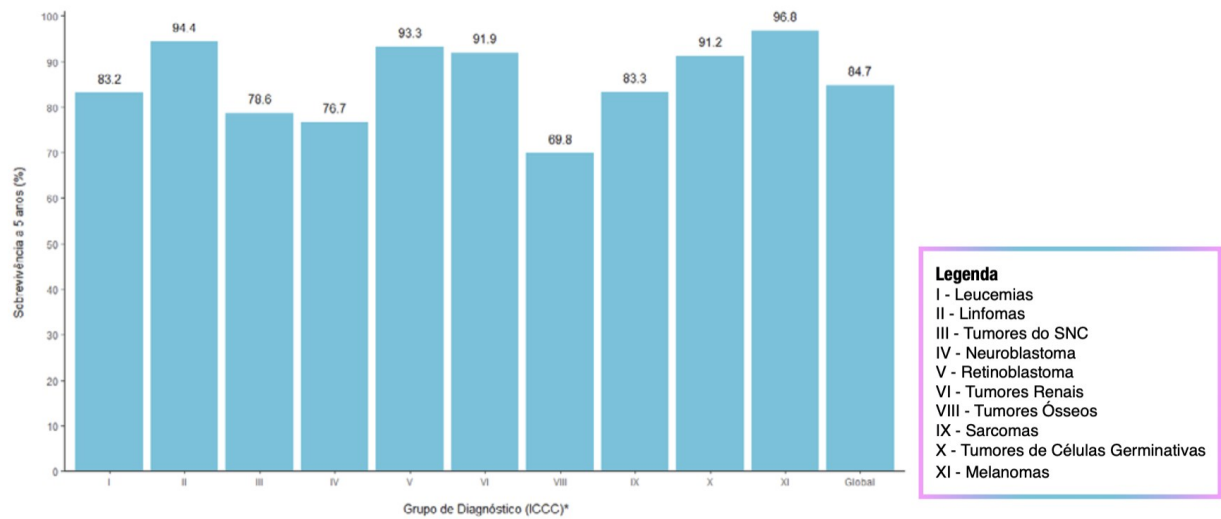
### TAXA DE INCIDÊNCIA DOS TUMORES, POR GRUPO DE DIAGNÓSTICO, 2010-2019



**Figura 1** Taxa de incidência dos tumores, por grupo de diagnóstico, 2010-2019.

A sobrevivência global aos 5 anos foi de 84,7% (83,5% para os rapazes e 86,0% para as raparigas). Para todos os grupos de diagnóstico a sobrevivência a 5 anos foi sempre superior a 65%, sendo que os linfomas, os retinoblastomas, os tumores renais, os tumores das células germinativas e os melanomas, apresentam uma sobrevivência a 5 anos superior a 90% (**Figura 2**). <sup>(8)</sup>

## TAXA GLOBAL DE SOBREVIVÊNCIA



\* As taxas de sobrevivência global a 5 anos foram calculadas para os grupos de diagnóstico onde ocorreram mais do que 3 eventos.

Figura 2 Taxa global de sobrevivência.

## 1.2. Odontogênese

Os dentes desenvolvem-se através de um processo altamente organizado envolvendo os tecidos epiteliais e ectomesenquimais derivados da crista neural. (9)

De forma a simplificar, a odontogênese é dividida em fases: fase de botão, fase de capuz e fase de campânula/sino. (10) As fases de desenvolvimento são as mesmas para os dentes decíduos e permanentes, embora a progressão de cada uma delas aconteça de forma variada para os diferentes grupos dentários. (11)

O início do desenvolvimento dentário, em humanos, começa no final da quinta semana intrauterina (9, 11) e o processo de formação dentária não está terminado até a completa formação das raízes dos terceiros molares, aproximadamente aos 20 anos de idade. (11) A cronologia do desenvolvimento dos dentes decíduos e permanentes, está identificada na **Figura 3**. (12)

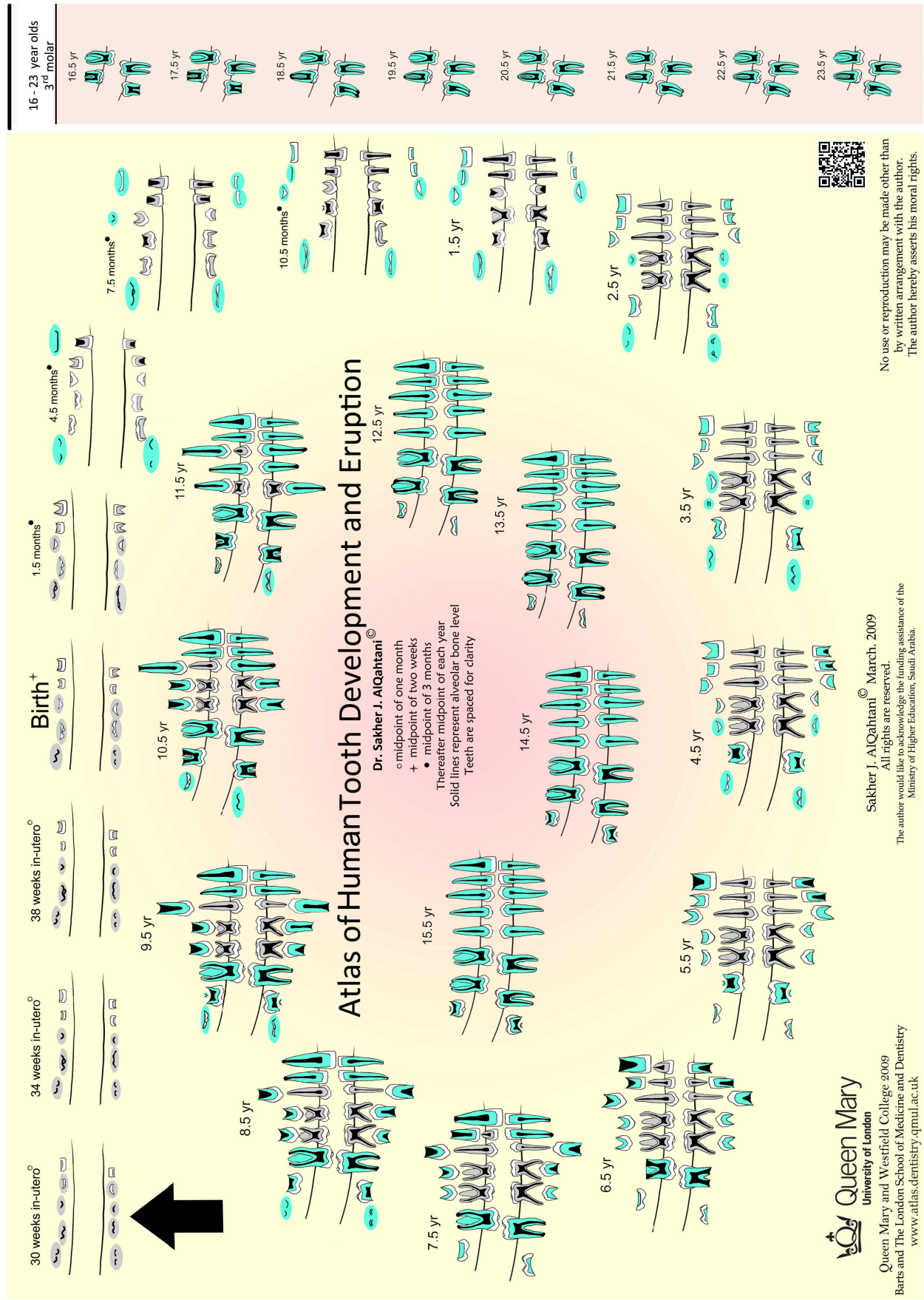


Figura 3 Atlas do desenvolvimento e erupção de dentes humanos.

### **1.2.1.Fase de botão**

Na quarta semana intrauterina observa-se a formação da boca primitiva ou estomodeu, que é revestido por ectoderma. <sup>(10)</sup> A boca primitiva é originária do 1º arco branquial, que se divide em dois processos, sendo eles os processos maxilar e mandibular. Do processo maxilar surgem as seguintes estruturas: maxila, arco zigomático e a porção escamosa do osso temporal, enquanto do processo mandibular, surge a mandíbula. <sup>(10)</sup>

A partir da quinta semana intrauterina, o epitélio oral primitivo inicia o seu processo proliferativo e invade o ectomesênquima, subjacente, formando a banda epitelial primária, de onde se vão originar os arcos dentários. <sup>(10)</sup>

Em seguida, a banda epitelial primária, subdivide-se em lâmina vestibular e lâmina dentária. A lâmina vestibular dará origem ao sulco entre as bochechas e processos alveolares, o vestíbulo bucal. <sup>(10)</sup>

Da lâmina dentária surgem uma série de brotos epiteliais, sendo o primeiro estágio do desenvolvimento dos germes dentários da dentição decídua. <sup>(11)</sup> Esses brotos são semelhantes a botões e invaginam-se em direção ao ectomesênquima, a partir da oitava semana de vida intrauterina. Dessa invaginação irão surgir 20 botões, 10 superiores e 10 inferiores, que representam o início dos germes dos dentes decíduos. <sup>(10)</sup>

Na fase de botão, o ectomesênquima, localizado na parte inferior do botão condensa-se e, posteriormente, dará origem à papila dentária. <sup>(10)</sup>

É a partir da proliferação das células da lâmina dentária, localizadas adjacentes ao gérmen dos dentes decíduos, que se dará a formação do gérmen dentário do seu sucessor permanente. Os molares permanentes que não possuem percussores primários, terão origem na extensão distal da lâmina dentária. <sup>(11)</sup>

### **1.2.2.Fase de capuz**

Na fase de capuz há o predomínio de uma intensa proliferação celular. O botão dentário continua o seu desenvolvimento com um notório crescimento das suas bordas, dando o aspeto de “capuz” à estrutura. Nesse estágio é possível

identificar as células formadoras dos dentes e estruturas de suporte. O epitélio do órgão do esmalte é a parte epitelial do gérmen dentário, e nesse epitélio encontram-se quatro camadas: epitélio externo, o retículo estrelado, estrato intermediário e o epitélio interno do esmalte. O epitélio interno do órgão do esmalte dará origem aos ameloblastos (responsáveis pela secreção a matriz de esmalte).<sup>(10)</sup>

Além disso, também é notória a condensação de células ectomesenquimais sob órgão do esmalte. A esse ectomesênquima, condensado é dado o nome de papila dentária, que dará origem aos odontoblastos (responsáveis pela secreção da matriz de dentina) e a polpa.<sup>(10)</sup>

As células que circundam o gérmen dentário e a papila dentária também se condensam, ainda que de forma ligeira, formando uma região conhecida como folículo dentário, que dará origem aos tecidos de suporte (cimento, osso alveolar e ligamento periodontal) e suas células formadoras (cementoblastos, osteoblastos e fibroblastos, respetivamente).<sup>(11)</sup>

### **1.2.3.Fase de Campânula/Sino**

Nessa fase são iniciados os processos de morfogênese e diferenciação celular. As células do epitélio interno do órgão de esmalte alteram sua forma, tornando-se mais alongadas e com um aspeto colunar, tendo na parte central o seu núcleo. Logo acima dessa camada de células, agora com aspeto colunar, é formado o estrato intermediário. As células da papila dentária mais próximas do epitélio interno do órgão de esmalte, alongam-se e apresentam, também, um aspeto colunar. Essas células colunares da papila dentária, diferenciam-se em odontoblastos, células produtoras de dentina.<sup>(11)</sup>

A produção de dentina começa nos incisivos decíduos durante o quinto mês de vida intrauterina<sup>(10)</sup> e é induzida pela diferenciação das células do epitélio interno do órgão do esmalte, sempre precedendo a formação do esmalte. Com o início da formação da dentina, as células do órgão interno do esmalte diferenciam-se em ameloblastos e começam a formação do esmalte. A deposição inicial de dentina e esmalte acontece na região das pontas de cúspide

e bordos incisais dos dentes e continuam em direção à porção cervical da coroa.  
(11)

#### **1.2.4. Raiz**

O desenvolvimento da raiz é dependente dos eventos de diferenciação da alça cervical, onde os epitélios interno e externo do órgão de esmalte proliferam em direção apical formando a bainha epitelial de Hertwig. <sup>(10)</sup>

A bainha epitelial de Hertwig estimula a diferenciação dos odontoblastos a partir das células da papila dentária. A diferenciação dos odontoblastos induz a desintegração da bainha e seus restos podem permanecer visíveis como “restos epiteliais de Mallassez”. <sup>(10)</sup>

O crescimento da raiz ocorre em direção apical e a erupção dentária só acontece até a raiz estar quase completa, entretanto ainda é pouco conhecido o mecanismo envolvido no movimento eruptivo. <sup>(10)</sup>

#### **1.2.5. Polpa**

Tanto a dentina, quanto a polpa são formadas a partir da diferenciação de células ectomesenquimais da papila dentária. A polpa consiste em tecido conjuntivo laxo, não mineralizado e vascular. Nesse tecido encontram-se diversos tipos celulares como odontoblastos, células indiferenciadas, fibroblastos, hemácias e células do sistema imune. Essa estrutura dentária possui diversas funções como função formativa, sensitiva e nutritiva. <sup>(10)</sup>

Com o passar dos anos é possível perceber uma progressiva deposição de dentina secundária na superfície interna do dente, enquanto há deposição de cemento na superfície externa da raiz. À medida que o dente envelhece ocorre uma diminuição do volume pulpar, um aumento no número de fibras e diminuição do número de células. <sup>(10)</sup>

### **1.2.6. Ligamento periodontal**

O ligamento periodontal (LPD) é uma estrutura de tecido conjuntivo (proveniente da papila dentária) que sustenta o dente no alvéolo por meio de fibras de colagénio (fibras de Sharpey). As fibras de colagénio são as principais fibras dessa estrutura e estão inseridas no cemento e no osso alveolar. Gonfose é um termo usado para denominar a articulação dente – osso alveolar em todos os mamíferos. O LPD é responsável pelo amortecimento, absorção e dissipação de forças, provenientes da mordida e mastigação, que são direcionadas ao dente inserido no seu alvéolo dentário. <sup>(10)</sup>

### **1.3. Oncogénese**

A oncogénese é um processo que envolve diversas etapas que conduzem a mudança de células saudáveis em células tumorais, via alterações genéticas. As mudanças celulares ocorrem nos circuitos reguladores que controlam a proliferação e homeostase normal. As principais alterações na fisiologia celular são: autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais inibidores de crescimento, resistência à morte celular (apoptose), potencial replicativo ilimitado, indução da angiogénese, invasão tecidual e metástase, <sup>(2-4)</sup> reprogramação do metabolismo celular e evasão à resposta imunológica. <sup>(4)</sup>

#### **1.3.1. Autossuficiência em sinais de crescimento**

A principal característica das células tumorais é a capacidade de sustentar a sua proliferação. Os tecidos normais controlam a produção e libertação de fatores de crescimento que promovem a entrada e progressão através do ciclo de crescimento e divisão celular, promovendo assim, a manutenção da organização e função do tecido normal. As células tumorais podem adquirir a capacidade de perpetuar a sinalização proliferativa de diversas maneiras, como: produção de fatores de crescimento; envio de sinais para células saudáveis produzirem fatores de crescimento e essas por sua vez, fornecem esses fatores para as células tumorais; desregulação dos recetores pelo aumento do nível de

proteínas recetoras exibidas na superfície da célula alterada, tornando-as hiper-responsivas aos fatores de crescimento. <sup>(3)</sup> Essa independência interrompe o mecanismo homeostático que garante o comportamento adequado de vários tipos de células dentro de um tecido. <sup>(2)</sup>

### **1.3.2. Insensibilidade a sinais inibidores de crescimento**

Além da capacidade de regular sinais proliferativos de forma positiva, as células tumorais conseguem evitar os sinais antiproliferativos que operam para a manutenção da homeostase do tecido. Esses sinais antiproliferativos são dependentes de genes supressores de tumor, que codificam a proteína Rb (associado ao retinoblastoma) e p53, que atuam no controle da decisão de proliferação celular ou senescência e apoptose. <sup>(2, 3)</sup>

### **1.3.3. Resistência à morte celular programada**

A morte celular programada, conhecida como apoptose, é um mecanismo que está presente de forma latente em praticamente todos os tipos de células do corpo. Esse mecanismo é acionado por uma variedade de sinais fisiológicos, e acontece de forma extremamente precisa. Primeiramente ocorre o rompimento da membrana celular e do citoesqueleto. O citosol é libertado, os cromossomas degradados e o núcleo fragmentado. No final a célula é eliminada e desaparece dentro de 24 horas.

A resistência à apoptose dá-se por diversas vias, mas a mais comum é pela inativação da proteína p53, decorrente da mutação no gene *TP53*, que codifica essa proteína. <sup>(2, 3)</sup>

### **1.3.4. Potencial replicativo ilimitado**

As células saudáveis são capazes de passar por um número limitado de ciclos de crescimento e divisão celular. Essa limitação é associada a dois mecanismos, sendo eles: a senescência, uma entrada irreversível num estado não proliferativo e apoptose, envolvendo a morte celular. Os processos de

senescência e apoptose são correlacionados com as defesas antineoplásicas nas células normais, impedindo a replicação de células pré-cancerígenas e cancerígenas. Uma célula é “imortalizada” quando tem um evidente processo de proliferação, sem manifestar senescência ou apoptose. <sup>(3)</sup>

A evidência mostra que os telômeros, estruturas que protegem as extremidades dos cromossomos, estão envolvidos na capacidade de proliferação ilimitada. Em células normais, os telômeros vão encurtando a cada divisão celular, deixando o ADN cromossômico desprotegido e instável, colocando a viabilidade celular em risco. A “imortalização” tem sido associada à capacidade de manutenção do ADN telomérico em tamanho suficiente para evitar a entrada da célula em processo de senescência ou apoptose. O encurtamento dos telômeros é um marco temporal, que determina o potencial replicativo da célula e por isso deve ser evitado por células cancerígenas. <sup>(3)</sup>

A telomerase, uma enzima responsável por adicionar segmentos repetidos de telômeros às extremidades do ADN telomérico é de extrema importância no combate ao encurtamento dos telômeros. Essa enzima está praticamente ausente em células saudáveis, mas é expressa de forma significativa em células cancerígenas. A extensão do ADN telomérico pela telomerase promove uma resistência à indução dos mecanismos de senescência e apoptose. <sup>(3)</sup>

### **1.3.5. Indução da angiogénese**

Da mesma maneira que os tecidos normais, os tumores requerem nutrientes e oxigénio para a sua manutenção e necessitam de uma via para eliminação de resíduos metabólicos e dióxido de carbono. Durante a progressão do tumor, o mecanismo de angiogénese está quase sempre ativado, promovendo uma neovascularização que supre as necessidades do tecido alterado em expansão.

A alteração desse mecanismo dá-se por fatores indutores ou inibidores. Os fatores angiogénicos são proteínas sinalizadoras que se ligam a recetores presentes na superfície de células endoteliais, sendo o fator indutor conhecido como fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF-A) e o inibidor conhecido como, tromboespondina-1 (TSP-1). <sup>(2, 3)</sup>

### **1.3.6. Invasão tecidual e metástase**

A metástase envolve dois processos importantes da adesão celular: a separação de células provenientes do tumor primário e a sua ligação nos sítios metastáticos. Nos tumores é frequente a existência de alterações na adesão celular, as quais estão associadas ao comportamento desregulado das células tumorais, promovendo a invasão e metástase. <sup>(13)</sup> A alteração mais conhecida é a perda da molécula de E-caderina, pelas células tumorais. Essa molécula é responsável por formar junções aderentes entre células epiteliais adjacentes, é a chave da adesão célula-célula. Um aumento na expressão de E-caderina é bem estabelecido como antagonista de invasão e metástase, enquanto a redução na sua expressão, estabelece o oposto, potenciando essas características. <sup>(3, 13)</sup>

O processo de invasão e metástase consiste em varias etapas: começando pela invasão local, seguido pela invasão de células cancerígenas nos vasos sanguíneos e linfáticos próximos e o trânsito dessas células através dos sistemas linfático e hematológico, migração das células cancerígenas dos vasos para o parênquima de tecidos distantes (extravasamento), formação de pequenos nódulos de células cancerígenas e o seu crescimento em tumores maiores e detetáveis, sendo esta a última etapa do processo, conhecida como “colonização”. <sup>(3)</sup>

### **1.3.7. Reprogramação do metabolismo celular**

O metabolismo celular inclui um conjunto de reações com o objetivo de produzir biomoléculas necessárias para o funcionamento normal das células, podendo haver consumo ou produção de energia. A doença neoplásica envolve não somente um controlo desregulado da proliferação celular, mas também ajustes no metabolismo energético para estimular o crescimento e divisão celular.

Otto Warburg em 1930, <sup>(3)</sup> percebeu que, em condições aeróbicas, as células cancerígenas metabolizam a glicose de forma diferente das células normais, produzindo grandes quantidades de metabolitos do metabolismo anaeróbico. A esse metabolismo alterado deu o nome de glicólise anaeróbica. O

metabolismo alterado da glicose é uma via rápida de produção de energia e de metabolitos que conseguem suprir a alta taxa de crescimento e proliferação encontrada no tumor. <sup>(3)</sup>

### **1.3.8. Evitar a destruição imunológica**

O papel do sistema imunológico na resistência ou erradicação da formação e progressão de neoplasias ainda não está bem conhecida. Sabe-se, no entanto, que há uma monitorização constante de células e tecidos, que reconhece e elimina grande parte das células anómalas. Seguindo essa lógica, os tumores conseguem evitar a sua deteção pelo sistema imune ou são capazes de limitar a ação imunológica evitando a sua erradicação. <sup>(3)</sup>

## **1.4. Terapia anti-neoplásica**

### **1.4.1. Radioterapia:**

A radioterapia visa destruir células tumorais afetando minimamente os tecidos vizinhos saudáveis. <sup>(14, 15)</sup> No entanto, quaisquer células no trajeto ou próximo do feixe de radiação podem ser afetadas. É utilizada radiação ionizante porque cria fótons gama e raio-x de penetração profunda, enquanto os radioisótopos internos criam fótons gama, raio-x e partículas beta. <sup>(15)</sup> Essas partículas danificam o ADN e os aminoácidos, seja de forma direta pela ionização de moléculas estruturais ou indiretamente, pela ionização da água intracelular. As células são mais suscetíveis ao dano quanto maior a sua atividade mitótica nas fases M, G1 e G2. Altas doses de radiação afetam também células em fase G<sub>0</sub> (fase não proliferativa). <sup>(16)</sup>

A radioterapia danifica os brotos dentários nos estágios iniciais de desenvolvimento. A radiação interfere diretamente na dentinogénese pela inibição da atividade mitótica dos odontoblastos. A abundância de odontoblastos pré-secretores e a elevada capacidade de divisão celular, torna as crianças particularmente vulneráveis aos efeitos da radioterapia. <sup>(14)</sup>

Por outro lado, a radiação interfere indiretamente na amelogenese, induzindo a formação de “osteodentina” que substitui a formação de dentina

normal. A osteodentina é segregada por células “como os osteoblastos” (“*osteoblast-like*”), originárias das células mesenquimais da polpa. O mesênquima pulpar forma essas células devido ao dano causado pela radiação direta ou devido a uma indução realizada pelos odontoblastos que foram danificados. <sup>(16)</sup>

A osteodentina e a dentina normal, diferem quimicamente. Na dentina normal, a proteína não-colagénica predominante é a fosfoproteína fosforilada. Essa proteína inicia a nucleação da hidroxiapatita, numa etapa inicial da dentinogénese. Essa mesma proteína é significativamente diminuída na osteodentina, alterando a habilidade de iniciação da dentinogénese. A nucleação dos cristais de esmalte necessita de uma dentina corretamente mineralizada, porque os cristais de esmalte formam-se a partir dos cristais existentes na dentina, na interface esmalte-dentina. <sup>(16)</sup>

As alterações dentárias associadas à radioterapia incluem alteração do tamanho da coroa ou raízes, hipodontia, alterações nos padrões eruptivos, <sup>(17)</sup> e hipoplasia do esmalte. <sup>(14)</sup>

A sensibilidade à radiação dos dentes em desenvolvimento foi demonstrada em modelos animais. A dosagem de 30 Gy interrompe o desenvolvimento dentário, enquanto a dosagem de 10 Gy de radiação altera de forma permanente os ameloblastos maduros. <sup>(14, 17)</sup>

As sequelas promovidas pela radiação são limitadas à área irradiada, diferindo assim das sequelas promovidas pela quimioterapia. <sup>(17, 18)</sup> Entretanto, crianças tratadas com radiação na região de cabeça e pescoço são pacientes de alto risco para anomalias no desenvolvimento dentário. O risco para o desenvolvimento dessas anomalias aumenta tanto com a idade mais jovem no momento da irradiação, quanto para altas doses de radiação. <sup>(14)</sup>

#### **1.4.2. Quimioterapia:**

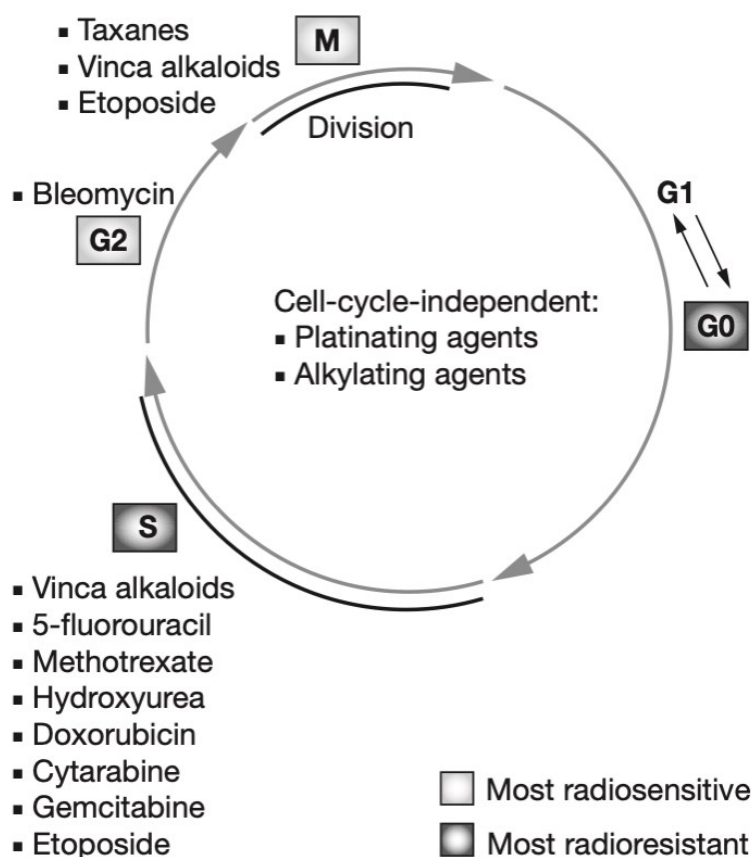
A quimioterapia visa também a destruição de células tumorais, com toxicidade mínima para células saudáveis, usando fármacos citotóxicos para esse fim.

A administração dessa terapia pode ser via oral, com o uso de comprimidos, injeção intramuscular ou subcutânea, intravenosa, tópica ou no interior de uma cavidade.

Como objetivo, a quimioterapia visa interferir na síntese e replicação de ADN, transcrição de RNA e mecanismo de transporte citoplasmático de células em proliferação ativa. Os agentes quimioterápicos podem ser divididos de acordo com a sua atividade no ciclo celular, em agentes que atuam numa ou mais fases do ciclo celular, normalmente nas fases de síntese de ADN (fase S) ou na fase de mitose (fase M), ou agentes que atuam tanto no ciclo celular quanto na fase de repouso ( $G_0$ ).<sup>(18)</sup>

Os agentes específicos interferem na fase de síntese de ADN (fase S) ou na fase de mitose (fase M).<sup>(16, 18)</sup> Nesse grupo estão incluídos os antimetabolitos (metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, azacitidina, fluorouracilo, procarbazina e hidroxiureia), inibidores de mitose do tipo alcalóides da vinca (vincristina e vimblastina), podofilotoxinas (VP-16, VM-26) e asparaginase.<sup>(16)</sup>

Os agentes não específicos são tóxicos para células que se encontram em qualquer fase do ciclo celular ativo, excluindo células em fases não proliferativas (fase  $G_0$ ).<sup>(16, 18)</sup> Esses fármacos interferem na replicação do ADN fazendo ligações cruzadas dos nucleotídeos do ADN. Nesse grupo estão incluídos alquiladores (da classe mostarda nitrogenada: ciclofosfamida, melfalano e clorambucil; bussulfano; cisplatina; decarbazina; da classe nitrosureias: Carmustina/ BCNU, Lomustina/CCNU), e antibióticos (actinomicina, doxorubicina). As células tumorais replicam-se de forma assíncrona, sendo assim, durante a exposição inicial ao tratamento essas células estarão em momentos diferentes no ciclo celular e por consequência, nem todas estarão em fases suscetíveis à atuação dos agentes quimioterápicos.<sup>(16)</sup> **Figura 4.**<sup>(19)</sup>



**Figura 4** Esquema representativo do ciclo celular e a respetiva sensibilidade a ação dos agentes quimioterápicos.

Os agentes quimioterápicos são administrados em doses múltiplas, em decorrência da sua rápida eliminação. Com a administração fracionada as células que não são afetadas na primeira dose, podem ser afetadas nas doses subsequentes.

Os danos relacionados com a quimioterapia têm associação direta com a dosagem e a repetição dos diversos fármacos. A quimioterapia tem efeito sistémico, células longe do tumor também são afetadas. Células como os odontoblastos e os ameloblastos são facilmente danificados quando em fases vulneráveis do ciclo celular. No tratamento quimioterápico, as células em estágios germinativos não proliferativos não são afetadas e desenvolvem-se normalmente. Entretanto, na radioterapia, quando usadas altas doses de radiação, células em estágios germinativos não proliferativos podem ser afetadas e destruídas. <sup>(16)</sup>

Alguns agentes quimioterápicos também afetam odontoblastos maduros e ameloblastos. A vimblastina e a vincristina ligam-se à tubulina impedindo a sua polimerização e a formação dos microtúbulos citoplasmáticos (estruturas responsáveis pelo transporte intracelular de substâncias, manutenção da forma celular, organização dos cromossomas e principal componente dos fusos mitóticos). Esse grupo de fármacos promove a estagnação da mitose, em metafase ou anafase, induzindo a apoptose. As alterações provocadas aos microtúbulos dos odontoblastos, interrompem a formação de fibrilas de colágeno e a secreção da matriz dentinária, resultando em raízes curtas, finas e cónicas. A interrupção do mecanismo de transporte de cálcio dos microtúbulos dos ameloblastos resulta em defeitos de esmalte, hipomineralização. Os alcalóides da vinca afetam os ameloblastos no sentido de não conseguirem remover proteínas orgânicas da matriz do esmalte, resultando em defeitos de esmalte por hipomaturação. <sup>(16)</sup>

As alterações dentárias associadas à quimioterapia incluem interrupção do desenvolvimento radicular, inibição da formação da dentina, defeitos de esmalte, microdontia, taurodontismo e atrofia radicular. <sup>(16, 17)</sup>

Os fármacos usados na quimioterapia têm uma meia vida curta, implicando uma alteração na função dos odontoblastos e não a sua morte, por isso os defeitos geralmente são localizados. No entanto, uma terapêutica de tratamento com doses elevadas e de forma intensiva no período inicial da formação dos dentes, pode causar agenesia dos mesmos. <sup>(16, 20)</sup>

### **1.4.3. Terapia combinada**

Muitos casos de cancro pediátrico são tratados com uma combinação de radioterapia e quimioterapia, de forma a criar efeito sinérgico e aditivo, <sup>(16, 21)</sup> contudo, essa modalidade terapêutica também pode causar efeitos adversos. <sup>(16)</sup>

O objetivo dessa modalidade é minimizar a toxicidade para as células normais, para que as células tumorais, que não são afetadas por uma via, sejam afetadas pela outra, <sup>(16)</sup> aumentando a probabilidade de controlo e diminuição da malignidade de células cancerígenas. <sup>(21)</sup>

Os vários tipos de agentes utilizados durante o tratamento dificultam a atribuição das alterações dentárias a um agente ou terapia específica. (16, 17, 22)

#### **1.4.4. Imunoterapia**

A imunoterapia, é uma modalidade terapêutica que reforça o sistema imune do paciente, conferindo-lhe maior capacidade de combate ao cancro. (23)

O tratamento, através da imunoterapia, é realizado pela administração de substâncias que induzem o sistema imunitário do paciente a produzir células de defesa ou através de anticorpos, produzidos em laboratório, programados para destruir tumores. A via endovenosa é a via de eleição para a administração dessa terapia, favorecendo o efeito sistémico. (23)

A imunoterapia pode ser classificada em dois tipos, terapia ativa e terapia passiva. A terapia ativa utiliza substâncias estimulantes da função imunológica e vacinas, com o objetivo de estimular ou intensificar a resposta imune. A terapia passiva utiliza anticorpos antitumorais ou células mononucleares exógenas, com o objetivo de estimular ou intensificar a capacidade imunológica de combate à doença. (23)

#### **1.4.5. Transplante de células-estaminais**

O transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) é o único tratamento atual, com potencial curativo, para vários tipos de patologias malignas e não malignas. Como preparação para a terapia de TCEH, os pacientes são condicionados com quimioterapia e/ou radioterapia com o objetivo de eliminar células malignas residuais, prevenir a doença do enxerto versus hospedeiro, aguda ou crónica, e facilitar o enxerto. Quando condicionados com quimioterapia, os pacientes são submetidos a drogas alquilantes como a ciclofosfamida ou bussulfano. O condicionamento feito à base de radioterapia é feito exclusivamente em crianças maiores de três anos e com patologias malignas. (24)

As alterações dentárias são, nesse caso, associadas aos efeitos secundários da quimioterapia ou radioterapia. (24)

## 1.5. Efeitos adversos da terapia anti-neoplásica em pacientes pediátricos

Efeitos adversos ocorrem quando o tratamento afeta células, tecidos ou órgãos saudáveis. O tratamento para o cancro pode ter vários efeitos adversos, que dependem de fatores intrínsecos ao indivíduo, o seu estado de saúde geral e o protocolo de tratamento instituído.

A terapia anti-neoplásica além de afetar as células cancerígenas, que crescem rapidamente, também atinge as células saudáveis que possuem taxas elevadas de multiplicação, como por exemplo, as mucosas e a pele, <sup>(1, 25)</sup> acabando por ser igualmente eliminadas ou por diminuir a sua taxa de crescimento. <sup>(26)</sup>

Na radioterapia, as células saudáveis afetadas durante o tratamento, podem recuperar poucos meses depois do tratamento ser finalizado. Entretanto, os pacientes podem experimentar efeitos adversos que não regredem <sup>(27)</sup> ou que surgem meses após o término da radiação. <sup>(1)</sup>

As alterações na cavidade oral decorrentes da radioterapia mais comumente observadas são a hipossalivação, mucosite, infecção por espécies de *Candida*, trismo, alterações no paladar, cárie de radiação e osteoradionecrose. <sup>(1)</sup>

Na quimioterapia os efeitos adversos aparecem com maior frequência durante o uso do fármaco, devido à maior concentração sistêmica da droga nesse período, <sup>(26)</sup> podendo variar de gravidade mediante a idade do paciente, tipo de malignidade do tumor, estado da mucosa oral previamente ao tratamento quimioterápico e o cuidado oral dispensado durante o tratamento. <sup>(1)</sup>

As alterações na cavidade oral decorrentes da quimioterapia mais comumente observadas são a xerostomia, mucosite, disfagia e disgeusia, infecção fúngica, especialmente a candidíase, trismo, alterações no paladar, hemorragias. Além disso, alterações na formação dos germes dentários, quando o tratamento é administrado na fase da odontogênese. O dorso da língua e o palato duro são regiões raramente afetadas por apresentarem uma menor taxa de divisão celular. <sup>(1)</sup>

Esses efeitos podem ser acumulativos e persistentes, dependendo do número de ciclos de tratamento necessários. <sup>(1)</sup> Os efeitos adversos relacionados com a toxicidade da quimioterapia também envolvem uma forte redução na resposta imunológica, decorrente dos efeitos nas células da medula óssea do paciente oncológico. <sup>(21)</sup>

### **1.5.1. Hipossalivação e Xerostomia**

As glândulas salivares quando expostas a radiação sofrem alterações como atrofia e degeneração da porção secretora e que gera, por consequência, a redução do fluxo salivar. Diferente da xerostomia, que se caracteriza pela sensação de “boca seca”, a hipossalivação indica efetivamente uma diminuição no fluxo salivar e pode ser confirmada pela determinação desse fluxo. <sup>(1)</sup>

A xerostomia é uma condição clínica caracterizada pela sensação subjetiva de boca seca. Essa condição é normalmente associada à hipossalivação (redução quantitativa e qualitativa do fluxo salivar) e pode trazer a sensação de ardência na boca, alteração na sensibilidade gustativa e halitose. <sup>(1)</sup>

A alteração do fluxo salivar influencia a capacidade de tamponamento da saliva e, por consequência, aumenta a possibilidade de desmineralização dentária; afeta a qualidade das mucinas, deixando a mucosa desprotegida contra o trauma e a desidratação; e da sua propriedade lubrificante, dificultando a fala, a mastigação e deglutição do bolo alimentar. Além destes componentes importantes para a imunidade, a redução dos fatores antimicrobianos favorece a proliferação de microrganismos, e a disbiose oral. <sup>(1)</sup>

As alterações salivares podem ser notadas após a segunda semana de radioterapia. A xerostomia, quando associada à quimioterapia, o restabelecimento das condições normais de lubrificação da mucosa é alcançado em média um mês após o fim do tratamento. <sup>(1)</sup>

Os pacientes com hipossalivação e xerostomia, apresentam risco aumentado de cárie, infecções orais e desmineralização dentária. <sup>(1)</sup> A redução do fluxo salivar, induzida pela quimioterapia, tem como consequência comum a mucosite, que se pode estender desde a cavidade oral a todo o trato gastrointestinal. <sup>(1)</sup>

### **1.5.2. Mucosite oral**

A mucosite oral é definida como uma inflamação na mucosa oral, provocada por radioterapia e quimioterapia, sendo uma importante reação adversa. A sua incidência e gravidade, pode variar de acordo com o tipo de tratamento anti-neoplásico e fatores relacionados com o paciente. <sup>(1)</sup>

Esta manifestação ocorre em quatro fases, sendo elas inflamatória/vascular, epitelial, ulcerativo-microbiológica e cicatrizadora. A sua gradação é feita segundo a Organização Mundial de Saúde, sendo classificada em quatro graus: I, II, III e IV. Neste último o paciente pode já apresentar necessidade de suporte nutricional, parentérico ou entérico. <sup>(1)</sup>

Os sinais e sintomas iniciais incluem eritema e edema, sensação de ardência e aumento de sensibilidade a alimentos quentes ou picantes. Além destas características, a alteração na mucosa pode prejudicar a nutrição e a ingestão adequada de líquidos, resultando em desnutrição e desidratação, que interferem no processo regenerativo das mucosas. <sup>(1)</sup>

Quando associada ao tratamento quimioterápico, a mucosite ocorre entre 5-10 dias depois da administração da droga e tem a sua resolução 2-3 semanas a seguir ao fim do tratamento, em aproximadamente 90% dos casos. <sup>(1)</sup>

### **1.5.3. Infeção por *Candida albicans***

O paciente tratado com radioterapia e quimioterapia tem maior incidência de infeções orais por fungos e bactérias, e quanto mais potente for o tratamento, maior é o risco de infeção estomatológica.

A candidíase constitui uma infeção fúngica mais comum em pacientes pediátricos oncológicos, sendo considerada uma infeção oportunista causada pela proliferação de espécies de *Candida*, principalmente a *Candida albicans*.

A proliferação dessa infeção tem associação com as alterações qualitativas e quantitativas da saliva e a mielosupressão (condição em que a atividade da medula óssea está diminuída). Entretanto, outros fatores também podem favorecer o aumento deste microrganismo, como o uso do tabaco, má higiene oral e antibioticoterapia. <sup>(1)</sup>

Nas infecções orais por *Candida albicans*, é observada a presença de uma placa branca, capaz de ser removida por raspagem revelando uma mucosa eritematosa e/ou com sangramento. <sup>(1)</sup>

#### **1.5.4. Trismo**

O trismo caracteriza-se pela abertura limitada da boca e quando relacionada com o tratamento radioterápico acontece pelo efeito direto da radiação sobre o músculo pterigóideo medial ou sobre o músculo masséter. É observada uma fibrose ou contratura com início gradual, nove semanas após finalizado o tratamento da radioterapia. Essa condição pode favorecer a má higiene oral e também má deglutição. <sup>(1)</sup>

#### **1.5.5. Alterações no paladar**

Os pacientes tratados com radioterapia ou quimioterapia na região da cabeça e pescoço, podem experimentar uma redução no paladar por algumas semanas, conhecido como hipogeusia, ou até uma perda de paladar permanente, conhecido como disgeusia. <sup>(1)</sup>

A alteração no paladar está relacionada com a redução do fluxo salivar. Um fluxo salivar diminuído reduz o transporte e solubilização de estimulantes gustativos, modifica a composição iônica da saliva que é importante para interpretação do sabor e reduz a capacidade que a saliva tem de proteger a mucosa contra bactérias, fungos e variações do pH intra-oral. <sup>(1)</sup>

A disfunção do paladar geralmente é transitória, e retorna gradualmente a níveis normais ou próximos ao normal, cerca de um ano depois do tratamento ser finalizado, ainda que essa alteração possa estender-se e demorar até cinco anos para regredir. <sup>(1)</sup>

Mesmo de forma transitória, a alteração no paladar pode causar uma ingestão alimentar insuficiente e como consequência, a perda de peso e deficiências nutricionais durante o tratamento. <sup>(1)</sup>

Quando consequência da radioterapia, a recuperação do paladar é dependente da dose de radiação recebida. <sup>(1)</sup>

### **1.5.6. Cárie de radiação**

Essa é uma forma específica de lesão de cárie, com rápido início e progressão, sem localização específica. Os tecidos pulpaes também são afetados pela radiação e respondem com atrofia e diminuição da vascularização, diminuindo a capacidade na resposta da dor e assim, não recorrem ao tratamento odontológico a tempo. Contudo, o fator determinante ocorre pela ação da radiação nas glândulas salivares, resultando em hipossalivação e o comprometimento dos sistemas de defesas encontrados na saliva. <sup>(1)</sup>

### **1.5.7. Osteoradionecrose**

O desenvolvimento da osteoradionecrose é explicado pela menor capacidade de defesa do tecido ósseo, como consequência das alterações sofridas por esse tecido, durante a radioterapia. Durante o tratamento o tecido ósseo torna-se hipocelular, hipovascular e hipotóxico e por isso enfrenta uma diminuída capacidade de resposta frente a fatores traumáticos e microbiológicos. <sup>(1)</sup>

Os casos de osteoradionecrose iniciam-se cerca de um ano depois do tratamento com radiação, contudo, os casos podem surgir em poucos meses ou até muitos anos depois do tratamento. Clinicamente, a doença apresenta-se como áreas de ulceração e exposição óssea, e frequentemente a sintomatologia é dolorosa. <sup>(1)</sup>

Um importante fator de risco para essa doença são as extrações dentárias e não são recomendadas durante a radioterapia. Pacientes com comorbidades preexistentes como diabetes, deficiências nutricionais e alterações imunológicas, apresentam maior probabilidade para o desenvolvimento e curso da doença. O tabagismo e alcoolismo também favorecem o desenvolvimento da osteoradionecrose. <sup>(1)</sup>

A prevenção da osteoradionecrose pode ser feita com um adequado planejamento clínico com extrações e tratamentos restauradores anteriormente à radioterapia. <sup>(1)</sup>

### **1.5.8. Hemorragia**

De todos os efeitos adversos que podem ser observados em pacientes pediátricos oncológicos, a hemorragia é a complicação mais previsível e com a maior possibilidade. É importante que a contagem de plaquetas seja avaliada antes de qualquer procedimento cirúrgico, pois uma contagem menor ou igual a 75.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> aumenta a possibilidade de hemorragia. <sup>(1)</sup>

O aparecimento de equimoses pode indicar hemorragia provocada pela quimioterapia. Equimoses se manifestam como áreas de coloração preta ou azulada na mucosa oral e são provocadas pelo extravasamento de sangue. <sup>(1)</sup>

### **1.5.9. Aftas e úlceras orais**

A mucosa oral apresenta uma renovação constante (entre 7-14 dias) e sofre ação dos fármacos quimioterápicos em razão da sua alta taxa mitótica. As úlceras orais são o tipo mais frequente de manifestação em pacientes em regime de quimioterapia. <sup>(1)</sup>

### **1.5.10. Distúrbios na formação dos gérmenes**

As anomalias dentárias têm sido reportadas em estudos com crianças em TA, sendo encontradas com maior frequência em pacientes com idade inferior aos 5 anos de idade. <sup>(26)</sup>

As alterações dentárias são dependentes da idade da criança no início do tratamento, o tipo de regime terapêutico, assim como a sua intensidade e duração. <sup>(1)</sup>

## **1.6. Anomalias dentárias**

### **1.6.1. Distúrbios de proliferação**

#### ***Hipodontia***

Hipodontia, oligodontia e anodontia são termos alternativos e podem ser interpretados como meios de referir a uma progressiva ausência de elementos dentários. Oligodontia é o termo usado para referir uma ausência de seis ou mais dentes, já anodontia é o termo que refere ausência total de dentes. Hipodontia é o termo mais usado por ser mais inclusivo, referindo a uma ausência no número de dentes, sem especificar a quantidade da mesma. Em qualquer um dos casos, os dentes estão ausentes devido a uma falha de desenvolvimento dentário. Geralmente as ausências são observadas como os últimos dentes de cada série, sendo eles, o incisivo lateral, o segundo pré-molar e o terceiro molar. É rara a agenesia dos incisivos centrais, caninos e primeiros molares permanentes. A presença de um microdente ou um dente cônico, pode estar associada a ausência do seu homólogo no lado oposto da arcada. A ausência de dentes também pode ser um importante achado clínico, em mais de cinquenta síndromes, como por exemplo: Displasia ectodérmica, Trissomia 21 (Síndrome de Down); Fenda labial e palatina; Craniossinostose; Síndrome de Williams).<sup>(28)</sup>

A hipodontia é um achado clínico que envolve mais a dentição permanente e maioritariamente o género feminino. Os terceiros molares são os dentes mais afetados, seguidos pelos incisivos laterais maxilares e os segundos pré-molares.<sup>(28)</sup>

#### ***Supranumerários***

Os dentes supranumerários podem surgir do brotamento da lâmina dentária de forma esporádica ou hereditária, como na displasia cleidocraniana. Em relação à sua forma, o dente supranumerário pode-se assemelhar a um dente da série normal ou apresentar uma forma cônica. A ocorrência de supranumerários é normalmente o resultado na falha de erupção de um ou mais

dentes. Há uma correlação entre casos na dentição decídua e na dentição permanente. É um achado mais frequente na maxila (98%) como o mesiodens. Ocorre principalmente na dentição permanente em pacientes do gênero feminino. (28)

## **1.6.2. Alterações de forma**

### ***Macrodonτία***

Também conhecida como megadontia, megalodontia e gigantismo, a macrodonτία refere-se a um ou mais dentes maiores do que seu tamanho normal. Essa condição raramente afeta toda a dentição, sendo comum o aparecimento de forma isolada. A macrodonτία generalizada pode ser causada por um desequilíbrio hormonal, gigantismo hipofisário, mas essa condição de forma generalizada também pode ser percebida, ainda que os dentes tenham o tamanho normal, enquanto os ossos maxilares é que são pequenos. Como diagnóstico diferencial para a macrodonτία, temos que excluir dentes fusionados ou geminados. (28)

A macrodonτία na dentição decídua é pouco observada, sendo um achado clínico mais comum na dentição permanente e majoritariamente no gênero masculino. (28)

### ***Microdonτία***

A microdonτία é uma malformação congênita onde um ou mais dentes são menores do que o normal. Afeta geralmente um ou dois dentes, sendo um achado mais comum nos terceiros molares superiores e incisivos laterais. Os dentes supranumerários são frequentemente microdentes. A microdonτία pode-se apresentar como microdonτία generalizada verdadeira, onde todos os dentes têm uma forma normal, mas são menores. É uma condição rara, mas pode ser observada no nanismo pituitário. Além disso, pode-se apresentar como microdonτία generalizada relativa, onde os dentes têm forma e tamanho normais,

mas aparentam um tamanho diminuído devido aos ossos maxilares serem maiores do que o normal. <sup>(28)</sup>

A microdontia é mais frequente na dentição permanente e maioritariamente no género feminino, afetando mais comumente o incisivo lateral superior. <sup>(28)</sup>

### ***Geminação***

Tentativa de divisão de um único gémen dentário em dois. Normalmente está presente uma única raiz. <sup>(28)</sup>

### ***Fusão***

União de dois dentes pela polpa e dentina, normalmente dois canais estão presentes. <sup>(28)</sup>

### ***Concrescência***

União de dois dentes pelo cimento, onde o segundo e terceiro molar maxilares são mais comumente afetados. É raro em crianças. <sup>(28)</sup>

### ***Taurodontismo***

Condição em que a câmara pulpar de um molar está aumentada verticalmente, afetando a anatomia das raízes, encurtando-as. A distância da junção cimento-esmalte à furca pode ser maior do que a distância da furca aos ápices. O taurodontismo pode ter uma associação genética, além de também poder afetar dentes de raízes únicas tendo os seus canais mais largos do que o normal. <sup>(28)</sup>

### **1.6.3. Anomalias de desenvolvimento do esmalte**

Durante o desenvolvimento dos tecidos dentários, diversos fatores podem modificar a função dos ameloblastos levando ao desenvolvimento de defeitos na qualidade ou quantidade de esmalte. Os defeitos de desenvolvimento podem ser genéticos ou adquiridos. <sup>(28)</sup>

Eventos sistêmicos durante o desenvolvimento dos dentes (ou seja, de 3 meses de vida intrauterina aos 20 anos pós nascimento) podem resultar nalgum tipo de anomalia dentária. Os defeitos manifestam-se em diferentes níveis da coroa, dependendo do estágio de formação do dente. O esmalte pode-se apresentar hipoplásico, alterações na sua quantidade, e/ ou hipomineralizado, alterações na sua qualidade. <sup>(28)</sup>

#### ***Pigmentações***

A pigmentação refere-se a uma mudança na cor dos dentes, e pode ser extrínseca ou intrínseca. A pigmentação extrínseca é superficial e ocorre após a erupção dentária. Enquanto a pigmentação intrínseca pode resultar de um defeito no desenvolvimento do esmalte ou pigmentação interna do dente. <sup>(28)</sup>

#### ***Opacidades***

As opacidades são consequência da hipomineralização do esmalte, um defeito na qualidade do tecido, e não na quantidade. A hipomineralização resulta numa maior porosidade do esmalte, e assim promove uma alteração na sua translucidez, visível como áreas de opacidade. <sup>(28)</sup>

As opacidades podem ser difusas ou demarcadas. Quando difusas apresentam-se como uma mancha de coloração esbranquiçada, mas sem limites definidos. Entretanto, quando demarcadas, apresentam-se como mancha de coloração também esbranquiçada, porém os limites são nítidos.

## ***Fluorose***

A fluorose é uma alteração do esmalte relacionado com um excesso na ingestão de flúor durante a formação dos dentes. Apresenta-se com uma distribuição simétrica entre dentes homólogos. Na sua forma mais leve, a fluorose se manifesta-se como hipomineralização do esmalte, sendo observadas as opacidades. Estas podem variar de pequenas manchas brancas, a opacidades em todo o esmalte, cobrindo na totalidade a coroa do dente. A hipoplasia manifesta-se como a forma mais grave da fluorose, sendo observado a perda de estrutura dentária. <sup>(28)</sup>

## ***Hipoplasia do esmalte***

A hipoplasia é um defeito na quantidade do esmalte, causado normalmente por uma falha na deposição de matriz orgânica no início da formação do tecido. <sup>(28)</sup>

Clinicamente, a hipoplasia manifesta-se como áreas de perda de esmalte, depressões como fósulas ou fissuras, na superfície dentária. A coloração do tecido também pode variar, de branco ao amarelado. <sup>(28)</sup> Sendo mais comum na dentição permanente, esse defeito pode atingir um, vários ou todos os dentes. Além da alteração estética, o paciente pode apresentar um risco maior de cárie e sensibilidade dentária. O diagnóstico diferencial envolve as opacidades, fluorose, hipomineralização do esmalte e a amelogenese imperfeita. <sup>(28)</sup>

### **1.6.4. Distúrbios na erupção**

#### ***Desenvolvimento radicular***

O desenvolvimento radicular pode ser afetado devido a alterações sistêmicas. É comumente observado em crianças que foram tratadas com radioterapia, onde as raízes se tornam encurtadas e afiladas. <sup>(28)</sup>

## **2. Objetivos**



O objetivo desta revisão sistemática consiste em determinar, de acordo com a evidência, as anomalias dentárias mais frequentes nas crianças diagnosticadas com cancro e a sua correlação com a idade e a terapia anti-neoplásica aplicada.

### **3. Materiais e métodos**



Este estudo consiste numa revisão sistemática, a qual se define por uma pesquisa exaustiva da literatura científica relevante para o tema em causa e a seleção das referências significativas. Durante este processo é necessário delinear uma estratégia de pesquisa metódica e rigorosa com bastante sensibilidade para a obtenção de artigos relevantes. <sup>(29)</sup>

### **3.1. Protocolo de registo**

A presente revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para o desenvolvimento da metodologia do estudo e foi registada no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) e aceite, sob o código CRD42023368472 (**Anexo 1**).

### **3.2. Questão de investigação**

Foi definida uma questão para se proceder à investigação, de acordo com a estratégia PICO, onde o acrónimo é definido como, P- *Population*, I- *Intervention*, C- *Comparison*, O- *Outcome*. <sup>(29)</sup> Sendo assim, esta revisão sistemática tem como objetivo definir quais as anomalias dentárias (O) mais associadas (C) aos tratamentos oncológicos (I) em pacientes pediátricos (P)?

### **3.3. Estratégia de pesquisa**

A pesquisa bibliográfica foi efetuada usando a MEDLINE (PubMed®), a Web of Science® e a Scopus, no período de janeiro a fevereiro de 2023. Na pesquisa na base de dados MEDLINE (PubMed®) foram usados vocabulários controlados (MeSH) permitindo encontrar informações com maior precisão. Para todas as bases de dados foram usados vocabulários de texto livre e termos booleanos “AND” e “OR”, de forma a combinar os termos de pesquisa. Esta pesquisa foi limitada a estudos em humanos, publicados em língua inglesa, em texto integral, nos últimos 10 anos.

Os termos de pesquisa nas várias bases de dados, encontram-se respetivamente, MEDLINE PubMed® (**Tabela 1**), Web of Science (**Tabela 2**) e Scopus (**Tabela 3**).

**Tabela 1 - Pesquisa PubMed®**

PubMed	
<b>#1</b>	"Child, Preschool"[MeSH] OR "preschool child" OR "paediatric population" OR "paediatric patient*" OR "child"[MeSH] OR "child*" OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescen*" OR "pre-schooler*" OR youth OR "teenager*" OR "teen*" OR "preteen*" OR "pre teen*" OR "paediatrics" [MeSH Terms] OR paediatric* OR pediatric*
<b>#2</b>	"molar incisor hypomineralization" OR "HMI" OR "dental hypoplasia" OR "tooth hypoplasia" OR "teeth hypoplasia" OR "hypodontia" OR "enamel hypoplasia" OR "microdontia" OR "tapered root" OR "peg-shaped incisor*" OR "dental hypomineralization" OR "tooth hypomineralization" OR "teeth hypomineralization" OR "tooth abnormalities" OR "tooth anomalies" OR "teeth abnormalities" OR "teeth anomalies" OR "odontogenesis"[MeSH Terms] OR "odontogenesis" OR "dental anomalies" OR "dental development" OR "root development" OR "roots development" OR "root defect" OR "dental disturbances" OR "tooth development" OR "teeth development" OR "dental" OR "tooth"[MeSH Terms] OR "tooth" OR "teeth" OR "dental defects" OR "crown defects" OR "root defects" OR "Developmental Defects of Enamel"[Mesh] OR "congenital dental" OR "congenital anomalies" OR "abnormal dental development"
<b>#3</b>	"Radiotherapy"[Mesh] OR "radiotherapy" OR "Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion"[Mesh] OR "Chemoradiotherapy"[Mesh] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR "Consolidation Chemotherapy"[Mesh]) OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh] OR "Electrochemotherapy"[Mesh]) OR "Maintenance Chemotherapy"[Mesh]) OR "Photochemotherapy"[Mesh] OR neoplasms[MeSH Terms] OR neoplasms OR chemotherapy OR "oncological therapy" OR antineoplastic agents[MeSH Terms] OR "antineoplastic agents" OR "Neoplasms/therapy"[MeSH Major Topic] OR "neoplasm therapy" OR "cancer treatment" OR "cancer therap*" OR "oncology and therapy" OR "cancer and therapy" OR "cancer and therapies" OR "cancer and treatment*" OR "chemoirradiation" OR "chemoradiation"
<b>#4</b>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>

**Tabela 2 - Pesquisa Web of Science**

Web of Science	
<b>#1</b>	TS="preschool child" OR TS="paediatric population" OR TS="paediatric patient*" OR TS="child" OR TS="child*" OR TS="adolescent" OR TS="adolescen*" OR TS="pre schooler*" OR TS="pediatric*" OR TS="paediatric*" OR TS="pediatrics" OR TS="pre teen*" OR TS="preteen*" OR TS="teen*" OR TS="teenager*" OR TS=youth
<b>#2</b>	TS="molar incisor hypomineralization" OR TS="HMI" OR TS="dental hypoplasia" OR TS="tooth hypoplasia" OR TS="teeth hypoplasia" OR TS="hypodontia" OR TS="enamel hypoplasia" OR TS="microdontia" OR TS="tapered root" OR TS="peg-shaped incisor*" OR TS="abnormal dental development" OR TS="congenital anomalies" OR TS="congenital dental" OR TS="Developmental Defects of Enamel" OR TS="root defects" OR TS="crown defects" OR TS="dental defects" OR TS="teeth" OR TS="tooth" OR TS="dental" OR TS="teeth development" OR TS="tooth development" OR TS="dental disturbances" OR TS="root defect" OR TS="roots development" OR TS="root development" OR TS="dental development" OR TS="dental hypomineralization" OR TS="tooth hypomineralization" OR TS="teeth hypomineralization" OR TS="tooth abnormalities" OR TS="tooth anomalies" OR TS="teeth abnormalities" OR TS="teeth anomalies" OR TS="odontogenesis" OR TS="dental anomalies"
<b>#3</b>	TS=neoplasms OR TS=chemotherapy OR TS="oncological therapy" OR TS="antineoplastic agents" OR TS="Neoplasm therapy" OR TS="cancer treatment" OR TS="cancer therap*" OR TS="oncology and therapy" OR TS="Radiotherapy" OR TS="chemoradiation" OR TS="chemoirradiation" OR TS="cancer and treatment*" OR TS="cancer and therapies" OR TS="cancer and therapy"
<b>#4</b>	#1 AND #2 AND #3

**Tabela 3 - Pesquisa Scopus**

Scopus	
#1	TITLE-ABS-KEY ("preschool child" OR "paediatric population" OR "paediatric patient*" OR "child*" OR "adolescen*" OR "adolescent" OR "pre-schooler*" OR youth OR "teenager*" OR "teen*" OR "preteen*" OR "pre teen*" OR "pediatrics" OR paediatric* OR pediatric* )
#2	TITLE-ABS-KEY ( "molar incisor hypomineralization" OR "HMI" OR "dental hypoplasia" OR "tooth hypoplasia" OR "teeth hypoplasia" OR "hypodontia" OR "enamel hypoplasia" OR "microdontia" OR "tapered root" OR "peg-shaped incisor*" OR "dental hypomineralization" OR "tooth hypomineralization" OR "teeth hypomineralization" OR "tooth abnormalities" OR "tooth anomalies" OR "teeth abnormalities" OR "teeth anomalies" OR "odontogenesis" OR "odontogenesis" OR "dental anomalies" OR "dental development" OR "root development" OR "roots development" OR "root defect" OR "dental disturbances" OR "tooth development" OR "teeth development" OR "dental" OR "tooth" OR "tooth" OR "teeth" OR "dental defects" OR "crown defects" OR "root defects" OR "Developmental Defects of Enamel" OR "congenital dental" OR "congenital anomalies" OR "abnormal dental development")
#3	TITLE-ABS-KEY (neoplasms OR chemotherapy OR "oncological therapy" OR "antineoplastic agents" OR "neoplasm therapy" OR "cancer treatment" OR "cancer therap*" OR "oncology and therapy" OR "cancer and therapy" OR "cancer and therapies" OR "cancer and treatment*" OR "chemoirradiation" OR "chemoradiation" OR "radiotherapy")
#4	#1 AND #2 AND #3

Com o objetivo de obter uma lista bibliográfica adequada para o estudo e responder à questão de pesquisa de um modo rigoroso, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão.

### **3.4. Critérios de inclusão**

Esta revisão sistemática foi baseada em todos os estudos/artigos de investigação primária, em inglês, com texto integral, publicados nos últimos 10 anos, na população pediátrica com menos de 18 anos, que estiveram ou estão expostos a tratamento oncológico.

### **3.5. Critérios de exclusão**

Foram excluídos todos os estudos/artigos de pesquisa secundária (revisões narrativas/ sistemáticas/ e meta-análises), assim como *clinical reports*, *clinical series*, artigos de opinião, realizados em adultos, idosos e, em crianças ou adolescentes com cancro, que não foram submetidos a tratamento oncológico ou se indisponíveis como texto integral. Também foram excluídos estudos em animais e *in vitro*.

### **3.6. Concordância inter-examinadores**

O coeficiente *kappa* Cohen, foi utilizado de modo a avaliar a concordância entre os examinadores. Este coeficiente pode variar de -1 a +1, onde 1 representa a concordância perfeita entre os examinadores.

### **3.7. Processo de triagem**

A pesquisa e a triagem foram realizadas por duas revisoras independentes (LA e PC). A análise dos títulos e resumos foi a primeira etapa do processo. Em seguida, os trabalhos foram lidos na sua integridade e analisados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, para posterior extração dos dados. Qualquer desacordo entre os autores foi resolvido por uma discussão entre ambas, envolvendo um terceiro autor (RS).

### **3.8. Extração de dados**

A extração de dados de artigos/estudos foi realizada com o auxílio de uma ferramenta online para a execução de revisões sistemáticas, “Rayyan”. Os seguintes itens foram incluídos: identificação do estudo; população do estudo e características basilares; tipo de intervenção; metodologia de estudo; taxas de conclusão do estudo; critérios de diagnóstico, resultados; principais conclusões; acompanhamento; implicações para a prática clínica e conclusões.

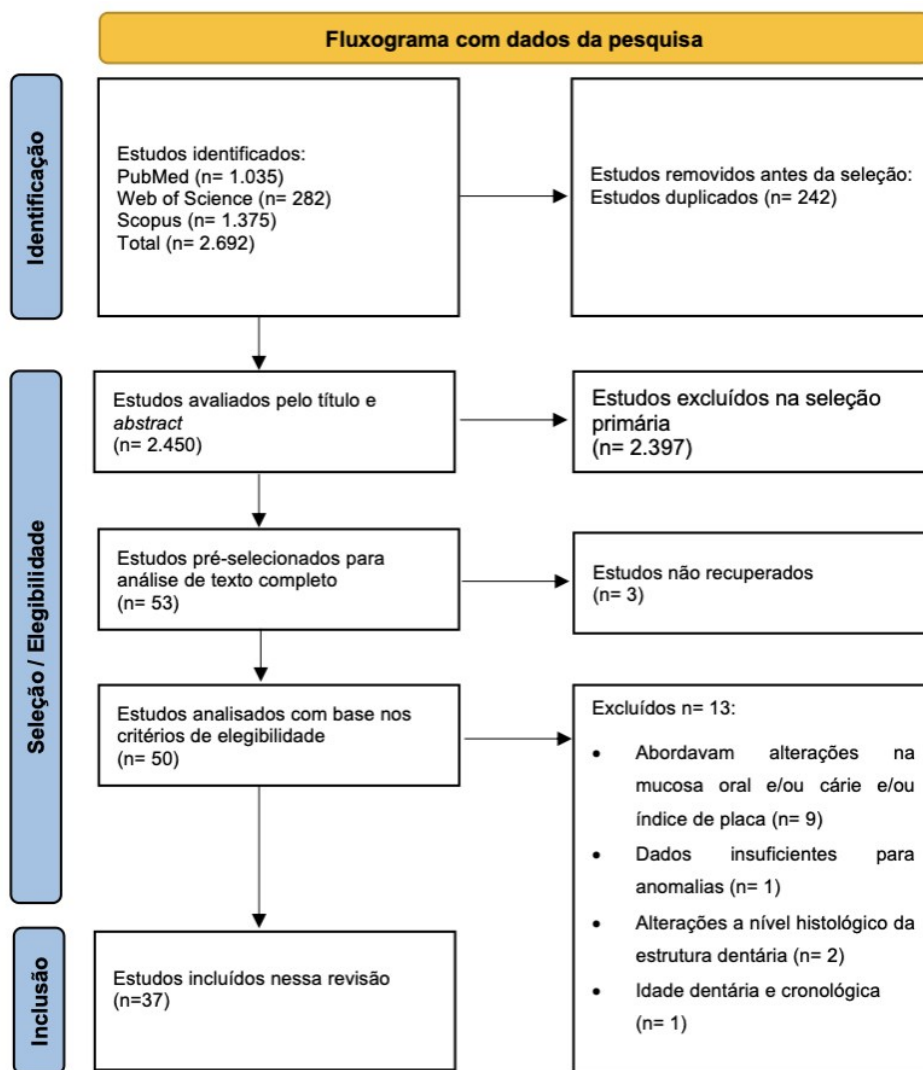
### **3.9. Avaliação da qualidade dos estudos**

A análise metodologia de cada estudo é de essencial importância, e tem como objetivo averiguar a qualidade dos estudos. Relativamente à análise de qualidade, foi utilizada como ferramenta *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* (**Anexo 2**). O cálculo foi apresentado numericamente, sendo cada asterisco (\*) correspondente a um ponto, permitindo que o estudo seja pontuado de zero a nove pontos. A partir do resultado, o estudo pode ser classificado com grau de viés alto, moderado ou baixo.

## **4. Resultados**



Após a combinação dos termos de pesquisa e aplicados os filtros, foram obtidos como resultados 2.692 artigos, dos quais 1.035 na MEDLINE PubMed®, 282 na Web of Science e 1.375 na Scopus. Em seguida, foi feita a identificação dos artigos duplicados, obtendo o resultado de 242 artigos. A primeira leitura foi realizada considerando os títulos e *abstracts* de 2.450 artigos, onde foram excluídos 2.397 artigos. Para análise de texto integral, foram pré-selecionados 53 estudos, desses, três artigos foram excluídos por não ter acesso disponível. Sendo assim, foram analisados, em texto integral, 50 artigos, e após aplicados os critérios de elegibilidade, obtiveram-se 37 artigos que integram a presente revisão sistemática. Os resultados descritos, apresentam-se de forma esquemática em forma de fluxograma (**Figura 5**).



**Figura 5** Fluxograma com dados da pesquisa

O coeficiente *kappa de Cohen* foi utilizado para avaliar a concordância entre os examinadores em relação à seleção dos estudos. Na etapa de identificação dos estudos, o valor de *k* foi de 1, indicando concordância perfeita. Para a segunda etapa, que envolveu a avaliação dos estudos com base no título e *abstract*, o valor de *k* foi de 0.998, indicando uma concordância quase perfeita. Na etapa de leitura de texto integral, o valor de *k* foi também de 1, o que novamente indica uma concordância perfeita entre os examinadores.

Tendo em conta os 37 estudos incluídos nessa revisão sistemática, as seguintes informações foram registadas em tabela: autor, ano de publicação e o país, tipo de estudo, tamanho da amostra, idade e género, diagnóstico do paciente, tipo de terapia anti-neoplásica, e a duração do tratamento anti-neoplásico (**Tabela 4**).

Como resultado dos filtros aplicados, os artigos incluídos tiveram as datas de publicação variando entre os anos de 2013 e 2023. O diagnóstico do paciente foi variável entre os estudos, sendo as leucemias e linfomas os mais frequentes. O tamanho da amostra também diferiu entre os estudos, sendo 13 o número mínimo de crianças incluídas, e 564 o número máximo. A idade da amostra, assim como outros dados, foi bastante variável, compreendendo crianças entre o primeiro ano de vida e o décimo oitavo. A quimioterapia foi o regime terapêutico mais frequente entre os artigos. As terapias selecionadas para análise dos artigos foram a quimioterapia e radioterapia isoladamente ou em combinação. Relativamente à duração do tratamento, poucos dados foram disponibilizados nos estudos incluídos.

Uma recolha de dados com informações mais específicas foi feita posteriormente, incluindo as anomalias dentárias analisadas em cada estudo (**Tabela 5**) e informações sobre as anomalias mais prevalentes e a sua associação com o tipo de terapia anti-neoplásica, a duração do tratamento, a idade e género e o grupo de dentes mais afetados (**Tabela 6**). Em todos os estudos realizados os pacientes apresentavam algum tipo de AD.

A associação das anomalias com o tipo de tratamento foi variável, sendo frequentemente associado a altas doses de radiação e drogas citotóxicas e em crianças em idades inferiores a 5 anos de idade. Contudo, a associação das AD com o tempo de duração de tratamento, é de difícil análise devido à falta de dados nos estudos incluídos.

**Tabela 4 - Características dos estudos incluídos**

Autor, ano e País	Tipo de estudo	Tamanho da amostra, idade e género	Diagnóstico do paciente	Tipo de terapia anti-neoplásica	Duração do tratamento
Quispe, R.A., <i>et al.</i> 2019 Brasil	Estudo caso-controlo	n= 97 56 Sexo feminino 41 Sexo masculino Idade média: 83,2 meses	Leucemia linfoblástica aguda, Rabdomyosarcoma, Tumor de Wilms, Linfoma de Burkitt, Meduloblastoma, Astrocitoma, Linfoma de Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin, Neuroblastoma, Osteossarcoma, Leucemia mielóide aguda, Hepatoblastoma, Pineoblastoma, Leucemia mielóide crónica, Histiocitose das células de Langerhans, Linfangiomatose, Ependimoma anaplásico, Craniofaringioma, Retinoblastoma, Tumor neuroectodérmico primitivo, Tumor mediastinal, Fibromatose	Quimioterapia (QT) (Vincristina, doxorubicina, metotrexato, ciclofosfamida); Radioterapia (RT) dose mínima de 120 Gy e máxima de 540 Gy; QT + RT	Sem dados disponíveis.
Krasuska-Stawińska, E. <i>et al.</i> 2016 Polónia	Estudo observacional transversal	Grupo de estudo n= 60 Idade média: 11.81 ± 3.87 anos Grupo controlo n= 60 Idade média: 12.22 ± 3.63 anos	Linfoma de Burkitt, Nefroblastoma, Neuroblastoma, Histiocitose, Rabdomyosarcoma, Sarcoma de Ewing, Meduloblastoma, Neurofibromatose tipo I, e outros.	QT (Vincristina, doxorubicina, metotrexato, ciclofosfamida, etoposido, ifosfamida, cisplatina, metotrexato, carboplatina, actinomicina, decarbazina, vimblastina, irinotecano, 5-fluorouracilo, citarabina, bleomicina, teniposídeo)	Idade média no início da QT: 5.9 ± 4.0 anos Duração média do tratamento: 1.3 ± 0.5 anos
Shum, M, <i>et al.</i> 2020 Nova Zelândia	Estudo transversal	n= 59 27 Sexo feminino 32 Sexo masculino	Leucemia, Linfoma, Retinoblastoma, Rabdomyosarcoma, outros Sarcomas, Tumores do sistema nervoso central (SNC), e outros	QT (Vincristina, doxorubicina, metotrexato, ciclofosfamida, cisplatina, carboplatina, citarabina, etoposido, ifosfamida, daunorubicina, dactinomicina); RT (RT Cabeça e pescoço dose média de 35.2 (±21.0) Gy e RT corpo inteiro dose média de 13.0 (±1.3) Gy; Terapia com células estaminais hematopoiéticas (TCEH); Cirurgia	Duração média da QT: 504.1 ± 402.2

Kim, J., <i>et al.</i> 2022 Bangladesh	Estudo transversal retrospectivo	n= 153 Idade média durante QT: 5.8 anos Idade média durante RT: 7.4 anos	Leucemia linfoblástica aguda, Linfoma, Leucemia mielóide aguda, Histiocitose das células de Langerhans, Anemia aplásica grave, Leucemia mielomonocítica juvenil, Síndrome mielodisplásica	QT; RT; TCEH	Sem dados disponíveis.
Proc, P., <i>et al.</i> 2016 Polónia	Estudo transversal	Grupo de estudo: n= 61 17 Sexo feminino 44 Sexo masculino Idade 5-18 anos Grupo controlo: n= 121 Idade 5-18 anos	Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia não-linfoblástica aguda, Linfoma não-Hodgkin de Células B, Linfoma de Hodgkin, Rabdomyosarcoma, Tumor neuroectodérmico primitivo, Hepatoblastoma Neuroblastoma, Tumor de Wilms, Tumor cerebral, Tumor germinativo	QT; Transplante de medula óssea; RT (cabeça e pescoço)	Sem dados disponíveis.
Talekar, A.L., <i>et al.</i> 2022 India	Estudo transversal	n= 250 Idades 6 meses-17 anos	Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mielóide aguda, Rabdomyosarcoma, Linfoma de Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin, Neuroblastoma	QT	Mais de 6 meses
Seremidi, K., <i>et al.</i> 2020 Grécia	Estudo transversal retrospectivo	n= 70 38 Sexo feminino 32 Sexo masculino Idades 4-21 anos Tratados entre 0 e 10 anos de idade	Leucemia linfoblástica aguda, Linfoma, Tumores sólidos, Tumor do sistema nervoso central	QT (agentes alquilantes, ciclofosfamida, antimetabolitos, esteroides, vincristina); QT+RT (dose >50 Gy); TCEH	Sem dados disponíveis.
Ko, Y., <i>et al.</i> 2013 Coreia	Estudo transversal	Grupo de estudo: n= 76 26 Sexo feminino 50 Sexo masculino Idade média: 6 anos e 2 meses Grupo controlo: n= 488 207 Sexo feminino 281 Sexo masculino Idade média: 6 anos e 7 meses	Sem dados disponíveis.	QT; RT; RT + TCEH	Sem dados disponíveis.

Rabassa-Blanco, J., <i>et al.</i> 2022 Espanha	Estudo transversal retrospectivo	n= 109 Idade média: 15.5 anos	Leucemias, Linfomas, Tumores sólidos	QT (agentes alquilantes, alcaloides da vinca, antibióticos anti-tumorais); QT + RT (dose mínima 12 Gy e dose máxima 120 Gy); QT + RT + TCEH	Duração média: 1.9 anos
Jodlowska, A, <i>et al.</i> 2022 Polónia	Estudo transversal	n= 37 Idades 6-17 anos Tratamento antes dos 10 anos de idade	Nefroblastoma, Neuroblastoma, Ependimoma anaplásico, Meduloblastoma, Teratoma, Rbdomiossarcoma embrionário, Tumor neuroectodérmico primitivo, Tumor do saco vitelino, Sarcoma de células claras, Sarcoma granulocítico, Sarcoma de Ewing, Heoatoblastoma, Astrocitoma pilocítico, Fibrosarcoma infantil, Malignidade hematológica (predominantemente leucemia)	QT (Vincristina, doxorrubicina, metotrexato, ciclofosfamida, etoposido, Ifosfamida, cisplatina, metotrexato, carboplatina, actinomicina, decarbazina, citarabina, daunorrubicina, mercaptopurina	Duração média: 60.49 semanas ± 32.65 Mínimo de 5 semanas e máximo de 122 semanas
Kang, CM, et al. 2018 Coreia	Estudo transversal	n= 196 69 Sexo feminino 127 Sexo masculino	Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mielóide aguda, Linfoma, Tumor cerebral, Sarcoma e outros.	QT; RT; TCEH	Sem dados disponíveis.
Wilberg, P., <i>et al.</i> 2016 Noruega	Estudo observacional transversal	n= 111 Diagnosticados antes dos 16 anos de idade	Leucemia linfoblástica aguda	QT	Sem dados disponíveis.
Jodlowska, A, <i>et al.</i> 2022 Polónia	Estudo observacional transversal	n= 37 Idades 6-17 anos Tratamento antes dos 10 anos de idade	Nefroblastoma, Neuroblastoma, Ependimoma anaplásico, Meduloblastoma, Teratoma, Rbdomiossarcoma embrionário, Tumor neuroectodérmico primitivo, Tumor do saco vitelino, Sarcoma de células claras, Sarcoma granulocítico, Sarcoma de Ewing, Heoatoblastoma, Astrocitoma pilocítico, Fibrosarcoma infantil, Malignidade hematológica (Leucemia linfoblástica aguda, Linfoma de Hodgkin, Linfoma)	QT (Vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida, etoposido, carboplatina, actinomicina)	Duração média: 59.73 semanas. Mínimo de 5 semanas e máximo de 122 semanas

Ruysinck, Laure, <i>et al.</i> 2019 Bélgica	Estudo transversal	n= 42 Menores de 12 anos de idade.	Tumor neuroectodérmico primitivo, Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mielóide aguda, Neuroblastoma, Tumor de Wilms, Linfoma de Burkitt, Linfocitose hemofagocítica, Talassémia major, Anemia aplástica, Leucemia mielóide crónica, Linfoma anaplásico de grandes células, Síndrome mielodisplásica, Adrenoleucodistrofia ligada ao X, Leucodistrofia metacromática (forma juvenil)	QT; RT; TCEH	Sem dados disponíveis.
Nishimura, S. <i>et al.</i> 2013 Japão	Estudo transversal	n= 46 19 Sexo feminino 27 Sexo masculino Idade média: 17.7 anos	Carcinoma adrenocortical, Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mielóide aguda, Hepatoblastoma, Linfoma não-Hodgkin, Meduloblastoma, Neuroblastoma, Tumor neuroectodérmico primitivo, Tumor de Wilms, Sarcoma	QT (Bussulfano, ciclofosfamida); RT; QT + RT; TCEH	Duração da QT convencional foi de 0.3 anos a 4.0 anos. Duração da QT com altas doses foi de 0.3 anos a 3.6 anos
Çetiner, D., <i>et al.</i> 2019 Turquia	Estudo transversal	Grupo de estudo: n= 53 12 Sexo feminino 41 Sexo masculino  Idade média: 10 anos + 4 meses Grupo controlo: n= 40 21 Sexo feminino 19 Sexo masculino Idade média: 12 anos + 4 meses	Linfoma de Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin, Retinoblastoma, Neuroblastoma, Rabdomiossarcoma, Tumor de Wilms, Carcinoma nasofaríngeo	QT	Sem dados disponíveis.
Tanem, KE, <i>et al.</i> 2022 Noruega	Estudo observacional transversal	n= 46 19 Sexo feminino 27 Sexo masculino Idade média no tratamento: 8.5 anos	Meduloblastoma, Tumor neuroectodérmico supratentorial primitivo, Tumor do sistema nervoso central	QT; RT	Sem dados disponíveis.

de Mattos, VD, <i>et al.</i> 2019 Brasil	Estudo observacional transversal	n= 88 Idades 0-15 anos	Rabdomiossarcoma	QT; RT	Sem dados disponíveis.
Bica, C, <i>et al.</i> 2017 Roménia	Estudo transversal	n= 36 Idades entre 10 e 12 anos	Leucemia linfoblástica aguda	QT (Vincristina, L-asparaginase, ciclofosfamida, metotrexato, tioguanina, daunorrubicina, etoposido, Ifosfamida, purinethol, <i>cytosar</i> )	Sem dados disponíveis.
Jodłowska, A., <i>et al.</i> 2021 Polónia	Estudo transversal	n= 38 Idades 5-18 anos Tratamento antes dos 10 anos de idade	Leucemia e Tumores sólidos	QT; RT; Cirurgia	Sem dados disponíveis.
Halperson, E., <i>et al.</i> 2022 Israel	Estudo observacional transversal	n= 121 76 Sexo masculino 45 Sexo feminino	Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mielóide aguda, Linfoma de Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin, Sarcoma, Tumores sólidos, Neuroblastoma, Malignidade hematológica	QT; RT (Radiação cabeça e pescoço: dose mínima 27 Gy e dose máxima 70 Gy, radiação corpo inteiro: 12 Gy, radiação em outras áreas: dose mínima 30 Gy e dose máxima 70 Gy); Cirurgia; TCEH	Sem dados disponíveis.
Saha, A, <i>et al.</i> 2014 EUA	Estudo transversal	n= 21 6 Sexo feminino 15 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 1.7 anos	Meduloblastoma, Ependimoma, Tumor teratóide rabidóide atípico, Tumor neuroectodérmico supratentorial primitivo	QT; RT; TCEH	Sem dados disponíveis.
Immonen, E, <i>et al.</i> 2021 Finlândia	Estudo transversal	n= 178 90 Sexo feminino 88 Sexo masculino Idade 0-17 anos Idade média no diagnóstico: 5.0 anos	Sem dados disponíveis.	QT; RT; TCEH	Sem dados disponíveis.
Stolze, J, <i>et al.</i> 2021 Holanda	Estudo observacional transversal	n= 154 79 Sexo feminino 75 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 5.2 (0.3–16.1) anos	Malignidade hematológica, Tumor cerebral e Tumores sólidos	QT, RT; TCEH	Sem dados disponíveis.

Atif, Mohammad, <i>et al.</i> 2022 India	Estudo transversal analítico	Grupo de estudo: n= 120 Acimas dos 12 anos de idade Tratadas antes dos 8 anos de idade Grupo controlo: n= 121 Acima dos 12 anos de idade	Leucemia linfoblástica aguda, Meduloblastoma, Linfoma de Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin, Retinoblastoma, Leucemia mieloide aguda, Osteossarcoma, Histiocitose das células de Langerhans, Tumor neuroectodérmico primitivo, Sarcoma de tecidos moles	QT; RT	Sem dados disponíveis.
Kilinc, G, <i>et al.</i> 2019 Turquia	Estudo caso-controlo	Grupo de estudo: n= 93 45 Sexo feminino 48 Sexo masculino Idade média: 9.54 ± 1.25 anos Idade média no tratamento: 3.75 ± 2.01 anos Grupo controlo: n= 72 34 Sexo feminino 38 Sexo masculino Idade média: 10.60 ± 2.40 anos	Neuroblastoma, Tumor renal, Sarcoma de tecidos moles, Retinoblastoma, Sistema nervoso central, Hepatoblastoma, Tumor germinativo	QT; RT	Sem dados disponíveis.
Nemeth, O, <i>et al.</i> 2013 Hungria	Estudo transversal	Grupo de estudo: n= 38 16 Sexo feminino 22 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 4.29 ± 1.71 anos. Média de idade durante o tratamento: 31 meses a 6 anos Grupo controlo: n= 40 22 Sexo feminino 18 Sexo masculino Idade média: 12.5 ± 0.4 anos.	Sem dados disponíveis.	QT	Sem dados disponíveis.

Tanaka, M., <i>et al.</i> 2017 Japão	Estudo transversal	n= 56 31 Sexo feminino 25 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 1.9 (0.0–13.7) anos	Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mielóide aguda, Meduloblastoma, leucemia mielomonocítica juvenil, Linfoma, Neuroblastoma, Tumor de Wilms, Hepatoblastoma, Histiocitose das células de Langerhans, Retinoblastoma, Germinoma	RT; QT (agentes alquilantes; Vincristina ou Vimblastina); QT + RT; QT + RT + TCEH; QT + TCEH	Sem dados disponíveis.
Guagnano, R., <i>et al.</i> 2022 Itália	Estudo transversal	Grupo de estudo: n= 52 21 Sexo feminino 31 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 3.8 ± 2.6 anos. Grupo controlo: n= 52	Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mielóide aguda, Meduloblastoma, leucemia mielomonocítica juvenil, Tumor de Wilms, Rabdomiossarcoma, Hepatoblastoma, Linfocitose hemofagocítica familiar, Linfoma anaplásico de células grandes, Xantastrocitoma, Anemia aplástica severa, Linfoma, Tumor neuroectodérmico primitivo, Sarcoma de Ewing, Histiocitose	QT; QT + RT; TCEH	Sem dados disponíveis.
Owosho A. A., <i>et al.</i> 2016 EUA	Estudo transversal	n= 13 8 Sexo feminino 5 Sexo masculino Idade média no tratamento: 5 anos (entre 19 meses e 13 anos)	Rabdomiossarcoma (região de cabeça e pescoço)	QT (Vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposido, Ifosfamida); RT, sendo a dose média na região da mandíbula: 35.7 Gy (entre 5 Gy - 53.6 Gy) e a dose média na região da maxila: 42.2 Gy (entre 10 Gy - 50.4Gy)	Sem dados disponíveis.
Lindell R. B., <i>et al.</i> 2015 EUA	Estudo caso-controlo e Estudo transversal longitudinal	Estudo caso-controlo Grupo de estudo: n= 87 36 Sexo feminino 51 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 6.8 anos Grupo controlo: n= 87 48 Sexo feminino 39 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 6.8 anos Estudo transversal longitudinal n= 48	Leucemia, Linfoma, Tumores do SNC e Tumores sólidos.	QT	Sem dados disponíveis.

		19 Sexo feminino 29 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 9.2 anos			
Elzembely M. M., <i>et al.</i> 2018 EUA	Estudo transversal	n= 61 31 Sexo feminino 30 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 2.5 anos	Neuroblastoma	QT (Topotecano, ciclofosfamida, cisplatina, etoposido, vincristina, doxorubicina, carboplatina, bussulfano, melfalano, tiotepa); Imunoterapia; Isotretinoína	Sem dados disponíveis.
Proc, P., <i>et al.</i> 2021 Polónia	Estudo observacional transversal	Grupo de estudo: n= 59 16 Sexo feminino 43 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 2.8 ± 1.9 anos Grupo controlo: n= 177 52 Sexo feminino 125 Sexo masculino Idades 6-8 anos	Leucemia, Linfoma, Tumores cerebrais, Neuroblastoma, Tumor de Wilms, Hepatoblastoma, outros Tumores sólidos	QT (Ciclofosfamida); RT; RT (Radiação cabeça e pescoço); TCEH	Duração média: 16.8 meses. (entre 1 mês e 47 meses)
Hobbie W.L., <i>et al.</i> 2021 EUA	Estudo transversal	n= 48 18 Sexo feminino 30 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 2.4 anos	Neuroblastoma	TCEH; TCEH + RT	Sem dados disponíveis.
Yoshimoto-Suzuki Y., <i>et al.</i> 2022 China	Estudo transversal	n= 168 93 Sexo feminino 75 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 6 anos	Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mielóide aguda, Linfoma, Tumores do SNC, Sarcoma, Retinoblastoma, Tumores embrionários	QT (Antraciclina, agentes alquilantes, platina); RT; TCEH; Cirurgia	Sem dados disponíveis.

<p>Yeung, V., <i>et al.</i> 2023 Austrália</p>	<p>Estudo transversal</p>	<p>n= 65 36 Sexo feminino 29 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 2.1 anos (1.1-3.4 anos)</p>	<p>Neuroblastoma</p>	<p>QT; QT + Cirurgia; QT + Cirurgia + TCEH; QT + Cirurgia + TCEH + Isotretinoína; QT + Cirurgia + TCEH + RT; QT + Cirurgia + TCEH + RT + Isotretinoína; QT + Cirurgia + Imunoterapia; QT + Cirurgia + Isotretinoína; QT + Cirurgia + RT; QT + Cirurgia + RT + Imunoterapia + Isotretinoína; QT + Cirurgia; QT + Cirurgia + RT + TCEH + Imunoterapia + Isotretinoína</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>
<p>Cohen L. E., <i>et al.</i> 2014 EUA</p>	<p>Estudo transversal</p>	<p>n= 51 22 Sexo feminino 29 Sexo masculino Idade média no diagnóstico: 2.7 anos (0.2 meses-15.5 anos)</p>	<p>Neuroblastoma</p>	<p>QT (Cisplatina 200 mg/m<sup>2</sup>, etoposido 1350 mg/m<sup>2</sup>/ 2400 mg/m<sup>2</sup>, doxorrubicina 150 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 4 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 4 mg/m<sup>2</sup>/ 3600 mg/m<sup>2</sup>, carboplatina 1 mg/m<sup>2</sup>/ 2000 mg/m<sup>2</sup>, Melfalano 180 mg/m<sup>2</sup>); Cirurgia; RT corpo total (12 Gy); TCEH</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>

QT- Quimioterapia; RT- Radioterapia; TCEH- Terapia com células estaminais hematopoiéticas; Gy- Gray

**Tabela 5 - Características dos estudos incluídos e anomalias dentárias analisadas**

Autor, ano de publicação e País	Anomalias dentárias analisadas
Quispe, R.A., <i>et al.</i> 2019 Brasil	Dentes supranumerários; Raízes supranumerárias; Fusão; Concrecência; Geminação; Macrodonia; Taurodonismo; Microdonia; Hipodonia; Dilaceração; Dente invaginado; Anomalias radiculares.
Krasuska-Sławińska, E. <i>et al.</i> 2016 Polónia	Defeitos de esmalte: Opacidades; Hipoplasia; Opacidade + Hipoplasia; Reabsorção radicular; Raiz em forma de V; Taurodonismo; Mesiodente; Microdonia; Hipodonia; Agenesia; Dentinoma; Dente impactado.
Shum, M, <i>et al.</i> 2020 Nova Zelândia	Agenesia; Microdonia; Anomalias radiculares.
Kim, J., <i>et al.</i> 2022 Bangladesh	Agenesia; Microdonia; Malformação radicular.
Proc, P, <i>et al.</i> 2016 Polónia	Agenesia; Microdonia; Raízes encurtadas.
Talekar, A.L., <i>et al.</i> 2022 Índia	Hipodonia; Atraso no desenvolvimento dentário; Hipoplasia; Razão de coroa/ raiz afetadas; Oligodonia; Fusão; Displasia dentinária; Taurodonismo; Mesiodente; Raízes finas; Dilaceração; Exfoliação; Falsa anodontia.
Seremidi, K., <i>et al.</i> 2020 Grécia	Atraso na erupção; Agenesia; Microdonia; Raízes afiladas; Raízes fusionadas; Raízes cónicas; Desenvolvimento radicular interrompido; Raízes arredondadas; Taurodonismo; Comprometimento do desenvolvimento radicular.
Ko, Y., <i>et al.</i> 2013 Coreia	Erupção ectópica.
Rabassa-Blanco, J., <i>et al.</i> 2022 Espanha	Defeitos no desenvolvimento do esmalte; Taurodonismo; Microdonia; Agenesia; Raízes encurtadas.
Jodłowska, A, <i>et al.</i> 2022 Polónia	Agenesia; Microdonia; Alterações de esmalte; Redução no tamanho; Taurodonismo.
Kang, CM, <i>et al.</i> 2018 Coreia	Agenesia; Microdonia; Hipoplasia de esmalte moderada; Hipoplasia de esmalte severa; Raiz em forma de V; Raiz em forma de U; Desenvolvimento radicular interrompido; Taurodonismo.

Wilberg, P., <i>et al.</i> 2016 Noruega	Microdontia; Hipoplasia do esmalte; Hipodontia.
Jodłowska, A., <i>et al.</i> 2022 Polónia	Agenesia; Microdontia; Redução no tamanho; Taurodontismo; Anomalias radiculares; Opacidade; Hipoplasia; Profundidade das linhas de periquimata.
Ruyssinck, Laure, <i>et al.</i> 2019 Bélgica	Agenesia; Microdontia.
Nishimura, S. <i>et al.</i> 2013 Japão	Agenesia; Microdontia; Raízes encurtadas.
Çetiner, D., <i>et al.</i> 2019 Turquia	Descoloração do esmalte; Hipoplasia de esmalte; Malformação coroa/raiz; Dentes não erupcionados; Apexificação prematura; Agenesia; Microdontia.
Tanem, KE, <i>et al.</i> 2022 Noruega	Hipodontia; Microdontia; Hipoplasia de esmalte.
de Mattos, VD, <i>et al.</i> 2019 Brasil	Ausência de raízes; Raízes encurtadas; Raízes afiladas; Anodontia; Hipodontia; Microdontia; Redução da câmara pulpar; Erupção tardia; Anomalias de estruturas mineralizadas; Apexificação prematura.
Bica, C, <i>et al.</i> 2017 Roménia	Microdontia do primeiro pré-molar; Agenesia do segundo pré-molar; Hipoplasia do primeiro molar; Hipoplasia do incisivo; Hipoplasia do primeiro molar e do incisivo; Primeiro molar com raízes encurtadas; Anomalias na erupção.
Jodłowska, A., <i>et al.</i> 2021 Polónia	Agenesia; Microdontia; Redução no tamanho; Anomalias radiculares; Anomalias de esmalte; Taurodontismo; Outros.
Halperson, E., <i>et al.</i> 2022 Israel	Hipocalcificação ou hipoplasia; Microdontia; Alterações radiculares; Hipodontia.
Saha, A, <i>et al.</i> 2014 EUA	Microdontia; Hipodontia; Anomalias radiculares.
Immonen, E, <i>et al.</i> 2021 Finlândia	Formação radicular incompleta; Microdontia; Hipodontia.
Stolze, J, <i>et al.</i> 2021 Holanda	Agenesia; Microdontia; Hipomineralização; Taurodontismo; Raízes encurtadas; Retenção prolongada dos dentes decíduos; Dentes coniformes.
Atif, Mohammad, <i>et al.</i> 2022 India	Microdontia; Hipodontia; Dentes com anomalia de forma; Defeitos de desenvolvimento do esmalte.

Kilinc, G., <i>et al.</i> 2019 Turquia	Microdontia; Hipodontia; Malformação radicular; Defeitos de esmalte; Dentes supranumerários.
Nemeth, O., <i>et al.</i> 2013 Hungria	Agenesia; Macrodontia; Microdontia; Malformação radicular; Dentes não erupcionados.
Tanaka, M., <i>et al.</i> 2017 Japão	Hipodontia; Anomalias radiculares; Defeitos de esmalte/ hipoplasia; Microdontia; Fusão; Alteração na erupção dentária.
Guagnano, R., <i>et al.</i> 2022 Itália	Agenesia; Microdontia; Relação coroa/raiz afetada.
Owosho A. A., <i>et al.</i> 2016 EUA	Agenesia; Hipodontia; Malformação radicular; Agenesia radicular; Atrofia radicular; Hipoplasia.
Lindell R. B., <i>et al.</i> 2015 EUA	Sem dados disponíveis.
Elzembely M. M., <i>et al.</i> 2018 EUA	Anomalias no desenvolvimento (Hipoplasia dentária ou do esmalte; Comprometimento compatível com cirurgia oral).
Proc, P., <i>et al.</i> 2021 Polónia	Raízes encurtadas; Microdontia; Hipodontia.
Hobbie W.L., <i>et al.</i> 2021 EUA	Raízes encurtadas; Agenesia; Defeitos de esmalte; Alteração da cor.
Yoshimoto-Suzuki Y., <i>et al.</i> 2022 China	Agenesia e/ou Microdontia e/ou Alteração radicular.
Yeung, V., <i>et al.</i> 2023 Austrália	Raízes dentárias cónicas; Microdontia e/ou anomalias no desenvolvimento; Persistência da dentição primária; Agenesia; Falha na erupção dentária; Dentes ectópicos.
Cohen L. E., <i>et al.</i> 2014 EUA	Agenesia dos dentes permanentes; Anomalia de forma; Relação coroa/raiz afetada; Hipocalcificação.

**Tabela 6 - Características e resultados dos estudos incluídos**

Autor, ano de publicação e País	Resultados				
	Anomalias dentárias mais prevalentes	Associação a terapia anti-neoplásica (TA)	Associação ao tempo de duração	Associação ao gênero e idade	Grupo de dentes mais afetados
Quispe, R.A., <i>et al.</i> 2019 Brasil	Microdontia, hipodontia e anomalias radiculares. Sendo a anomalia radicular mais comum: proporção Coroa/Raiz <1 com o ápice em forma de "U"	A impactação dentária foi a única AD associada a terapia multimodal (QT + RT)	A duração do tratamento não demonstrou diferença estatística relevante.	A microdontia foi a única AD associada à idade de diagnóstico (crianças diagnosticadas antes dos 71 meses).	Segundos molares e segundos pré-molares foram os dentes mais afetados pela microdontia.
Krasuska-Sławińska, E. <i>et al.</i> 2016 Polónia	Defeitos de esmalte (opacidade e hipoplasia) e anomalias radiculares	Uma correlação positiva foi encontrada para a prevalência de defeitos de esmalte e o uso de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, ifosfamida, etoposido, cisplatina, metotrexato e carboplatina. Uma correlação positiva foi encontrada para casos de taurodontismo e o uso de vincristina. O número de dentes ausentes aumentou de forma proporcional ao aumento da concentração de doses das drogas vincristina, ciclofosfamida,	Uma correlação positiva foi encontrada para a prevalência de defeitos de esmalte, agenesia e microdontia, em relação a duração do tratamento	Uma correlação positiva foi encontrada para a prevalência de defeitos de esmalte e taurodontismo, em relação a idade de início da quimioterapia.	Pré-molares maxilares foram os dentes mais afetados pela agenesia.

		doxorubicina, Ifosfamida e etoposido. O número de dentes afetados pela microdontia aumentou proporcionalmente, ao aumento da concentração de doses das seguintes drogas; Vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, Ifosfamida, etoposido, cisplatina, 5-fluorouracilo.			
Shum, M, <i>et al.</i> 2020 Nova Zelândia	Agenesia e microdontia.	Crianças que receberam radioterapia na região de cabeça e pescoço, acima de 20Gy e crianças tratadas com doses equivalentes de ciclofosfamida acima de 8.000mg/m <sup>2</sup> , demonstraram maior associação a casos de agenesia	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.
Kim, J., <i>et al.</i> 2022 Bangladesh	Malformação radicular, microdontia e agenesia	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.	A prevalência de agenesia foi maior no grupo de crianças que iniciaram o tratamento com QT com menos de 2.5 anos de idade.	Segundos pré-molares superiores e inferiores, foram os dentes mais afetados pela agenesia. A microdontia foi mais prevalente nos primeiros e segundos pré-molares mandibulares. Anomalias radiculares foram mais prevalentes nos primeiros pré-

					molares maxilares e mandibulares.
Proc, P, <i>et al.</i> 2016 Polónia	Microdontia, agenesia e raízes encurtadas.	O estudo afirma existir maior prevalência de AD em crianças tratadas com TA, quando comparadas a crianças saudáveis	Sem dados disponíveis.	<p>Maior número de anomalias em crianças sobreviventes do sexo masculino.</p> <p>Não houve correlação positiva entre as anomalias dentárias e a idade do paciente no início do tratamento, durante ou final do tratamento.</p>	<p>Incisivos centrais, segundos pré-molares e segundos molares, foram os dentes mais afetados pela agenesia.</p> <p>Primeiros e segundos pré-molares, segundos e terceiros molares, foram os dentes mais afetados pela microdontia.</p> <p>Primeiros e segundos pré-molares e primeiros e segundos molares, foram os dentes mais afetados por alterações radiculares.</p>
Talekar, A.L., <i>et al.</i> 2022 India	Hipodontia e atraso no desenvolvimento dentário.	O estudo afirma existir maior prevalência de AD em crianças expostas a QT por longos períodos	Sem dados disponíveis.	<p>Maior prevalência de anomalias em crianças maiores de 10 anos, quando comparadas a crianças menores de 10 anos de idade.</p> <p>No entanto, não foram encontrados dados estatisticamente relevantes que relacionassem a prevalência de anomalias dentárias com idade ou género.</p>	Sem dados disponíveis.

<p>Seremidi, K., <i>et al.</i> 2020 Grécia</p>	<p>Anomalias radiculares, sendo desenvolvimento radicular anômalo a anomalia mais comum, seguida por raízes fusionadas, desenvolvimento radicular interrompido, microdontia e raízes finas e cónicas</p>	<p>O estudo afirma um aumento na incidência de anomalias radiculares com o uso de regimes terapêuticos combinados, RT na região de cabeça e pescoço, uso de antimetabólitos, esteroides e vincristina.</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>	<p>Desenvolvimento radicular interrompido, agenesia e microdontia foram mais prevalentes no sexo masculino. Desenvolvimento radicular anômalo e atraso na erupção foram mais prevalentes no sexo feminino. O diagnóstico de crianças jovens, foi mais associado a agenesias, enquanto o diagnóstico em crianças mais velhas foi associado a taurodontismo</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>
<p>Ko, Y., <i>et al.</i> 2013 Coreia</p>	<p>Erupção ectópica dos primeiros molares permanentes</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>	<p>Uma correlação positiva foi encontrada para a prevalência de erupção ectópica dos primeiros molares permanentes em crianças que foram tratadas com TA, em idades menores de 3 anos.</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>
<p>Rabassa-Blanco, J., <i>et al.</i> 2022 Espanha</p>	<p>Microdontia</p>	<p>Pacientes tratados com RT, QT e transplante de células tronco apresentam maior número de sequelas na dentição permanente. Pacientes que receberam RT e QT apresentam com mais frequência agenesia</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>	<p>Estudo afirma sobre maior risco de AD em pacientes que iniciam o tratamento antes dos 36 meses.</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>

		e alterações radiculares. Drogas alquilantes, como, ciclofosfamida, cisplatina, carboplatina, estão associadas a maior número de agenesia, microdontia e alterações radiculares. Além desses inibidores de topoisomerase e antibióticos citotóxicos, são associados a maior número de alterações radiculares e agenesia, respetivamente.			
Jodlowska, A, <i>et al.</i> 2022 Polónia	Agenesia, redução de tamanho, taurodontismo, anomalias radiculares e defeitos de esmalte	A frequência de AD não estava associada a uma droga específica.	A frequência de AD não estava associada com a duração do tratamento.	Sem dados disponíveis	Sem dados disponíveis.
Kang, CM, <i>et al.</i> 2018 Coreia	Microdontia, agenesia, raízes em forma de V e taurodontismo	O uso de $\geq 4$ classes de agentes quimioterápicos e o uso de cisplatina e carboplatina aumentam o risco para o desenvolvimento de AD.	Sem dados disponíveis.	A microdontia e a agenesia foram mais prevalentes em crianças $\leq 3$ anos. Anomalias radiculares foram mais prevalentes em crianças maiores de 3 anos.	Segundos pré-molares maxilares e mandibulares foram os dentes mais afetados pela agenesia. Segundos pré-molares maxilares e segundos molares maxilares, foram os dentes mais afetados pela microdontia.
Wilberg, P., <i>et al.</i> 2016 Noruega	Microdontia e hipoplasia	O único regime terapêutico que demonstrou associação positiva a AD foi o uso cumulativo de antraciclina	Sem dados disponíveis.	Crianças diagnosticadas antes dos 5 anos de idade apresentam maiores riscos de desenvolver AD.	Sem dados disponíveis.

		em doses maiores que 120mg/m2.			
Jodłowska, A, <i>et al.</i> 2022 Polónia	Agenesia, microdontia, redução de tamanho, taurodontismo e anomalias radiculares	A frequência de AD não estava associada a uma droga específica.	A frequência de AD não estava associada com a duração do tratamento.	O diagnóstico do cancro em idades entre 3 anos e 10 meses e 7 anos e 4 meses, não parece ser um período crítico para o desenvolvimento dentário.	Sem dados disponíveis.
Ruyssinck, Laure, <i>et al.</i> 2019 Bélgica	Alteração na proporção coroa/raiz, agenesia, microdontia	crianças tratadas acima dos 6 anos de idade apresentaram mais microdontia quando tratadas com bussulfano, do que quando tratadas com RT de corpo inteiro.	Sem dados disponíveis.	A agenesia foi mais prevalente em crianças tratadas antes dos 3 anos de idade. A microdontia foi mais prevalente em crianças tratadas antes dos 6 anos de idade.	Segundos pré-molares maxilares e mandibulares foram os dentes mais afetados pela agenesia. Segundos molares maxilares e primeiros pré-molares mandibulares, foram os dentes mais afetados pela microdontia.
Nishimura, S. <i>et al.</i> 2013 Japão	Raízes encurtadas, agenesia e microdontia	O estudo mostra que as AD foram mais frequentes em pacientes que foram tratados bussulfano, em comparação a crianças tratadas com ciclofosfamida, sugerindo que os agentes alquilantes influenciam o desenvolvimento dentário de formas diferentes.	O estudo não estabeleceu correlação entre a frequência de AD e a duração do tratamento.	Crianças tratadas antes dos 4 anos de idade apresentam maiores riscos de desenvolver agenesia e microdontia.	Segundos pré-molares e segundos molares, foram os dentes mais afetados pela agenesia e microdontia. Incisivos e primeiros molares, foram os dentes mais afetados por raízes encurtadas.
Çetiner, D., <i>et al.</i> 2019 Turquia	Hipoplasia, dentes impactados e malformações radiculares	O estudo reconhece que as AD são um efeito colateral da terapia	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.

		antineoplásica em crianças.			
Tanem, KE, <i>et al.</i> 2022 Noruega	Hipodontia, microdontia e hipoplasia	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.	Estudo afirma uma relação positiva entre crianças tratadas abaixo dos 5 anos de idade. e a prevalência de microdontia.	Sem dados disponíveis.
de Mattos, VD, <i>et al.</i> 2019 Brasil	Raízes encurtadas e anodontia parcial e total	O estudo afirma maior frequência de anomalias dentárias em crianças menores de 5 anos de idade tratadas com QT e/ou RT.	Sem dados disponíveis.	Estudo afirma uma relação positiva entre crianças diagnosticadas e tratadas entre 0 e 5 anos de idade, com maior frequência de AD.	Segundos molares superiores, seguidos dos caninos superiores do lado esquerdo foram os dentes mais afetados por AD.
Bica, C, <i>et al.</i> 2017 Roménia	O estudo refere maior prevalência nas alterações na erupção, em seguida hipoplasia, microdontia e agenesia.	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.	Maior prevalência de AD no grupo em crianças que foram diagnosticadas entre 1 e 6 anos de idade.	O grupo de primeiros molares e incisivos, foram os dentes mais afetados pela hipoplasia.
Jodłowska, A., <i>et al.</i> 2021 Polónia	Hipodontia, microdontia, redução no tamanho dentário e anomalias radiculares	O estudo mostra que o germe dentário parece ser suscetível ao efeito citotóxico durante todo o período inicial de desenvolvimento.	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.
Halperson, E., <i>et al.</i> 2022 Israel	O estudo refere maior prevalência nas anomalias radiculares, em seguida microdontia	O tratamento com QT + RT causa maiores danos ao desenvolvimento dentário, quanto comparado ao tratamento com QT, exclusivamente. O tratamento com RT na região de cabeça e pescoço apresentaram maior prevalência de AD,	Sem dados disponíveis.	Estudo afirma uma relação positiva entre tratadas antes dos 6 anos de idade, com uma maior frequência de AD. A microdontia foi mais prevalente no sexo feminino.	Sem dados disponíveis.

		quando comparado ao tratamento com QT ou RT de corpo inteiro, exclusivamente.			
Saha, A, <i>et al.</i> 2014 EUA	Microdontia, hipodontia e anomalias radiculares	O estudo reforça uma associação positiva da quimioterapia, com agentes alquilantes, na ocorrência de anomalias dentárias.	Sem dados disponíveis.	O estudo reforça a associação dos efeitos negativos da QT quando usada em pacientes menores de 6 anos de idade.	Sem dados disponíveis.
Immonen, E, <i>et al.</i> 2021 Finlândia	Microdontia	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.	Estudo afirma uma relação positiva entre crianças diagnosticadas abaixo dos 6 anos de idade e a prevalência de microdontia.	Sem dados disponíveis.
Stolze, J, <i>et al.</i> 2021 Holanda	Raízes encurtadas, agenesias e microdontia	Pacientes que receberam radiação total mostraram maior prevalência de microdontias e raízes encurtadas. Houve associação positiva dose dependente na ocorrência de anomalias dentarias ao tratamento quimioterápico com agentes alquilantes.	Sem dados disponíveis.	Crianças menores de três anos de idade, também mostraram um maior risco de desenvolvimento de anomalias dentarias, quando comparado a crianças diagnosticadas acima dos 5 anos de idade.	O grupo de segundos pré-molares, foram mais afetados por agenesia, enquanto os primeiros pré-molares foram mais afetados por microdontia. Todos os grupos de dentes foram afetados por alterações radiculares.
Atif, M., <i>et al.</i> 2022 India	Anomalias de forma, microdontia e defeitos de esmalte	O estudo afirma maior prevalência de AD em crianças sobreviventes do cancro. Houve associação positiva de hipoplasia e o tratamento com RT de corpo inteiro.	Sem dados disponíveis.	A microdontia apresentou-se com maior prevalência no grupo de crianças que foram tratadas com TA antes dos 4 anos de idade. A hipoplasia teve maior associação a RT de	O grupo de segundos pré-molares inferiores e segundos molares superiores e inferiores, foram mais afetados por microdontia.

				<p>corpo inteiro aos 4 anos de idade.</p> <p>As anomalias de forma e defeitos de esmalte foram mais prevalentes em crianças tratadas entre os 4 e 5 anos de idade.</p>	
<p>Kilinc, G, <i>et al.</i> 2019 Turquia</p>	<p>Microdontia, hipodontia e alterações radiculares.</p>	<p>O estudo afirma não haver diferença significativa na incidência de AD em pacientes tratados com QT ou QT+RT, exceto para o caso de alterações radiculares. Essas foram mais observadas nos pacientes que receberam um tratamento combinado de QT e RT, quando comparados aqueles que receberam apenas QT. Os casos de alterações radiculares foram identificados em maior número, quando observado um aumento na dose de radiação <math>\geq</math> 20Gy.</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>	<p>A microdontia e a hipodontia foram encontradas em maior número em crianças menores de 5 anos de idade.</p>	<p>Incisivos laterais, primeiros e segundo pré-molares e segundos molares, foram os dentes mais afetados pela microdontia. Segundos pré-molares e segundos molares, foram os dentes mais afetados pela hipodontia. Primeiros e segundos pré-molares, e primeiros e segundos molares, foram os dentes mais afetados pelas anomalias radiculares.</p>
<p>Nemeth, O, <i>et al.</i> 2013 Hungria</p>	<p>+Anomalias radiculares e agenesia.</p>	<p>O estudo sugere que crianças sobreviventes do cancro tem alto risco para alterações a nível dentário.</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>

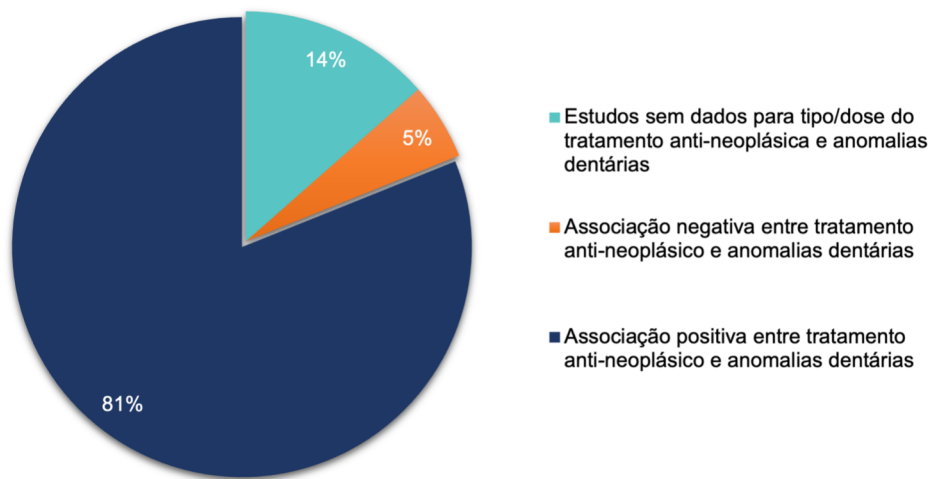
<p>Tanaka, M., <i>et al.</i> 2017 Japão</p>	<p>Microdontia, hipodontia, alterações radiculares, defeitos de esmalte/hipoplasia.</p>	<p>O estudo afirma não haver significativa diferença nos fatores de risco para desenvolvimento de AD, exceto anomalias radiculares. Para essas anomalias, o tratamento com transplante de células tronco estaminais foi identificado como fator de risco.</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>	<p>Pacientes tratados ainda jovens apresentam maior risco de desenvolver hipodontia (entre 0.0 e 4.8 anos) ou microdontia (entre 0.2 e 9.8 anos). Pacientes tratados quando mais velhos, apresentam maior risco de desenvolver anomalias radiculares (entre 2.6 e 12.6 anos).</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>
<p>Guagnano, R., <i>et al.</i> 2022 Itália</p>	<p>Alteração no desenvolvimento radicular e na razão coroa/raiz, microdontia e defeitos de esmalte</p>	<p>O estudo afirma maior prevalência de anomalias radiculares com o uso de QT, em regimes exclusivo ou combinado com RT e tratamentos com transplante, devido ao tratamento antineoplásico condicionante mais agressivo.</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>	<p>Agenesias foram encontradas em maior número em pacientes do sexo feminino. A gravidade e extensão das AD estão relacionadas com a idade no início do tratamento: quanto mais jovem, maior o risco de AD.</p>	<p>Primeiros e segundo pré-molares e segundos molares, foram os dentes mais afetados pela microdontia. O grupo de segundos pré-molares e segundos molares, foram mais afetados por agenesia,</p>
<p>Owosho A. A., <i>et al.</i> 2016 EUA</p>	<p>Agenesia/arofia radicular, agenesia/hipodontia, malformação do esmalte (hipoplasia)</p>	<p>O estudo mostra que as AD foram mais frequentes em pacientes que receberam doses de radiação maiores do que 10 Gy, na mandíbula e de pelo menos 25 Gy na maxila e terço médio da face.</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>	<p>Crianças menores de sete anos de idade, mostraram um maior risco de desenvolvimento de anomalias dentárias.</p>	<p>Sem dados disponíveis.</p>

Lindell R. B., <i>et al.</i> 2015 EUA	Sem dados disponíveis. (As AD não foram especificadas)	O estudo reconhece um maior risco de efeitos adversos em sobreviventes de cancro pediátrico.	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.
Elzembely M. M., <i>et al.</i> 2018 EUA	Sem dados disponíveis. (As AD não foram especificadas)	O estudo afirma relação entre AD com a exposição a RT e/ou QT.	Sem dados disponíveis.	AD foram mais frequentes grupo de crianças tratadas com altas doses de QT + TCEH antes dos 2 anos de idade, quando comparado ao grupo de crianças tratadas entre 2-5 anos de idade e crianças tratadas após os 5 anos de idade.	Sem dados disponíveis.
Proc, P., <i>et al.</i> 2021 Polónia	Microdontia, hipodontia, raízes encurtadas	O estudo afirma que, embora a agenesia dentária seja tipicamente causada por mutações genéticas, essa pode ser influenciada pela terapia anti-neoplásica. Além disso, o estudo afirma que agentes anti-neoplásicos, especialmente a ciclofosfamida, podem ser responsáveis pelo fechamento prematuro dos ápices dentários.	Sem dados disponíveis.	Pacientes tratados ainda jovens apresentam maior risco de desenvolver hipodontia ou oligodontia. Pacientes tratados quando mais velhos, tem maior risco de apresentar raízes encurtadas.	Sem dados disponíveis.

Hobbie W.L., <i>et al.</i> 2021 EUA	Raízes encurtadas, agenesia, defeitos de esmalte, alteração de cor	O estudo estabelece uma relação entre a ocorrência de AD como resultado da exposição à RT e QT, especialmente com agentes alquilantes.	Sem dados disponíveis.	O estudo afirma uma associação das AD e o tratamento com QT e RT em pacientes jovens.	Sem dados disponíveis.
Yoshimoto-Suzuki Y., <i>et al.</i> 2022 China	Hipodontia, microdontia e anomalias radiculares	O estudo relata maior incidência e severidade de problemas crônicos de saúde, com fatores clínicos específicos como, RT, derivados da platina e TCEH.	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.
Yeung, V., <i>et al.</i> 2023 Austrália	Raízes encurtadas e cónicas/afuniladas, microdontia e/ou alteração no desenvolvimento dentário	O estudo afirma que pacientes tratados com QT em combinação com outra modalidade de tratamento, apresentam maior número de AD. Houve associação positiva dose dependente na ocorrência de anomalias dentárias ao tratamento quimioterápico com agentes alquilantes.	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.	Sem dados disponíveis.
Cohen L. E., <i>et al.</i> 2014 EUA	Deficiências no desenvolvimento radicular e dentário.	O estudo sugere uma tendência entre as deficiências no desenvolvimento radicular e dentário e o tratamento com agentes alquilantes, associado ou não a RT.	Sem dados disponíveis.	Relação positiva entre crianças tratadas em idades precoces e anomalias dentárias. Não foram encontrados dados que relacionassem as AD com o género.	Sem dados disponíveis.

Os gráficos seguintes foram incluídos com o objetivo de resumir os resultados obtidos e descritos nas tabelas (**Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6**). Eles apresentam informações sobre a associação entre o tratamento anti-neoplásico e anomalias dentárias (**Gráfico 1**), a associação entre a duração do tratamento e anomalias dentárias (**Gráfico 2**), a associação entre género e anomalias dentárias (**Gráfico 3**), a associação entre idade e anomalias dentárias (**Gráfico 4**) e as anomalias dentárias mais prevalentes (**Gráfico 5**).

### Associação entre o tratamento anti-neoplásico e anomalias dentárias



**Gráfico 1** Associação entre o tratamento anti-neoplásico e anomalias dentárias

### Associação entre duração do tratamento e anomalias dentárias

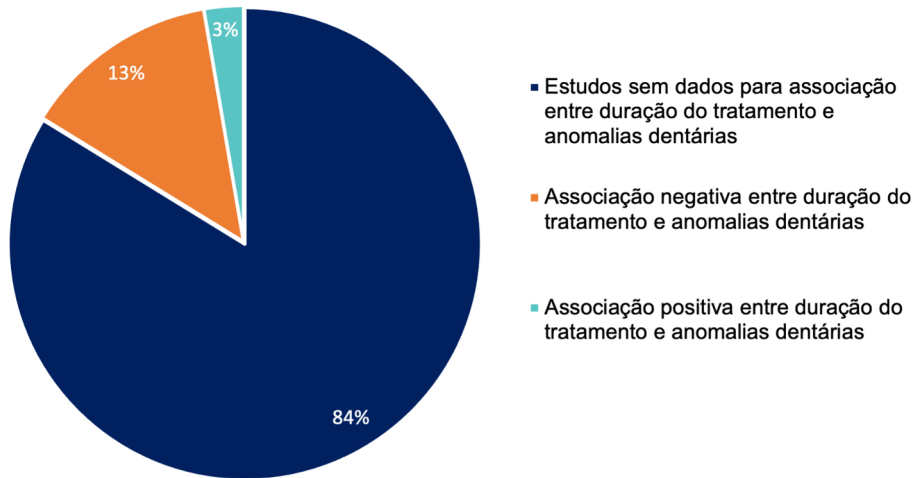


Gráfico 2 Associação entre a duração do tratamento e anomalias dentárias

### Associação entre gênero e anomalias dentárias

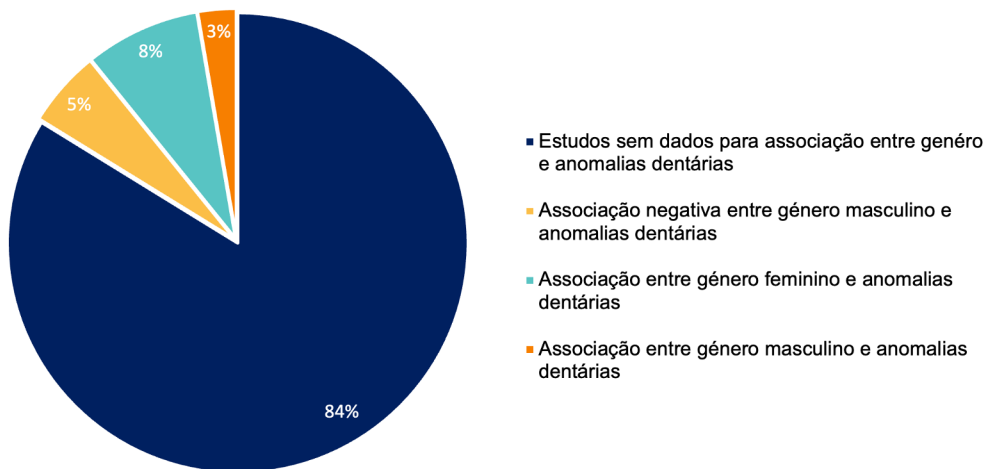


Gráfico 3 Associação entre gênero e anomalias dentárias

### Associação entre idade precoce e anomalias dentárias

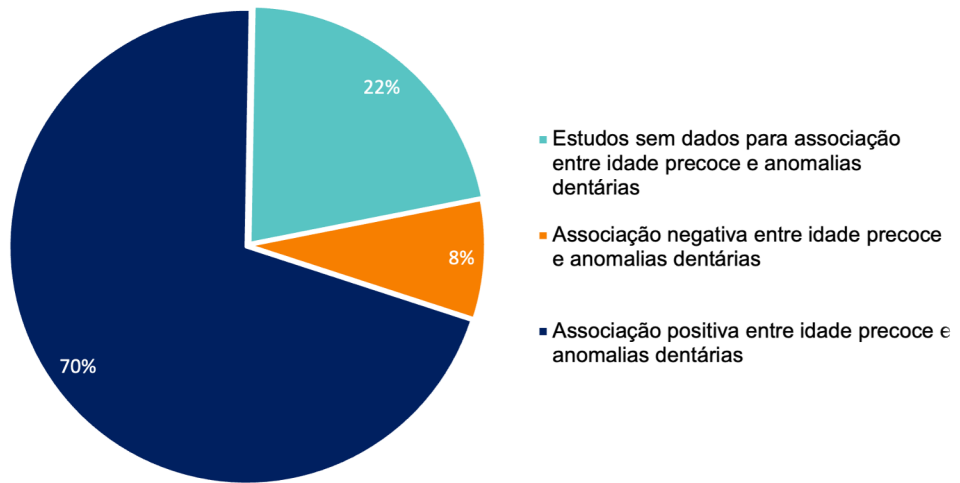


Gráfico 4 Associação entre idade precoce e anomalias dentárias

### Anomalias dentárias mais prevalentes

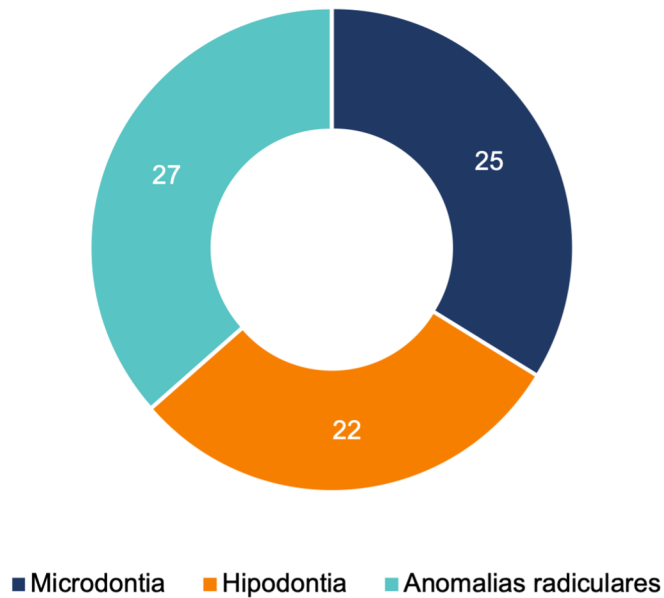


Gráfico 5 Anomalias dentárias mais prevalentes

**Tabela 7 - Newcastle-Ottawa quality assessment Scale case-control studies**

Study ID	Selection	Comparability	Exposure	Total Score Risk: ≤6 = high 7-8= moderate ≥9= low
Quispe, R.A., <i>et al.</i> 2019 Brasil	****	**	**	8/9
Kilinc, G., <i>et al.</i> 2019 Turquia	****	**	**	8/9
Lindell R. B., <i>et al.</i> 2015 EUA	**	**	***	7/9

**Tabela 8 - Newcastle-Ottawa quality assessment Scale cohort studies**

<b>Study ID</b>	<b>Selection</b>	<b>Comparability</b>	<b>Outcome</b>	<b>Total Score</b> Risk: ≤6 = high 7-8= moderate ≥9= low
Kim, J., <i>et al.</i> 2022 Coreia	***	**		<b>5/9</b>
Talekar, A.L., <i>et al.</i> 2022 India	***	**		<b>5/9</b>
Seremidi, K., <i>et al.</i> 2020 Grécia	**	**	**	<b>6/9</b>
Rabassa-Blanco, J., <i>et al.</i> 2022 Espanha	**	**	***	<b>7/9</b>
Jodłowska, A., <i>et al.</i> 2022 Polónia	**	**	**	<b>6/9</b>
Kang, CM., <i>et al.</i> 2018 Coreia	***	**	***	<b>8/9</b>
Jodłowska, A., <i>et al.</i> 2022 Polónia	**	**	**	<b>6/9</b>

Ruyssinck, L., <i>et al.</i> 2019 Bélgica	***	*	*	<b>5/9</b>
Nishimura, S., <i>et al.</i> 2013 Japão	***	*	*	<b>5/9</b>
Bica, C., <i>et al.</i> 2017 Roménia	***	**	*	<b>6/9</b>
Jodlowska, A., <i>et al.</i> 2021 Polónia	**	**	**	<b>6/9</b>
Saha, A., <i>et al.</i> 2014 EUA	*	*	*	<b>3/9</b>
Immonen, E., <i>et al.</i> 2021 Finlândia	***	*	*	<b>5/9</b>
Tanaka, M., <i>et al.</i> 2017 Japão	**	**	**	<b>6/9</b>
Owosho A. A., <i>et al.</i> 2016 EUA	**	**	**	<b>6/9</b>

Lindell R. B., <i>et al.</i> 2015 EUA	**	**	*	<b>5/9</b>
Elzembely M. M., <i>et al.</i> 2018 EUA	**	**	***	<b>7/9</b>
Hobbie W.L., <i>et al.</i> 2021 EUA	***	**	**	<b>7/9</b>
Yoshimoto-Suzuki Y., <i>et al.</i> 2022 China	***	**	***	<b>8/9</b>
Yeung, V., <i>et al.</i> , 2023 Austrália	***	**	***	<b>8/9</b>
Cohen L. E., <i>et al.</i> 2014 EUA	**	**	*	<b>6/9</b>

**Tabela 9 - Newcastle-Ottawa quality assessment Scale adapted for cross-sectional studies**

<b>Study ID</b>	<b>Selection</b>	<b>Comparability</b>	<b>Outcome</b>	<b>Total Score</b> Risk: ≤3 = high 4-5= moderate 6≥= low
Krasuska-Sławińska, E., <i>et al.</i> 2016 Polónia	**	**	*	<b>4/7</b>
Shum, M., <i>et al.</i> 2020 Nova Zelândia	**	*	*	<b>4/7</b>
Wilberg, P., <i>et al.</i> 2016 Noruega	**	**	*	<b>5/9</b>
Tanem, KE., <i>et al.</i> 2022 Noruega	**	**	*	<b>5/7</b>
de Mattos, VD., <i>et al.</i> 2019 Brasil	**	**	*	<b>5/7</b>
Halperson, E., <i>et al.</i> 2022 Israel	*	**	*	<b>4/7</b>
Stolze, J., <i>et al.</i> 2021 Holanda	**	**	*	<b>5/7</b>

Atif, M., <i>et al.</i> 2022 India	**	*	*	<b>4/7</b>
Proc, P., <i>et al.</i> 2016 Polónia	**	**	*	<b>5/7</b>
Ko, Y., <i>et al.</i> 2013 Coreia	**	*	*	<b>4/7</b>
Çetiner, D., <i>et al.</i> 2019 Turquia	**	**	*	<b>5/7</b>
Nemeth, O., <i>et al.</i> 2013 Hungria	**	**	*	<b>5/7</b>
Guagnano, R., <i>et al.</i> 2022 Itália	*	**	*	<b>4/7</b>
Proc, P., <i>et al.</i> 2021 Polónia	**	**	*	<b>5/7</b>

Relativamente à análise realizada para avaliar o risco de viés nos estudos, utilizando a ferramenta *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*, pode-se concluir que para os estudos de caso controlo, os três artigos foram classificados com risco de viés moderado. Para os estudos transversais, seis artigos foram classificados com risco de viés moderado e 15 com risco de viés alto. Enquanto para os 14 estudos observacionais transversais, todos foram classificados com um moderado risco de viés. É de referir que quanto menor for o risco de viés, melhor é a qualidade do artigo.

## **5. Discussão**



O aumento na taxa de cura do paciente pediátrico oncológico possibilita uma maior expectativa de vida, no entanto esta não é desprovida de complicações decorrentes do tratamento recebido. Estes pacientes desenvolvem com frequência anomalias dentárias secundárias à quimioterapia ou radioterapia, podendo ter um impacto significativo no seu bem-estar e qualidade de vida. A criança diagnosticada com cancro deve ser acompanhada por uma equipa multidisciplinar, onde o médico dentista deve estar capacitado para identificar as alterações orais e dentárias mais comuns, e que estão geralmente associadas à idade do paciente e à terapia anti-neoplásica. O médico dentista é importante não só na identificação, mas também no planeamento de regimes preventivos e terapêuticos, de forma a minimizar as complicações dentárias e melhorar a qualidade de vida do paciente oncológico.

### **5.1. Prevalência e tipo de anomalias dentárias**

As anomalias dentárias são mais prevalentes em crianças sobreviventes do cancro, quando comparadas ao grupo de crianças saudáveis. (30 – 32, 34 – 36, 38 – 42, 44, 46 – 48, 50 – 53, 55 – 63) Diversas anomalias foram analisadas pelos estudos incluídos nesta revisão sistemática, variando entre defeitos de esmalte, anomalias de forma, anomalias radiculares e agenesias. Essas alterações são apresentadas como efeitos secundários da terapia anti-neoplásica e causam complicações estéticas e funcionais. (36)

De acordo com os resultados obtidos nesta análise, as AD mais prevalentes foram a microdontia, hipoplasia/agenesia e anomalias radiculares.

A microdontia foi explicada por Atif, M., *et al.*, (51) como sendo resultado do efeito do tratamento anti-neoplásico durante os períodos de proliferação e morfodiferenciação da odontogénese.

De acordo com Bica, C., *et al.*, (45) a hipoplasia é resultado do dano aos ameloblastos durante o processo de odontogénese, esses danos podem ser identificados como alterações na proliferação dos ameloblastos, alterações na função secretora, na permeabilidade da membrana celular e troca de cálcio através da mesma.

## 5.2. Associação entre radioterapia e as anomalias dentárias

Terapias anti-neoplásicas como radioterapia e quimioterapia, podem causar danos irreversíveis a células com alta taxa de divisão celular, <sup>(14, 16, 18, 51)</sup> podendo levar à destruição de osteoblastos, odontoblastos, ameloblastos e cementoblastos. <sup>(51)</sup>

A gravidade das anomalias depende, entre outras coisas, da dose e frequência do tratamento aplicado e o estágio de desenvolvimento dentário. As lesões nos ameloblastos durante a fase de deposição da matriz de esmalte, resulta em defeitos de esmalte. Entretanto, as lesões causadas aos odontoblastos podem causar anomalias ou interrupção, na formação da dentina, gerando dentes com anomalias de forma. <sup>(51)</sup>

A correlação positiva entre crianças tratadas com terapias antineoplásicas e a prevalência de as anomalias dentárias, é demonstrada por uma vasta literatura. <sup>(30 – 32, 34 – 36, 38 – 42, 44, 46 – 48, 50 – 53, 55 – 63)</sup>

Sendo a maioria das crianças submetidas a variados tipos de regimes terapêuticos, torna-se mais difícil a atribuição das alterações dentárias a um agente ou terapia específica. <sup>(16, 17, 22, 31, 32, 37)</sup>

Como descrito por Goho C., *et al.*, <sup>(16)</sup> até mesmo pequenas doses de radiação (4 Gy), são capazes de afetar células responsáveis pelo desenvolvimento dentário, e afetá-lo, por consequência. Contudo, Goho C., *et al.*, <sup>(16)</sup> e Kaste SC. *et al.*, <sup>(17)</sup> observaram que a dosagem de 10 Gy e 30 Gy podem causar danos permanentes a ameloblastos maduros e impedir o desenvolvimento dentário, respetivamente.

Shum, M., *et al.*, <sup>(32)</sup> observou que crianças que receberam radioterapia na região de cabeça e pescoço, acima de 20 Gy demonstraram maior associação a casos de agenesia, enquanto no estudo de Kilinc, G., *et al.*, <sup>(52)</sup> os casos de alterações radiculares foram identificados em maior número, quando a dose de radiação era superior a 20 Gy, na terapia de cabeça e pescoço.

No estudo desenvolvido por Seremidi K, *et al.*, <sup>(36)</sup> e Kang CM., *et al.*, <sup>(39)</sup> foi possível observar uma correlação entre um maior número de anomalias dentárias, em crianças menores de 3 anos de idade e doses superiores a 40 Gy.

### 5.3. Associação entre quimioterapia e as anomalias dentárias

Os agentes quimioterápicos têm a sua ação direcionada a células que se dividem rapidamente. Os tecidos epiteliais e mesenquimais apresentam alta atividade mitótica durante a odontogênese, conseqüentemente, apresentam maior suscetibilidade a distúrbios no ciclo celular e apoptose. (25, 46)

Goho C., *et al.*, (16) descreveu no seu estudo, a influência dos agentes quimioterápicos nos ameloblastos e odontoblastos. Esclareceu o mecanismo de ação de agentes alquilantes como, a ciclofosfamida, Ifosfamida, carboplatina, cisplatina e bulssulfano, e antibióticos anti-tumorais, como doxorrubicina e actinomicina, sendo um grupo de agentes que interferem com a proliferação celular, através de ligações ao ADN.

Entretanto, os fármacos do grupo dos alcalóides da vinca, como a vimblastina e a vincristina, ligam-se à tubulina impedindo a formação dos microtúbulos, interrompendo a divisão celular. A interferência dessas drogas, a estrutura dos microtúbulos, impedem a correta deposição da matriz dentinária pelos odontoblastos, além de interromper o mecanismo de transporte de cálcio, pelos ameloblastos, resultando em defeitos de esmalte. (16)

Os danos gerados pela quimioterapia, são localizados devido a uma meia vida curta dos agentes citotóxicos utilizados. (16, 20, 46, 51) Uma vez concluído o ciclo de QT, o desenvolvimento dentário geralmente continua. (46) Contudo, uma exposição frequente a altas doses desses agentes, pode resultar em danos graves. (16, 20, 51)

Analisando os efeitos da quimioterapia, Shum, M., *et al.*, (32) observou que crianças tratadas com doses equivalentes de ciclofosfamida (agente alquilante) acima de 8.000mg/m<sup>2</sup>, demonstraram maior associação a casos de agenesia, enquanto no estudo de Wilberg, P., *et al.*, (40) o único regime terapêutico que demonstrou associação positiva a AD foi o uso cumulativo de antraciclina (antibióticos anti-tumorais) em doses maiores que 120mg/m<sup>2</sup>.

Ruyssinck, L., *et al.*, (24) e Nishimura, S., *et al.*, (41) observaram uma maior frequência de AD associada ao uso de bussulfano (agente alquilante), Ruyssinck, L., *et al.*, (24) destaca a microdontia como a mais prevalente.

Uma correlação positiva foi observada para o uso de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, lfosfamida, etoposido, cisplatina, metotrexato e carboplatina e a prevalência de defeitos de esmalte. O taurodontismo, foi associado ao uso da vincristina (alcaloide da vinca).<sup>(31)</sup>

Diversos estudos identificaram um aumento no risco no desenvolvimento de AD, relacionado ao uso de agentes alquilantes,<sup>(38, 41, 48, 50, 60, 62, 63)</sup> reforçando uma relação dose dependente com esses fármacos.<sup>(50, 62)</sup>

Rabassa-Blanco, J., *et al.*,<sup>(38)</sup> em sua análise, identifica uma associação de drogas alquilantes, como, ciclofosfamida, cisplatina, carboplatina, e o maior número de agenesia, microdontia e alterações radiculares.

Um aumento no caso de agenesias foi observado, com o aumento na concentração de doses das drogas vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, lfosfamida e etoposido. O mesmo aumento foi observado no número de dentes afetados pela microdontia e o aumento da concentração de doses de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, lfosfamida, etoposido, cisplatina, 5-fluorouracilo.<sup>(31)</sup>

#### **5.4. Associação entre idade e gênero e as anomalias dentárias**

Diversos estudos demonstram a correlação entre a prevalência de anomalias dentárias e a idade que a criança inicia a terapia antineoplásica,<sup>(1, 7, 24, 30, 31, 33, 36 - 41, 43 - 45, 47- 52, 54 - 56, 58 - 60, 63)</sup> sendo encontradas com maior frequência em pacientes com idade inferior aos 6 anos de idade.<sup>(7, 24, 30, 33, 37 - 41, 43 - 45, 47- 52, 54, 58)</sup>

O desenvolvimento dos dentes permanentes tem início durante o primeiro ano de vida da criança. Os primeiros molares iniciam sua calcificação por volta do nascimento, os incisivos e caninos permanentes durante o primeiro ano de vida, e os pré-molares e segundos molares permanentes durante o segundo e terceiro anos de vida.<sup>(12, 39)</sup> Sendo o processo de formação dentária continuado até a completa formação das raízes dos terceiros molares, aproximadamente aos 20 anos de idade.<sup>(11, 12)</sup> Durante o processo de desenvolvimento, os dentes estão vulneráveis a alterações desencadeadas por fatores ambientais, como a

terapia anti-neoplásica, e podem sofrer alterações em qualquer fase anterior a sua completa maturação. <sup>(39)</sup>

Como descrito por Rabassa-Blanco J., *et al.*, <sup>(38)</sup> e Kang, CM., *et al.*, <sup>(39)</sup> entre os 3 e os 5 anos de idade, o desenvolvimento dentário atinge seu pico, coincidindo com a formação da raiz, em dentes com desenvolvimento precoce e a formação da coroa, em dentes com desenvolvimento tardio, sendo assim, os pacientes tratados em idades inferiores a 5 anos, apresentam maior risco para o desenvolvimento de anomalias, a nível de coroa e raiz.

A associação de anomalias dentárias e o género do paciente pediátrico ainda não está bem estabelecida. Seremidi K, *et al.*, <sup>(36)</sup> Halperson, E., *et al.* <sup>(47)</sup> e Guagnano, R., *et al.*, <sup>(55)</sup> descrevem uma maior associação de anomalias dentárias em crianças do género feminino, enquanto Proc, P., *et al.*, <sup>(34)</sup> descreve uma maior associação de AD em crianças do género masculino. Não há um consenso entre os autores no que diz respeito à associação entre anomalias dentárias e género. Uma maior investigação deve ser realizada no sentido de explorar a influência do género na frequência de anomalias dentárias como um efeito secundário da terapia anti-neoplásica.

## **5.5. Reflexão crítica**

Nesta Revisão sistemática, foram utilizadas três bases de dados e seguiu-se a metodologia PRISMA. No entanto, é importante reconhecer que não está isenta de limitações, tais como o viés na seleção dos artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão. De facto, mesmo com uma metodologia rigorosa, existe a possibilidade de eliminação de artigos relevantes devido a utilização de filtros de linguagem, limitações temporais e restrições quanto ao tipo de estudo.

O nosso estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados obtidos, podendo introduzir um maior risco de viés nos resultados.

Para além da terapia anti-neoplásica, o desenvolvimento dentário pode ser influenciado por diversos fatores genéticos e ambientais. Assim, fatores de confusão podem estar presentes devido à falta de dados sobre as condições crónicas de saúde e o histórico familiar dos pacientes em relação ao risco de anomalias dentárias de origem genética. Nenhum estudo mencionou a análise

da existência de anomalias nos familiares diretos e, no caso particular de existirem gémeos, essa informação também não foi abordada. É igualmente importante destacar a falta de informações sobre a duração do tratamento anti-neoplásico, os agentes quimioterápicos utilizados, assim como as doses utilizadas nas terapias a base de quimioterapia e/ou radioterapia.

A utilização de terapia combinada, como parte do protocolo de tratamento, torna desafiante identificar de forma específica as anomalias dentárias causadas pelos agentes quimioterápicos ou pelos efeitos da radiação. Portanto, a avaliação e o diagnóstico das alterações dentárias tornam-se mais complexos devido à influência combinada desses tratamentos.

## **6. Conclusão**



O aumento na taxa de cura dos pacientes pediátricos oncológicos promove uma maior expectativa de vida. No entanto, é frequente o desenvolvimento de anomalias dentárias secundária ao tratamento anti-neoplásico nesses pacientes, o que pode ter um impacto significativo em seu bem-estar e qualidade de vida.

Durante o processo de desenvolvimento, os dentes encontram-se vulneráveis e sujeitos a alterações em qualquer fase anterior à sua total maturação. O diagnóstico e o início precoce da terapia anti-neoplásica em idades jovens são fatores de risco de grande importância para o surgimento de anomalias dentárias. Dependendo do estágio de desenvolvimento, os pacientes podem apresentar agenesias como consequência de uma interrupção completa no desenvolvimento dentário, bem como microdontia e defeitos de esmalte durante a formação da coroa. Já em idades mais avançadas, as anomalias mais comuns ocorrem no desenvolvimento radicular. É crucial destacar que a presença de anomalias dentárias não está restrita apenas ao tratamento anti-neoplásico, mas também pode ser influenciada por condições pré-existentes e fatores individuais.

As doses de radioterapia associadas a anomalias dentárias podem variar dependendo de vários fatores, como o tipo de cancro, a localização do tumor, a idade do paciente e o protocolo de tratamento utilizado. Geralmente, quanto maior a dose de radiação e maior a área abrangida pela radioterapia na região da cabeça e pescoço, maior é o risco de desenvolvimento de anomalias dentárias.

O uso de fármacos citotóxicos, como agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, carboplatina, cisplatina e bulssulfano), alcalóides da vinca (vincristina), fármacos antimetabolitos (5-fluorouracilo), antibióticos anti tumorais (doxorubicina e actinomicina) está associado a um maior número de anomalias dentárias como agenesia, microdontia e alterações radiculares.

A duração do tratamento anti-neoplásico também pode influenciar a ocorrência de anomalias dentárias. Quanto maior a exposição aos agentes quimioterápicos e à radiação, maior é o risco de desenvolver essas anomalias. Pacientes que passam por tratamentos prolongados ou múltiplos ciclos de tratamento estão mais suscetíveis a essas complicações. A relação entre as anomalias dentárias e o gênero ainda não é completamente esclarecida.

Enquanto o tratamento anti-neoplásico for pouco seletivo, incidindo em todos os tipos celulares em divisão celular, a redução nas AD está na dependente dos avanços terapêuticos no controlo do cancro. Não obstante, é necessário informar os pais e crianças/jovens dos riscos associados ao tratamento e necessidade de acompanhamento pelo médico dentista em contexto multidisciplinar. Muitas destas AD implicam tratamentos regulares. Para que o paciente mantenha a sua qualidade de vida, enquanto sobrevivente do cancro, necessita de apoio clínico especializado.

## **7. Referências**



- 1 Ribeiro IAL, Valença AMG, Bonan PRF. *Odontologia na Oncologia Pediátrica*. João Pessoa: Ideia; 2016.
- 2 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9. PMID: 10647931.
- 3 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
- 4 Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022 Jan;12(1):31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. PMID: 35022204.
- 5 World Health Organization. (2021). *CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347370>
- 6 ECIS - European Cancer Information System From <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, accessed on 25/01/2023 © European Union, 2023.
- 7 Jodłowska A, Postek-Stefańska L. Duration and dose of chemotherapy and dental development. *Dent Med Probl*. 2022 Jan-Mar;59(1):45-58. doi: 10.17219/dmp/138914. PMID: 35359034
- 8 [https://ron.min-saude.pt/pt/noticias/noticias/folha-informativa-pediatria-ron\\_ropp-2010-2019/](https://ron.min-saude.pt/pt/noticias/noticias/folha-informativa-pediatria-ron_ropp-2010-2019/), accessed on 01/02/2023.
- 9 Bastos VC, Gomez RS, Gomes CC. Revisiting the human dental follicle: From tooth development to its association with unerupted or impacted teeth and pathological changes. *Dev Dyn*. 2022 Mar;251(3):408-423. doi: 10.1002/dvdy.406. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34324745.
- 10 Harris EF. Odontogenesis. In: *A Companion to Dental Anthropology* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. 142–58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118845486.ch11>
- 11 Welbury R, Duggal MS, Hosey MT. *Paediatric dentistry*. Oxford: Oxford University Press; 2012.
- 12 AlQahtani SJ, Hector MP, Liversidge HM. Brief communication: The London atlas of human tooth development and eruption. *Am J Phys Anthropol*. 2010 Jul;142(3):481-90. doi: 10.1002/ajpa.21258. PMID: 20310064.
- 13 Masatoshi Takeichi, Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis, *Current Opinion in Cell Biology*, Volume 5, Issue 5, 1993, Pages 806-811, ISSN 0955-0674, [https://doi.org/10.1016/0955-0674\(93\)90029-P](https://doi.org/10.1016/0955-0674(93)90029-P).

- 14 Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, Ness KK. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):407-16. doi: 10.1002/pbc.24842. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24424790; PMCID: PMC4281834.
- 15 Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*. 2012;9(3):193-9. doi: 10.7150/ijms.3635. Epub 2012 Feb 27. PMID: 22408567; PMCID: PMC3298009.
- 16 Goho C. Chemoradiation therapy: effect on dental development. *Pediatr Dent*. 1993 Jan-Feb;15(1):6-12. PMID: 8233995.
- 17 Kaste SC, Hopkins KP, Jenkins JJ 3rd. Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Jun;162(6):1407-11. doi: 10.2214/ajr.162.6.8192008. PMID: 8192008.
- 18 Carlson PA. Antineoplastic agents. *Crit Care Nurs Q*. 1996 Feb;18(4):1-15. doi: 10.1097/00002727-199602000-00002. PMID: 8689448.
- 19 Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm--general principles. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007 Feb;4(2):86-100. doi: 10.1038/ncponc0714. PMID: 17259930.
- 20 <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>, accessed on 01/12/2022.
- 21 Bayat Mokhtari R, Homayouni TS, Baluch N, Morgatskaya E, Kumar S, Das B, Yeger H. Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget*. 2017 Jun 6;8(23):38022-38043. doi: 10.18632/oncotarget.16723. PMID: 28410237; PMCID: PMC5514969.
- 22 Jodłowska A, Postek-Stefańska L. Systemic Anticancer Therapy Details and Dental Adverse Effects in Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 6;19(11):6936. doi: 10.3390/ijerph19116936. PMID: 35682521; PMCID: PMC9180850.
- 23 Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica. (2023). *PIPOP*. Obtido em 16 de janeiro de 2023, de [www.pipop.info](http://www.pipop.info). <https://www.pipop.info>, accessed on 01/12/2022.
- 24 Ruyssinck L, Toulouse K, Bordon Cueto de Braem V, Cauwels R, Dhooge C. Impact of Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Dental Development. *Biol*

- Blood Marrow Transplant. 2019 Jan;25(1):107-113. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.08.027. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30189246.
- 25 Gomez-Millan J. Radiation therapy in the elderly: more side effects and complications? Crit Rev Oncol Hematol. 2009 Jul;71(1):70-8. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.11.004. Epub 2009 Jan 13. PMID: 19144538.
- 26 <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy#chemotherapy-can-cause-side-effects>, accessed on 01/12/2022.
- 27 <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/side-effects>, accessed on 01/12/2022.
- 28 Michael J Aldred, Angus C Cameron, Nigel M King, Richard P Widmer, Handbook of Pediatric Dentistry (Fourth Edition), Pages 269-328, Mosby, 2013. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7234-3695-9.00011-0>.
- 29 Donato H, Donato M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática [Stages for Undertaking a Systematic Review]. Acta Med Port. 2019 Mar 29;32(3):227-235. Portuguese. doi: 10.20344/amp.11923. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30946795.
- 30 Quispe RA, Rodrigues ACC, Buaes AMG, Capelozza ALA, Rubira CMF, Santos PSDS. A case-control study of dental abnormalities and dental maturity in childhood cancer survivors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019 Nov;128(5):498-507.e3. doi: 10.1016/j.oooo.2019.07.005. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31409543.
- 31 Krasuska-Sławińska E, Brożyna A, Dembowska-Bagińska B, Olczak-Kowalczyk D. Antineoplastic chemotherapy and congenital tooth abnormalities in children and adolescents. Contemp Oncol (Pozn). 2016;20(5):394-401. doi: 10.5114/wo.2016.64602. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28373822; PMCID: PMC5371707.
- 32 Shum M, Mahoney E, Naysmith K, Macfarlane S, Corbett R, Narsinh M, Natarajan A, Ramadas Y, Hitchings E, Anderson H. Associations between childhood cancer treatment and tooth agenesis. N Z Med J. 2020 Oct 9;133(1523):41-54. PMID: 33032302.
- 33 Kim J, Lim HJ, Ku JH, Kook YA, Chung NG, Kim Y. Dental developmental complications in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients: A study using CMC clinical data warehouse. PLoS One. 2022 Dec

- 22;17(12):e0279579. doi: 10.1371/journal.pone.0279579. PMID: 36548286; PMCID: PMC9778628.
- 34 Proc P, Szczepańska J, Skiba A, Zubowska M, Fendler W, Młynarski W. Dental Anomalies as Late Adverse Effect among Young Children Treated for Cancer. *Cancer Res Treat*. 2016 Apr;48(2):658-67. doi: 10.4143/crt.2015.193. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26511809; PMCID: PMC4843721.
- 35 Talekar AL, Musale PK, Kothare SS. Dental Caries and Dental Anomalies in Children Undergoing Chemotherapy for Malignant Diseases. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2022 Jul-Aug;15(4):428-432. doi: 10.5005/jp-journals-10005-2417. PMID: 36875976; PMCID: PMC9983583.
- 36 Seremidi K, Kavvadia K, Kattamis A, Polychronopoulou A. Dental late effects of antineoplastic treatment on childhood cancer survivors: Radiographic findings. *Int J Paediatr Dent*. 2021 Nov;31(6):742-751. doi: 10.1111/ipd.12792. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33759247.
- 37 Ko Y, Park K, Kim JY. Effect of anticancer therapy on ectopic eruption of permanent first molars. *Pediatr Dent*. 2013;35(7):530-3. PMID: 24553277.
- 38 Rabassa-Blanco J, Brunet-Llobet L, Marcote-Sinclair P, Balsells-Mejía S, Correa-Llano MG, Miranda-Rius J. Prevalence of, and risk factors for, dental sequelae in adolescents who underwent cancer therapy during childhood. *Oral Dis*. 2022 Jul 16. doi: 10.1111/odi.14317. Epub ahead of print. PMID: 35841375.
- 39 Kang CM, Hahn SM, Kim HS, Lyu CJ, Lee JH, Lee J, Han JW. Clinical Risk Factors Influencing Dental Developmental Disturbances in Childhood Cancer Survivors. *Cancer Res Treat*. 2018 Jul;50(3):926-935. doi: 10.4143/crt.2017.296. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29020731; PMCID: PMC6056986.
- 40 Wilberg P, Kanellopoulos A, Ruud E, Hjermland MJ, Fosså SD, Herlofson BB. Dental abnormalities after chemotherapy in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 7-40 years after diagnosis. *Support Care Cancer*. 2016 Apr;24(4):1497-506. doi: 10.1007/s00520-015-2940-1. Epub 2015 Sep 12. PMID: 26361760.
- 41 Nishimura S, Inada H, Sawa Y, Ishikawa H. Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2013 May;22(3):353-60. doi: 10.1111/ecc.12038. Epub 2013 Jan 21. PMID: 23336315; PMCID: PMC3655612.

- 42 Çetiner D, Çetiner S, Uraz A, Alpaslan GH, Alpaslan C, Toygar Memikoğlu TU, Karadeniz C. Oral and dental alterations and growth disruption following chemotherapy in long-term survivors of childhood malignancies. *Support Care Cancer*. 2019 May;27(5):1891-1899. doi: 10.1007/s00520-018-4454-0. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30203360.
- 43 Tanem KE, Stensvold E, Wilberg P, Skaare AB, Brandal P, Herlofson BB. Oral and dental late effects in long-term survivors of childhood embryonal brain tumors. *Support Care Cancer*. 2022 Dec;30(12):10233-10241. doi: 10.1007/s00520-022-07405-8. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36307656; PMCID: PMC9715513.
- 44 Mattos VD, Ferman S, Magalhães DMA, Antunes HS, Lourenço SQC. Dental and craniofacial alterations in long-term survivors of childhood head and neck rhabdomyosarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019 Apr;127(4):272-281. doi: 10.1016/j.oooo.2018.12.012. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30685390.
- 45 Bica C, Chincesan M, Esian D, Martha K, Ion V, Marinescu LA, Earar K, Matei MN. Dental development in children after chemotherapy. *Revista de Chimie [Internet]*. 2017; 68(6):1397-400. Available from: <https://doi.org/10.37358/RC.17.6.5681>.
- 46 Jodłowska A, Postek-Stefańska L. Tooth development in the light of chemotherapy-induced agenesis in cancer survivors. *Journal of Stomatology*. 2021;74(1):28-33. doi:10.5114/jos.2021.104695.
- 47 Halperson E, Matalon V, Goldstein G, et al. The prevalence of dental developmental anomalies among childhood cancer survivors according to types of anticancer treatment. *Scientific Reports*. 2022 Mar;12(1):4485. DOI: 10.1038/s41598-022-08266-1. PMID: 35296697; PMCID: PMC8927608.
- 48 Saha A, Salley CG, Saigal P, Rolnitzky L, Goldberg J, Scott S, Olshefski R, Hukin J, Sands SA, Finlay J, Gardner SL. Late effects in survivors of childhood CNS tumors treated on Head Start I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Sep;61(9):1644-52; quiz 1653-72. doi: 10.1002/pbc.25064. Epub 2014 May 1. PMID: 24789527; PMCID: PMC4714700.
- 49 Immonen E, Nikkilä A, Peltomäki T, Aine L, Lohi O. Late adverse effects of childhood acute lymphoblastic leukemia treatment on developing dentition. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Sep;68(9):e29200. doi: 10.1002/pbc.29200. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34228397.

- 50 Stolze J, Vlaanderen KCE, Holtbach FCED, Teepen JC, Kremer LCM, Loonen JJ, van Dulmen-den Broeder E, Heuvel-Eibrink MMVD, Pal HJHV, Versluys B, van der Heiden-van der Loo M, Louwerens M, Raber-Durlacher JE, Bresters D, Brand HS. Long-Term Effects of Childhood Cancer Treatment on Dentition and Oral Health: A Dentist Survey Study from the DCCSS LATER 2 Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 20;13(21):5264. doi: 10.3390/cancers13215264. PMID: 34771429; PMCID: PMC8582458.
- 51 Atif, M., Mathur, V.P., Tewari, N. *et al.* Long-Term Effect of Anticancer Therapy on Dentition in Childhood Cancer Survivors: An Observational, Cross-Sectional Study. *Indian J Pediatr* 89, 327–332 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03818-1>
- 52 Kılınç G, Bulut G, Ertuğrul F, Ören H, Demirağ B, Demiral A, Aksoylar S, Kamer ES, Ellidokuz H, Olgun N. Long-term Dental Anomalies after Pediatric Cancer Treatment in Children. *Turk J Haematol*. 2019 Aug 2;36(3):155-161. doi: 10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0248. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30322830; PMCID: PMC6682778.
- 53 Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M. Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Apr;30(3):208-15. doi: 10.3109/08880018.2013.763391. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23373734.
- 54 Tanaka M, Kamata T, Yanagisawa R, Morita D, Saito S, Sakashita K, Shiohara M, Kurita H, Koike K, Nakazawa Y. Increasing Risk of Disturbed Root Development in Permanent Teeth in Childhood Cancer Survivors Undergoing Cancer Treatment at Older Age. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Apr;39(3):e150-e154. doi: 10.1097/MPH.0000000000000788. PMID: 28234739.
- 55 Guagnano R, Romano F, Berger M, Fagioli F, Vallone V, Bello L, Vitale MC, Defabianis P. Long-term effect of anticancer therapy on dentition of Italian children in remission from malignant disease: A cross-sectional study. *Eur J Paediatr Dent*. 2022 Jun;23(2):131-136. doi: 10.23804/ejpd.2022.23.02.11. PMID: 35722839.
- 56 Owosho AA, Brady P, Wolden SL, Wexler LH, Antonescu CR, Huryn JM, Estilo CL. Long-term effect of chemotherapy-intensity-modulated radiation therapy (chemo-IMRT) on dentofacial development in head and neck rhabdomyosarcoma patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Sep;33(6):383-392. doi:

- 10.1080/08880018.2016.1219797. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27689858; PMCID: PMC5175398.
- 57 Lindell RB, Koh SJ, Alvarez JM, Koyama T, Esbenshade AJ, Simmons JH, Friedman DL. Knowledge of diagnosis, treatment history, and risk of late effects among childhood cancer survivors and parents: The impact of a survivorship clinic. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Aug;62(8):1444-51. doi: 10.1002/pbc.25509. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25894324.
- 58 Elzembely MM, Dahlberg AE, Pinto N, Leger KJ, Chow EJ, Park JR, Carpenter PA, Baker KS. Late effects in high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jan;66(1):e27421. doi: 10.1002/pbc.27421. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30151986.
- 59 Proc P, Szczepańska J, Zubowska M, Zalewska-Szewczyk B, Młynarski W. The Broad Variability in Dental Age Observed among Childhood Survivors Is Cancer Specific. *Cancer Res Treat*. 2021 Jan;53(1):252-260. doi: 10.4143/crt.2020.275. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32854493; PMCID: PMC7812002.
- 60 Hobbie WL, Li Y, Carlson C, Goldfarb S, Laskin B, Denburg M, Goldmuntz E, Mostoufi-Moab S, Wilkes J, Smith K, Sacks N, Szalda D, Ginsberg JP. Late effects in survivors of high-risk neuroblastoma following stem cell transplant with and without total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Mar;69(3):e29537. doi: 10.1002/pbc.29537. Epub 2021 Dec 31. PMID: 34971017.
- 61 Yoshimoto-Suzuki Y, Hasegawa D, Hosoya Y, Saito G, Nagase K, Gunji M, Kobayashi K, Ishida Y, Manabe A, Ozawa M. Significance of active screening for detection of health problems in childhood cancer survivors. *Front Pediatr*. 2022 Oct 6;10:947646. doi: 10.3389/fped.2022.947646. PMID: 36275067; PMCID: PMC9583383.
- 62 Yeung V, Gabriel M, Padhye BD. Late effects and treatment related morbidity associated with treatment of neuroblastoma patients in a tertiary paediatric centre. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023 Mar;6(3):e1738. doi: 10.1002/cnr2.1738. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36268859; PMCID: PMC10026287.
- 63 Cohen LE, Gordon JH, Popovsky EY, Gunawardene S, Duffey-Lind E, Lehmann LE, Diller LR. Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: high incidence of endocrine and growth problems. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Apr;49(4):502-8. doi: 10.1038/bmt.2013.218. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24442245

## **8. Anexo**



## 8.1. Anexo 1- PROSPERO

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

  
National Institute for  
Health Research

UNIVERSITY *of York*  
Centre for Reviews and Dissemination

### Systematic review

A list of fields that can be edited in an update can be found [here](#)

#### 1. \* Review title.

Give the title of the review in English

Cancer treatment induced dental anomalies in the paediatric population – a systematic review.

#### 2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Anomalias dentárias após tratamento anti-neoplásico na população pediátrica – uma revisão sistemática.

#### 3. \* Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

02/01/2023

#### 4. \* Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

31/05/2023

#### 5. \* Stage of review at time of this submission.

**This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.**

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: No

**PROSPERO**  
**International prospective register of systematic reviews**

<b>Review stage</b>	<b>Started</b>	<b>Completed</b>
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

**6. \* Named contact.**

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Ligia Costa Almeida

**Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:**

Mrs LÍgia Almeida

**7. \* Named contact email.**

Give the electronic email address of the named contact.

licosta.almeida@gmail.com

**8. Named contact address**

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

RUA PAULO EMILIO, 96 RÉs DE CHÃO DIREITO FRENTE 3510-098, VISEU

**9. Named contact phone number.**

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+351 963742330

**10. \* Organisational affiliation of the review.**

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be

completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Faculty of Dental Medicine, Universidade Católica Portuguesa, Viseu, Portugal

**Organisation web address:**

<https://fmd.viseu.ucp.pt/pt-pt>

**11. \* Review team members and their organisational affiliations.**

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.**

Mrs Ligia Almeida. Universidade Catolica Portuguesa  
Professor Patricia Correia. Faculty of Dental Medicine, Center for Interdisciplinary Research in Health, Universidade Católica Portuguesa , Viseu, Portugal  
Professor Raquel Silva. Faculty of Dental Medicine, Center for Interdisciplinary Research in Health, Universidade Católica Portuguesa , Viseu, Portugal  
Professor Anna Moura. Faculty of Dental Medicine, Center for Interdisciplinary Research in Health, Universidade Católica Portuguesa , Viseu, Portugal

**12. \* Funding sources/sponsors.**

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

Not applicable.

**Grant number(s)**

State the funder, grant or award number and the date of award

Not applicable.

**13. \* Conflicts of interest.**

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

**14. Collaborators.**

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

**15. \* Review question.**

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

Which dental anomalies (O) are most likely associated (C) with cancer therapy (I) in paediatric patients (P)?

#### 16. \* Searches.

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

PRISMA methodology will be used to perform this systematic review.

The following bibliographic databases will be used: PubMed/MEDLINE, Scopus and Web of Science.

#### 17. URL to search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search results.

Not applicable.

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

#### 18. \* Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

The cure rate for pediatric patients increased over the time. The treatment of oncological disease depends on its type, location, tumor size, metastases, age and health status of the patient. The main forms of treatment for the disease are chemotherapy, radiotherapy, surgery, immunotherapy and, in specific cases, stem cell transplantation. An extensive literature documents that the earlier the antineoplastic treatment is started, the greater the probability of developing dental anomalies. It has been observed that age at diagnosis is an important risk factor for the development of anomalies. The onset of tooth development in humans begins at the end of the fifth intrauterine week and the process of tooth formation is not completed until the complete formation of third molar roots, approximately at 20 years of age. The most affected patients have their treatment started before 5 years of age, which is essential to develop the multidisciplinary follow-up of these patients during, and also after, treatment, aiming at better management of possible dental sequelae and recovery of their quality of life.

Domain: Paediatric patients with dental anomalies due to antineoplastic treatment.

**19. \* Participants/population.**

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

**Inclusion criteria:** Paediatric population (Children and young people aged 18 years) that had or are having cancer treatment.

**Exclusion criteria:** Adults and elderly. Children and adolescents diagnosed with cancer but didn't start cancer treatment.

**20. \* Intervention(s), exposure(s).**

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

The main forms of treatment used on paediatric cancer as chemotherapy, radiotherapy, surgery, immunotherapy and stem cell transplantation.

**21. \* Comparator(s)/control.**

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Routine healthy children.

**22. \* Types of study to be included.**

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

**Inclusion criteria:** Primary research studies/papers; Human

**Exclusion criteria:** Secondary research studies/papers; Animal studies; In vitro; Case reports.

**23. Context.**

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

Not applicable.

#### 24. \* Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

The primary outcome is to relate dental anomalies with treatment protocol (type of drugs used in cancer therapy) and with individual factors (age, cancer type) and the best management of the paediatric patient who is going or has gone under cancer treatment and presents dental disturbances.

#### Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

#### 25. \* Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Not applicable.

#### Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

#### 26. \* Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

Study characteristics and numerical data were extracted using predefined extraction forms including: study characteristics, patient characteristics, cancer type, type of antineoplastic treatments , duration of treatment, outcomes assessed.

#### 27. \* Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

The tools that will be used are Cohen's kappa coefficient to asses risks of bias between the researchers and The Newcastle-Ottawa Scale to asses quality of the studies.

#### 28. \* Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

The data will be presented according to the papers/study design in a table format and narrative summary. Regarding the study characteristics as design, clinical setting, country; patient characteristics as number, sex, age; cancer type; type of antineoplastic treatments as chemotherapy, radiotherapy; duration of treatment; dental anomalies induced by cancer treatment.

**29. \* Analysis of subgroups or subsets.**

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.  
Not applicable.

**30. \* Type and method of review.**

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

**Type of review**

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

No

Living systematic review

No

Meta-analysis

No

Methodology

No

Narrative synthesis

Yes

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

Prognostic

Yes

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Review of reviews

No

Service delivery

No

Synthesis of qualitative studies

No

Systematic review

Yes

Other

No

**Health area of the review**

Alcohol/substance misuse/abuse

No

Blood and immune system

No

Cancer

No

Cardiovascular

No

Care of the elderly

No

Child health

Yes

Complementary therapies

No

COVID-19

No

Crime and justice

No

Dental

Yes

Digestive system

No

Ear, nose and throat

No

Education

No

Endocrine and metabolic disorders

No

Eye disorders

No

General interest

No

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

No

International development

No

Mental health and behavioural conditions

No

Musculoskeletal

No

Neurological

No

Nursing

No

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

Yes

Palliative care

No

Perioperative care

No

**PROSPERO**  
**International prospective register of systematic reviews**

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

No

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine

No

Urological

No

Wounds, injuries and accidents

No

Violence and abuse

No

**31. Language.**

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is not an English language summary

**32. \* Country.**

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Portugal

### 33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

Not applicable.

### 34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Not applicable.

Add web link to the published protocol.

Not applicable.

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

Yes I give permission for this file to be made publicly available

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

### 35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

Give brief details of plans for communicating review findings.?

A scientific paper will be written after completion of the systematic review.

### 36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

Pediatric patient

Child

Dental anomalies

Dental disturbances

Tooth abnormalities

Antineoplastic treatment

Anticancer treatment

Chemotherapy

Radiotherapy

**37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.**

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

Not applicable.

**38. \* Current review status.**

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date

Review\_Ongoing

**39. Any additional information.**

Provide any other information relevant to the registration of this review.

Not applicable.

**40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.**

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.

## 8.2. Anexo 2- The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

### NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

#### **Selection**

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with independent validation \*
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive or obviously representative series of cases \*
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls \*
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint) \*
  - b) no description of source

#### **Comparability**

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### **Exposure**

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview where blind to case/control status \*
  - c) interview not blinded to case/control status
  - d) written self report or medical record only
  - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
  - a) yes \*
  - b) no
- 3) Non-Response rate
  - a) same rate for both groups \*
  - b) non respondents described
  - c) rate different and no designation

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### **Selection**

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \*
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview \*
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes \*
  - b) no

### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment \*
  - b) record linkage \*
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for \*
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE**  
(adapted for cross-sectional studies)

**Selection:** (Maximum 3 stars)

- 1) Representativeness of the sample:
  - a) Truly representative of the average in the target population. \* (all subjects or random sampling)
  - b) Somewhat representative of the average in the target population. \* (non-random sampling)
  - c) Selected group of users.
  - d) No description of the sampling strategy.
- 2) Non-respondents:
  - a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. \*
  - b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
  - c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.
- 3) Ascertainment of the exposure (risk factor):
  - a) Validated measurement tool. \*
  - b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.
  - c) No description of the measurement tool.

**Comparability:** (Maximum 2 stars)

- 1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.
  - a) The study controls for the most important factor (select one). \*
  - b) The study control for any additional factor. \*

**Outcome:** (Maximum 2 stars)

- 1) Assessment of the outcome:
  - a) Independent blind assessment. \*
  - b) Record linkage. \*
  - c) Self report.
  - d) No description.
- 2) Statistical test:
  - a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). \*
  - b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

This scale has been adapted from the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for cohort and case-control studies to perform a quality assessment of cross-sectional studies for the systematic review, "Exposure to second-hand smoke and the risk of tuberculosis in children and adults: systematic review and a meta-analysis of 18 observational studies". This scale was a modified version of the NOS scale, as also used by several other studies that have felt the need to adapt the NOS scale so as to appropriately assess the quality of cross-sectional studies.

We did a comprehensive search on literature and found that a NOS score of 7 or more can be considered a "good" study (see McPheeters et al. 2012; see Appendix G page 103-104 in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0049229/>). So we used this criterion as a cut off for good quality study.

**References**

Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. 2011. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

McPheeters, M.L., Kripalini, S., Peterson, N.B., Idowu, R.T. et al. (2012). Quality Improvement Interventions To Address Health Disparities. Evidence Report/ technology Assessment. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0049222/pdf/TOC.pdf>

### **8.3. Anexo 3- Artigo submetido no Journal of Dental Research**

#### **Dental Anomalies in Childhood Cancer Survivors: A Systematic Review**

**Abstract word count:** 248

**Total word count (Abstract to Acknowledgments):** 3.593

**Total number of tables:** Two (2)

**Total number of figures:** Two (2)

**Number of references:** 43

**Keywords:** child; tooth; odontogenesis; antineoplastic protocols; chemotherapy, adjuvant; radiotherapy

## **ABSTRACT**

Dental anomalies are frequent in childhood cancer survivors due to early exposure to chemotherapy and radiotherapy, since developing odontogenic cells are highly susceptible to anticancer treatment. Due to treatment advances, the number of childhood cancer survivors has increased and so has the number of dental disturbances. Early diagnosis and experienced dental care are required to support these patients. The aim of this work is to determine the type of dental anomalies according to the patient age at the time of treatment and the cancer treatment received. A systematic review was performed according to the PRISMA criteria. A PICO question was established and three databases, PubMed, Web of Science and Scopus, were selected to run this research. Filters and inclusion criteria were established. Inter-rater reliability and quality assessment of the selected studies was determined. A total of 2692 studies were obtained from the three electronic databases. After exclusion of duplicates and title and abstract selection, 37 studies were obtained for comprehensive reading. A variety of dental anomalies were present, particularly hypodontia and anomalies of size. Studies were subsequently analysed according to the age of the patient during treatment and the treatment protocol. Young age was a common risk factor and certain drugs, such as cyclophosphamide, vincristine and anthracycline, as well as radiotherapy, were associated with a higher number of dental anomalies. Establishing the likelihood of developing dental anomalies is essential for adequate prevention, treatment planning and support cancer survivors obtaining good function and good orofacial aesthetics.

---

## **Introduction**

Cancer can affect individuals of any age group and childhood cancer arises in rapidly growing tissues and organs during development. Antineoplastic therapy not only targets cancer cells but also affects healthy cells with high rates of proliferation, such as mucous membranes, skin and dental precursor cells, leading to cell death or a reduction in their growth rate (Ribeiro et al. 2016; Gomez-Millan 2009).

The development of permanent teeth begins during the child's first year of life. The first molars begin calcification around birth, permanent incisors and canines during the first year of life, and premolars and second molars during the second and third years of life. The process of tooth formation continues until the complete formation of the roots of third molars, approximately at 20 years of age. During the development process, teeth are vulnerable to alterations triggered by environmental factors, such as antineoplastic therapy, and can undergo changes at any stage prior to their complete maturation (AlQahtani et al. 2010; Kang et al. 2018).

Most paediatric cancers are treated with a combination of therapies to achieve a synergistic and additive effect. However, this therapeutic approach can also cause adverse effects and irreversible damage cells with a high rate of cellular division, leading to the destruction of osteoblasts, odontoblasts, ameloblasts, and cementoblasts (Gawade et al. 2013; Atif et al. 2021). Existing literature has suggested an association between the age at which treatment begins and the likelihood of developing dental anomalies (Jodłowska and Postek-Stefańska 2022).

As the survival rate of paediatric oncology patients allows for a longer life expectancy, the dental anomalies developed as a result of chemotherapy or radiotherapy can have a significant impact on their well-being and quality of life. The aim of this systematic review is to determine, based on available evidence, the most frequent dental anomalies in children diagnosed with cancer and their correlation with the age at treatment initiation and the specific antineoplastic therapies applied.

## **Material and methods**

### **Protocol and registration**

This systematic review was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines for study methodology development and was registered in PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) and accepted under the code CRD42023368472.

### **PICO question**

A PICO question was established, according to the acronym: P - Population, I - Intervention, C - Comparison, O - Outcome. Therefore, the aim of this systematic review is to determine which dental anomalies (O) are most associated (C) with cancer treatment (I) in paediatric patients (P)?

### **Information sources and literature search**

The literature search was conducted using MEDLINE (PubMed®), Web of Science®, and Scopus databases from January to February 2023. Controlled vocabularies (MeSH) were employed in the MEDLINE (PubMed®) database to retrieve information with greater precision. Free-text vocabularies and Boolean terms 'AND' and 'OR' were used across all databases to combine search terms (Appendix 1). This search was limited to human studies published in English, with full text, within the last 10 years.

### **Eligibility criteria**

This systematic review included primary research studies focusing on individuals under 18 years of age, who have been or are currently undergoing oncologic treatment. Secondary research studies, clinical reports, clinical series, opinion articles, studies on children/adolescents with cancer but without oncologic treatment, were excluded. Additionally, animal and *in vitro* studies were also excluded.

---

### **Study selection**

The search and screening were conducted by two independent reviewers. Analysis of titles and abstracts was the first stage of the process. Subsequently, the included papers were read and analyzed according to the inclusion and exclusion criteria for data extraction. Any conflicts between the reviewers were resolved by a third author.

### **Data extraction**

The data extraction from articles/studies was performed and the following items were included: study identification; study population and basic characteristics; type of intervention; study methodology; study completion rates; diagnostic criteria; results; key findings; follow-up; implications for clinical practice; and conclusions.

### **Risk of bias**

Regarding the quality assessment, The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used (Appendix 2). The scoring was presented numerically, with each asterisk (\*) corresponding to one point, allowing the study to be scored from zero to nine points. Based on the result, the study can be classified with high, moderate, or low risk of bias.

### **Actional analyses**

The Cohen's Kappa coefficient was used to assess inter-rater agreement, a coefficient of 1 represents perfect agreement between the raters.

## **Results**

### **Study selection**

After combining the search terms and applying the filters, a total of 2,692 articles were obtained, with 1,035 from MEDLINE PubMed®, 282 from Web of Science, and 1,375 from Scopus. Subsequently, duplicate articles were identified, resulting in a total of 242 articles removed. The initial screening was performed based on the titles and abstracts of 2,450 articles, with 2,397 articles being excluded. For full-text analysis, 53 studies were pre-selected, of which 3 articles were excluded

due to unavailability of access. Therefore, 50 articles were analyzed in full-text, and after applying the eligibility criteria, 37 articles were included in this systematic review (Figure 1).

Figure 1 - PRISMA flow diagram

#### **Study characteristics**

As a result of the applied filters, the included articles had publication dates ranging from 2013 to 2022. The patient diagnoses varied across the studies, with leukemias and lymphomas being the most frequent. The sample size also differed among the studies, with 13 being the minimum number of included children and 564 being the maximum. The age of the patients was highly variable, ranging from the first year of life to the eighteenth. Chemotherapy was the most frequent therapeutic regimen among the articles. The selected therapies for analysis in the articles were chemotherapy and radiation therapy, either alone or in combination (Table 1).

**Table 1 – Characteristics of included studies**

Study ID	Patients	Treatment	Outcome
Quispe, R.A., <i>et al.</i> 2019 Brazil	n= 97 56 F; 41 M Average age: 83,2 months	Chemotherapy (CH); Radiotherapy (RT); CH+RT	Microdontia, hypodontia and dental root anomalies
Krasuska- Sławińska, E., <i>et al.</i> 2016 Poland	Study group: n= 60 Average age: 11.81 ± 3.87 years Control group: n= 60 Average age: 12.22 ± 3.63 years	CH	Enamel defects (opacities and hypoplasia) and root defects
Shum, M., <i>et al.</i> 2020 New Zealand	n= 59 27 F; 32 M	CH; RT (Head and neck and total body radiation); Stem cell therapy (SCT); Surgery	agenesis and microdontia
Kim, J., <i>et al.</i> 2022 Korea	n= 153 Average age during CH: 5.8 years Average age during RT: 7.4 years	CH; RT; SCT	Root malformations, microdontia and agenesis
Proc, P., <i>et al.</i> 2016 Poland	Study group: n= 61 17 F; 44 M Age between 5 and 18 years Control group: n= 121 Age between 5 and 18 years	CH; SCT; RT (head and neck)	Microdontia, agenesis and teeth with short roots
Talekar, A.L., <i>et al.</i> 2022 India	n= 250 Age between 6 months and 17 years	CH	Hypodontia and delayed tooth development
Seremidi, K., <i>et al.</i> 2021 Greece	n= 70 38 F; 32 M Age between 4 and 21 years Treatment between 0 e 10 years of age	CH; CH+RT; SCT	Root defects, with impaired root growth being the most common, fused roots, arrested root growth, microdontia and tapered roots
Ko, Y., <i>et al.</i> 2013 Korea	Study group: n= 76 26 F; 50 M Average age: 6 years and 2 months Control group: n= 488 207 F; 281 M Average age: 6 years and 7 months	CH; RT; RT + SCT	Ectopic eruption of permanent first molars
Rabassa-Blanco, J., <i>et al.</i> 2022 Spain	n= 109 Average age: 15.5 years	CH; CH + RT; CH + RT + SCT	Microdontia

Study ID	Patients	Treatment	Outcome
Jodłowska, A., <i>et al.</i> 2022 Poland	n= 37 Age between 6 and 17 years Treatment before 10 years of age	CH	Tooth agenesis, tooth size reduction, taurodontism, and enamel and root abnormalities
Kang, CM., <i>et al.</i> 2018 Korea	n= 196 69 F; 127 M	CH; RT; SCT	Microdontia, tooth agenesis, V-shaped roots and taurodontism
Wilberg, P., <i>et al.</i> 2015 Norway	n= 111 Diagnosis before 16 years of age	CH	Microdontia and hypoplasia
Jodłowska, A., <i>et al.</i> 2022 Poland	n= 37 Age between 6 and 17 years	CH	Tooth agenesis, microdontia, reduction in size, taurodontism and root abnormalities
Ruyssinck, L., <i>et al.</i> 2019 Belgium	n= 42 Patients who were between 1 and 12 years old at the time of treatment	CH; RT; SCT	Aberrant root-to-crown ratio, tooth agenesis and microdontia
Nishimura, S., <i>et al.</i> 2013 Japan	n= 46 19 F; 27 M Average age: 17.7 years	CH; RT; CH + RT; SCT	Short-rooted teeth, tooth agenesis and microdontia
Çetiner, D., <i>et al.</i> 2018 Turkey	Study group: n= 53 12 F; 41 M Average age: 10 years + 4 months Control group: n= 40 21 F; 19 M Average age: 12 years + 4 months	CH	Root malformation, unerupted teeth and enamel hypoplasia
Tanem, KE., <i>et al.</i> 2022 Norway	n= 46 19 F; 27 M Average age at treatment: 8.5 years	CH; RT	Hypodontia, microdontia and hypoplasia
Study ID	Patients	Treatment	Outcome
de Mattos, VD., <i>et al.</i> 2019 Brazil	n= 88 Age between 0 and 15 years	CH; RT	Root shortening and partial and total anodontia
Bica, C., <i>et al.</i> 2017 Romania	n= 36 Age between 10 and 12 years	CH	Eruption disturbances, hypoplasia, microdontia and tooth agenesis

Jodlowska, A., <i>et al.</i> 2021 Poland	n= 38 Age between 5 and 18 years Treatment before: 10 years	CH; RT; Surgery	Hypodontia, microdontia, reduction in crown size and root stunting
Halperson, E., <i>et al.</i> 2022 Israel	n= 121 45 F; 76 M	CH; RT; Surgery; SCT	Alterations of tooth root and microdontia
Saha, A, <i>et al.</i> 2014 USA	n= 21 6 F; 15 M Average age at diagnosis: 1.7 years	CH; RT; SCT	Microdontia, hypodontia, root abnormalities
Immonen, E., <i>et al.</i> 2021 Finland	n= 178 90 F; 88 M Age between 0 and 17 years Average age at diagnosis: 5.0 years	CH; RT; SCT	Microdontia
Stolze, J., <i>et al.</i> 2021 Netherlands	n= 154 79 F; 75 M Average age at diagnosis: 5.2 (0.3–16.1) years	CH, RT; SCT	Short-root anomaly, agenesis and microdontia
Atif, M., <i>et al.</i> 2021 India	Study group n= 120 45 F; 48 M Above 12 years of age Treatment prior 8 years of age Control group n= 121 Above 12 years of age	CH; RT	Abnormally shaped teeth, microdontia and developmental defects of enamel
Kilinc, G., <i>et al.</i> 2019 Turkey	Study group n= 93 45 F; 48 M Average age: 9.54 ± 1.25 years Average age at treatment: 3.75 ± 2.01 years Control group n= 72 34 F; 38 M Average age: 10.60 ± 2.40 years	CH; RT	Microdontia, hypodontia and root malformation
Nemeth, O., <i>et al.</i> 2013 Hungary	Study group n= 38 16 F; 22 M Average age at diagnosis: 4.29 ± 1.71 years Age at treatment between: 31 months and 6 years Control group n= 40 22 F; 18 M Average age: 12.5 ± 0.4 years	CH	Root malformation and agenesis
Study ID	Patients	Treatment	Outcome
Tanaka, M., <i>et al.</i> 2017 Japan	n= 56 31 F; 25 M Average age at diagnosis: 1.9 (0.0–13.7) years	RT; CH; CH + RT; CH + RT + SCT; CH + SCT	Microdontia, hypodontia, abnormal roots and enamel defects/ hypoplasia
Guagnano, R., <i>et al.</i> 2022 Italy	Study group: n= 52 21 F; 31 M Average age at diagnosis: 3.8 ± 2.6 years Control group: n= 52	CH; CH + RT; SCT	Alterations in root development and R/C ratio, microdontia, agenesis and enamel defects

Owosho A. A., <i>et al.</i> 2016 USA	n= 13 8 F; 5 M Average age at diagnosis: 5 years (between 19 months and 13 years)	CH; RT	Agensis/hypodontia, root agensis/stunting/malformation and enamel hypoplasia
Lindell R. B., <i>et al.</i> 2015 USA	Case-control study (1) Study group: n= 87 36 F; 51 M Average age at diagnosis: 6.8 years Control group: n= 87 48 F; 39 M Average age at diagnosis: 6.8 years Longitudinal cohort study (2) n= 48 19 F; 29 M Average age at diagnosis: 9.2 years	CH	N/A
Elzembely M. M., <i>et al.</i> 2018 USA	n= 61 31 F; 30 M Average age at diagnosis: 2.5 years	CH; Immunotherapy; Isotretinoin	N/A
Proc, P., <i>et al.</i> 2020 Poland	Study group: n= 59 16 F; 43 M Average age at diagnosis: 2.8 ±1.9 years Control group: n= 177 52 F; 125 M Age between 6 and 8 years	CH; RT; RT (Head and neck); SCT	Short roots, hypodontia and microdontia
Hobbie W.L., <i>et al.</i> 2021 USA	n= 48 18 F; 30 M Average age at diagnosis: 2.4 years	SCT; SCT + RT	Shortened roots, missing teeth, poor enamel, and discoloration.
Yoshimoto-Suzuki Y., <i>et al.</i> 2022 China	n= 168 93 F; 75 M Average age at diagnosis: 6 years	CH; RT; SCT; Surgery	Missing teeth and/or microdontia and/or root change
<b>Study ID</b>	<b>Patients</b>	<b>Treatment</b>	<b>Outcome</b>
Yeung, V., <i>et al.</i> 2022 Australia	n= 65 36 F; 29 M Average age at diagnosis: 2.1 years (between 1.1 and 3.4 years)	CH; CH + Surgery; CH + Surgery + SCT; CH + Surgery + SCT + Isotretinoin; CH + Surgery + SCT + RT; CH + Surgery + SCT + RT + Isotretinoin; CH + Surgery + Immunotherapy; CH + Surgery + Isotretinoin; CH + Surgery + RT; CH	Short and tapered roots, mixed dentition, microdontia and/or dental underdevelopment

		+ Surgery + RT + Immunotherapy + Isotretinoin; CH + Surgery; CH + Surgery + RT + SCT + Immunotherapy + Isotretinoin	
Cohen L. E., <i>et al.</i> 2014 USA	n= 51 22 F; 29 M Average age at diagnosis: 2.7 years (between 0.2 months and 15.5 years)	CH; Surgery; RT (Total body radiation); SCT	Poor root or tooth development

F: Female; M: Male; CH: Chemotherapy; RT: Radiotherapy; SCT: Stem cell therapy; N/A  
no available data

Lindell R. B., *et al.* <sup>(40)</sup>, (1) Case-control study; (2) Longitudinal cohort study

Figure 2 shows data collection of most prevalent anomalies and associated factors. Dental defects were often associated with high doses of radiation, cytotoxic drugs and patient treatment age. In the included studies, there was limited data availability relating dental anomalies to treatment duration. Only one study reported a correlation between these anomalies and prolonged treatment duration (Jodłowska and Postek-Stefańska 2022)<sup>(10)</sup>. The association dental anomalies-gender, was correlated in three studies with female (Seremidi et al. 2021; Halperson et al. 2022; Guagnano et al. 2021)<sup>(18, 30, 37)</sup>, one study showed correlation with male (Talekar et al. 2022)<sup>(17)</sup> and the remaining studies did not determine this association or it was not found. Overall, in this analysis, the most prevalent dental anomalies were microdontia, hypoplasia/agenesis, and root anomalies.

Figure 2- **A-** Association of dental anomalies and antineoplastic treatment; **B-** Association of dental anomalies and young age; **C-** Association of dental anomalies and gender; **D-** Association of dental anomalies and treatment duration; **E-** Most prevalent dental anomalies

#### **Risk of bias within studies**

The analysis performed to assess the risk of bias in the studies, using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS), showed that for the case-control studies, three articles were classified with a moderate risk of bias. For the cohort studies, six articles were classified with a moderate risk of bias, and 15 with a high risk of bias. As for the 14 cross-sectional studies, all of them were classified with a moderate risk of bias. It should be noted that the lower the risk of bias, the higher the quality of the article (Appendix 3).

#### **Actional analyses**

The Cohen's Kappa coefficient was used to assess the agreement between the examiners regarding study selection. In the study identification stage, the value of k was 1, indicating perfect agreement. For the second stage, which involved evaluating the studies based on title and abstract, the value of k was 0.998, indicating almost perfect agreement. In the full-text reading stage, the value of k was also 1, once again indicating perfect agreement between the examiners.

## **Discussion**

### **Prevalence and types of dental anomalies**

Several dental anomalies were analyzed in the studies included in this systematic review, ranging from enamel defects, shape abnormalities and root anomalies and agenesis. These alterations are reported as secondary effects of antineoplastic therapy and can cause aesthetic and functional complications. The severity of the anomalies depends, among other factors, on the dose and frequency of the treatment applied and the stage of dental development. Damage to ameloblasts during the enamel matrix deposition phase results in enamel hypoplasia. However, damage to odontoblasts can cause anomalies or disruption in dentin formation, resulting in teeth with shape abnormalities. Microdontia can result from the effect of antineoplastic treatment during the periods of odontogenesis proliferation and morphodifferentiation (Atif et al. 2021)<sup>(9)</sup>. These damages can be identified as alterations in ameloblast replication, changes in secretory function, membrane permeability, and calcium exchange through the membrane (Bica et al. 2018)<sup>(28)</sup>.

### **Association between radiotherapy and dental anomalies**

The positive correlation between children treated with antineoplastic therapies and the prevalence of dental anomalies is demonstrated in extensive literature, however, as most children are subjected to various types of therapeutic regimens, it is difficult to attribute dental alterations to a specific agent or therapy (Ko et al. 2013; Kim et al. 2022).<sup>(14, 19)</sup>

Even small radiation doses (4 Gy) are capable of affecting cells responsible for dental development, and doses of 10 Gy and 30 Gy can cause permanent damage to mature ameloblasts and prevent dental development (Coho 1993; Wilberg et al. 2015).<sup>(6, 46)</sup>

Children who received radiotherapy in the head and neck region above 20 Gy showed a higher association with tooth agenesis and root abnormalities (Shum et al. 2022; Kılınc et al. 2019).<sup>(14, 34)</sup> In the studies conducted by Seremidi et al. (2022)<sup>(18)</sup> and Kang CM et al. (2018)<sup>(5)</sup>, a correlation was observed between a higher number of dental anomalies in children under 3 years of age and doses  $\geq$  40 Gy.

### **Association between chemotherapy and dental anomalies**

Chemotherapeutic agents target rapidly dividing cells. Epithelium and mesenchyme exhibit high mitotic activity during odontogenesis, making them more susceptible to disruptions in the cell cycle and apoptosis (Gomez-Millan 2009).<sup>(2)</sup>

Alkylating agents such as cyclophosphamide, ifosfamide, carboplatin, cisplatin, and busulfan, as well as anti-tumor antibiotics such as doxorubicin and actinomycin, interfere with cellular proliferation by binding to DNA. However, alkaloids from the vinca group, such as vinblastine and vincristine, bind to tubulin, preventing microtubule formation and disrupting cell division. The interference of these drugs with the microtubule structure hinders proper dentin matrix deposition by odontoblasts and disrupts the calcium transport mechanism by ameloblasts, resulting in enamel defects, in a dose-dependent manner (Goho 1993; Stolze et al. 2021).<sup>(6, 33)</sup>

The damage caused by chemotherapy is localized due to the short half-life of the cytotoxic agents used. Once the chemotherapy cycle is completed, dental development generally continues. However, frequent exposure to high doses of these agents can result in severe damage (Mokhtari et al. 2017; Jodłowska and Postek-Stefańska 2021).<sup>(9, 47)</sup>

Shum et al. (2020) observed that children treated with equivalent doses of cyclophosphamide above 8,000 mg/m<sup>2</sup> showed a higher association of agenesis, while in the study by Wilberg et al. (2015), the only therapeutic regimen that showed a positive association with dental anomalies was the cumulative use of anthracyclines at doses greater than 120 mg/m<sup>2</sup>. Ruysinck et al. (2019) and Nishimura et al. (2013) observed a higher frequency of dental anomalies, particularly microdontia, with busulfan. A positive correlation between doxorubicin, etoposide, cisplatin, methotrexate, carboplatin, and prevalence of enamel defects was also noticed. Taurodontism was associated with the use of vincristine (Shum et al. 2020).<sup>(13)</sup>

Rabassa-Blanco et al. (2022)<sup>(20)</sup>, identified an association between alkylating drugs such as cyclophosphamide, cisplatin, carboplatin, and a higher number of cases of agenesis, microdontia, and root abnormalities. An increase in tooth agenesis was observed with higher drug concentrations of vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, ifosfamide, and etoposide. Vincristine,

---

cyclophosphamide, doxorubicin, ifosfamide, etoposide, cisplatin and 5-fluorouracil affected a higher number of teeth with microdontia (Krasuska-Sławińska et al. 2016).<sup>(13)</sup>

#### **Association between age and gender and dental anomalies**

Our analysis demonstrates a correlation between the prevalence of dental anomalies and the age at which the child is diagnosed or the age at which the child initiates antineoplastic therapy. As described by Rabassa-Blanco et al. (2022)<sup>(20)</sup> and Kang et al. (2018)<sup>(5)</sup>, dental development reaches its peak between 3 and 5 years of age, coinciding with root formation in early-developing teeth and crown formation in late-developing teeth. Therefore, patients treated at ages younger than 5 years have a higher risk of developing anomalies at the crown and root levels.

Regarding the association between dental anomalies and gender, there is no consensus in the literature. Further investigations are required.

#### **Limitations**

Tooth development is influenced by various genetic, familial and environmental factors, in addition to cancer therapy. Unfortunately, the studies we reviewed did not provide information on the patient's family history of dental anomalies, which could act as a confounding factor. Furthermore, it is important to acknowledge that the use of combination therapy, as part of the treatment protocol, makes it challenging to attribute specific dental anomalies to a single agent or therapy. The effects of these therapies overlap and the individual contributions become less distinct. Finally, there were study design limitations, as most studies were retrospective and observational and patient-samples were heterogeneous due to cancer type and cancer treatment.

#### **Conclusions**

The cure rate of pediatric cancer patients allows for a greater life expectancy. However, these patients often develop dental anomalies as a result of chemotherapy or radiation therapy, which can have a significant impact on their well-being and quality of life. Children diagnosed with cancer should be under

---

the care of a multidisciplinary team, including a dentist who is capable of identifying the most common oral and dental alterations associated with the age at which therapy is initiated, the duration and intensity of treatment, as well as the combination of different therapies. The dentist plays a crucial role not only in the diagnosis, but also in planning preventive and therapeutic regimens to minimize dental complications and improve the quality of life of young cancer survivors.

#### **Acknowledgments and Funding**

This work was supported by the Portuguese Foundation for Science and Technology (FCT) through national funds to the Center for Interdisciplinary Research in Health (CIIS) (UIDB/04279/2020 and UIDP/04279/2020). We also acknowledge funding provided by Fundação Rui Osório de Castro through the prize "Rui Osório de Castro/Millennium BCP". Thanks are due to FCT/MCTES and UCP for the CEEC institutional funding of RMS (CEECINST/00137/2018/CP1520/CT0012).

## References

1. AlQahtani SJ, Hector MP, Liversidge HM. 2010. Brief communication: The London atlas of human tooth development and eruption. *Am J Phys Anthropol.* 142(3):481–490.
2. Atif M, Mathur VP, Tewari N, Bansal K, Rahul M, Bakhshi S. 2021. Long-Term Effect of Anticancer Therapy on Dentition in Childhood Cancer Survivors: An Observational, Cross-Sectional Study. *Indian J Pediatr.*
3. Bica C, Chincesan M, Esian D, Martha K, Ion V, Marinescu LA, Earar K, Matei MN. 2017. Dental development in children after chemotherapy. *Revista de Chimie.* 68(6):1495–8.
4. Çetiner D, Çetiner S, Uraz A, Alpaslan GH, Alpaslan C, Toygar Memikoğlu TU, Karadeniz C. 2018. Oral and dental alterations and growth disruption following chemotherapy in long-term survivors of childhood malignancies. *Support Care Cancer.*
5. Cohen LE, Gordon JH, Popovsky EY, Gunawardene S, Duffey-Lind E, Lehmann LE, Diller LR. 2014. Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: High incidence of endocrine and growth problems. *Bone Marrow Transplant.* 49(4):502–508.
6. Elzembely MM, Dahlberg AE, Pinto N, Leger KJ, Chow EJ, Park JR, Carpenter PA, Baker KS. 2018. Late effects in high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue. *Pediatr Blood Amp Cancer.* 66(1):e27421.
7. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, Ness KK. 2013. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Amp Cancer.* 61(3):407–416.
8. Goho C. 1993. Chemoradiation therapy: effect on dental development. *Pediatr Dent.* 15(1):6-12.
9. Gomez-Millan J. 2009. Radiation therapy in the elderly: More side effects and complications? *Crit Rev Oncol Hematol.* 71(1):70–78.
10. Guagnano R, Romano F, Berger M, Fagioli F, Vallone V, Bello L, Vitale MC, Defabianis P. 2022. Long-term effect of anticancer therapy on

- dentition of Italian children in remission from malignant disease: A cross-sectional study. *Eur J Paediatr Dent.* 23(2):131-136.
11. Halperson E, Matalon V, Goldstein G, Saieg Spilberg S, Herzog K, Fux-Noy A, Shmueli A, Ram D, Moskovitz M. 2022. The prevalence of dental developmental anomalies among childhood cancer survivors according to types of anticancer treatment. *Sci Rep.* 12(1).
  12. Hobbie WL, Li Y, Carlson C, Goldfarb S, Laskin B, Denburg M, Goldmuntz E, Mostoufi-Moab S, Wilkes J, Smith K, Sacks N, Szalda D, Ginsberg JP. 2021. Late effects in survivors of high-risk neuroblastoma following stem cell transplant with and without total body irradiation. *Pediatr Blood Amp Cancer.* 69(3).
  13. Immonen E, Nikkilä A, Peltomäki T, Aine L, Lohi O. 2021. Late adverse effects of childhood acute lymphoblastic leukemia treatment on developing dentition. *Pediatr Blood Amp Cancer.* 68(9).
  14. Jodłowska A, Postek-Stefańska L. 2022. Duration and dose of chemotherapy and dental development. *Dent Med Probl.* 59(1):45–58.
  15. Jodłowska A, Postek-Stefańska L. 2022. Systemic Anticancer Therapy Details and Dental Adverse Effects in Children. *Int J Environ Res Public Health.* 19(11):6936.
  16. Jodłowska A, Postek-Stefańska L. 2021. Tooth development in the light of chemotherapy-induced agenesis in cancer survivors. *J Stomatol.* 74(1):28–33.
  17. Kang CM, Hahn SM, Kim HS, Lyu CJ, Lee JH, Lee J, Han JW. 2018. Clinical Risk Factors Influencing Dental Developmental Disturbances in Childhood Cancer Survivors. *Cancer Res Treat.* 50(3):926–935.
  18. Kılınc G, Bulut G, Ertuğrul F, Ören H, Demirağ B, Demiral A, Aksoylar S, Kamer ES, Ellidokuz H, Olgun N. 2019. Long-term Dental Anomalies after Pediatric Cancer Treatment in Children. *Turk J Hematol.* 36(3):155–161.
  19. Kim J, Lim HJ, Ku JH, Kook YA, Chung NG, Kim Y. 2022. Dental developmental complications in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients: A study using CMC clinical data warehouse. *PLOS ONE.* 17(12):e0279579.

20. Ko Y, Park K, Kim JY. 2013. Effect of anticancer therapy on ectopic eruption of permanent first molars. *Pediatr Dent.* 35(7):530-3.
21. Krasuska-Sławińska E, Brożyna A, Dembowska-Bagińska B, Olczak-Kowalczyk D. 2016. Antineoplastic chemotherapy and congenital tooth abnormalities in children and adolescents. *Współczesna Onkol.* 5:394–401.
22. Lindell RB, Koh SJ, Alvarez JM, Koyama T, Esbenshade AJ, Simmons JH, Friedman DL. 2015. Knowledge of diagnosis, treatment history, and risk of late effects among childhood cancer survivors and parents: The impact of a survivorship clinic. *Pediatr Blood Amp Cancer.* 62(8):1444–1451.
23. Mattos VD, Ferman S, Magalhães DM, Antunes HS, Lourenço SQ. 2019. Dental and craniofacial alterations in long-term survivors of childhood head and neck rhabdomyosarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 127(4):272–281.
24. Mokhtari RB, Homayouni TS, Baluch N, Morgatskaya E, Kumar S, Das B, Yeger H. 2017. Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget.* 8(23):38022–38043.
25. Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M. 2013. Long-term Effects of Chemotherapy on Dental Status of Children Cancer Survivors. *Pediatr Hematol Oncol.* 30(3):208–215.
26. Nishimura S, Inada H, Sawa Y, Ishikawa H. 2013. Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *Eur J Cancer Care.* 22(3):353–360.
27. Owosho AA, Brady P, Wolden SL, Wexler LH, Antonescu CR, Huryn JM, Estilo CL. 2016. Long-term effect of chemotherapy–intensity-modulated radiation therapy (chemo-IMRT) on dentofacial development in head and neck rhabdomyosarcoma patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 33(6):383–392.
28. Proc P, Szczepańska J, Skiba A, Zubowska M, Fendler W, Młynarski W. 2016. Dental Anomalies as Late Adverse Effect among Young Children Treated for Cancer. *Cancer Res Treat.* 48(2):658–667.

29. Proc P, Szczepańska J, Zubowska M, Zalewska-Szewczyk B, Młynarski W. 2020. The Broad Variability in Dental Age Observed among Childhood Survivors Is Cancer Specific. *Cancer Res Treat*.
30. Quispe RA, Rodrigues AC, Buaes AM, Capelozza AL, Rubira CM, Santos PS. 2019. A case-control study of dental abnormalities and dental maturity in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 128(5):498–507.e3.
31. Rabassa-Blanco J, Brunet-Llobet L, Marcote-Sinclair P, Balsells-Mejía S, Correa-Llano MG, Miranda-Rius J. 2022. Prevalence of, and risk factors for, dental sequelae in adolescents who underwent cancer therapy during childhood. *Oral Dis*.
32. Ribeiro I, Valença A, Bonan P. 2016. *Odontologia na Oncologia Pediátrica*. João Pessoa: Ideia.
33. Ruysinck L, Toulouse K, Bordon Cueto de Braem V, Cauwels R, Dhooge C. 2019. Impact of Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Dental Development. *Biol Blood Marrow Transplant*. 25(1):107–113.
34. Saha A, Salley CG, Saigal P, Rolnitzky L, Goldberg J, Scott S, Olshefski R, Hukin J, Sands SA, Finlay J, Gardner SL. 2014. Late effects in survivors of childhood CNS tumors treated on Head Start I and II protocols. *Pediatr Blood Amp Cancer*. 61(9):1644–1672.
35. Seremidi K, Kavvadia K, Kattamis A, Polychronopoulou A. 2021. Dental late effects of antineoplastic treatment on childhood cancer survivors: Radiographic findings. *Int J Paediatr Dent*.
36. Shum M, Mahoney E, Naysmith K, Macfarlane S, Corbett R, Narsinh M, Natarajan A, Ramadas Y, Hitchings E, Anderson H. 2020. Associations between childhood cancer treatment and tooth agenesis. *N Z Med J*. 133(1523):41-54.
37. Stolze J, Vlaanderen KC, Holtbach FC, Teeppen JC, Kremer LC, Loonen JJ, van Dulmen-den Broeder E, Heuvel-Eibrink MM, Pal HJ, Versluys B, van der Heiden-van der Loo M, Louwerens M, Raber-Durlacher JE, Bresters D, Brand HS. 2021. Long-Term Effects of Childhood Cancer Treatment on Dentition and Oral Health: A Dentist Survey Study from the DCCSS LATER 2 Study. *Cancers*. 13(21):5264.

38. Talekar AL, Musale PK, Kothare SS. 2022. Dental Caries and Dental Anomalies in Children Undergoing Chemotherapy for Malignant Diseases. *Int J Clin Pediatr Dent.* 15(4):428–432.
39. Tanaka M, Kamata T, Yanagisawa R, Morita D, Saito S, Sakashita K, Shiohara M, Kurita H, Koike K, Nakazawa Y. 2017. Increasing Risk of Disturbed Root Development in Permanent Teeth in Childhood Cancer Survivors Undergoing Cancer Treatment at Older Age. *J Pediatr Hematol Oncol.* 39(3):e150-e154.
40. Tanem KE, Stensvold E, Wilberg P, Skaare AB, Brandal P, Herlofson BB. 2022. Oral and dental late effects in long-term survivors of childhood embryonal brain tumors. *Support Care Cancer.*
41. Wilberg P, Kanellopoulos A, Ruud E, Hjermstad MJ, Fosså SD, Herlofson BB. 2015. Dental abnormalities after chemotherapy in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 7–40 years after diagnosis. *Support Care Cancer.* 24(4):1497–1506.
42. Yeung V, Gabriel M, Padhye BD. 2022. Late effects and treatment related morbidity associated with treatment of neuroblastoma patients in a tertiary paediatric centre. *Cancer Rep.*
43. Yoshimoto-Suzuki Y, Hasegawa D, Hosoya Y, Saito G, Nagase K, Gunji M, Kobayashi K, Ishida Y, Manabe A, Ozawa M. 2022. Significance of active screening for detection of health problems in childhood cancer survivors. *Front Pediatr.*