

Efeitos do tratamento quimioterápico no desenvolvimento dentário: revisão narrativa

Chemotherapy Treatment Effects on Tooth Development: Narrative Review

Amanda Correa Nascimento¹, Michelle Tillmann Biz²

Resumo

Introdução: Os tumores malignos diagnosticados em crianças com idade entre zero e quinze anos tem sua terapia administrada durante a idade de formação do dente, podendo interferir neste desenvolvimento, principalmente na formação dos dentes permanentes. **Objetivos:** analisar, por meio de uma revisão narrativa, os efeitos do tratamento quimioterápico no desenvolvimento dentário. **Métodos:** As fontes de dados englobaram dois bancos de dados. Estudos de observação clínica de grupos de pacientes cujo tratamento quimioterápico tenha sido realizado ainda na infância (entre 0 a 15 anos) foram incluídos. Nove artigos foram selecionados. **Resultados:** As deformidades do esmalte e as malformações radiculares foram as alterações mais encontradas. Não há um consenso sobre a relação entre microdontia e quimioterapia. Sobre a agenesia, quando o terceiro molar era excluído da análise, não foi observado correlação direta. Por fim, a idade ao iniciar a quimioterapia, aparece em grande parte dos estudos como o fator determinante das alterações dentárias, estando diretamente ligados ao estado de formação dentária com a época da realização do tratamento. **Conclusão:** O tratamento quimioterápico em crianças apresenta um fator de risco para a ocorrência de alterações dentárias, estando a severidade dessas alterações diretamente associada à idade do paciente ao iniciar o tratamento, sendo as alterações citadas mais recorrentes em pacientes que receberam quimioterapia entre dois e quatro anos de idade.

Palavras-chave: Quimioterapia. Odontogênese. Anormalidades dentárias.

Abstract

Introduction: The malignant tumors diagnosed in children aged between zero and fifteen years has its therapy administered during the age of tooth formation, which may interfere with this development, especially with regard to the formation of permanent teeth. **Objectives:** to analyze, through a literature review, the effects of chemotherapy on dental development. **Methods:** data sources encompassed two databases. Clinical observation studies of groups of patients whose chemotherapy treatment was performed in childhood (between 0 and 15 years old) were included. Nine articles were selected. **Results:** Enamel deformities and root malformations were the most commonly found alterations as a result of chemotherapy treatment. There is no consensus on the relationship between microdontia and chemotherapy. Regarding agenesis, when the third molar was excluded from the analysis, no direct correlation with treatment was observed. Still, no correlation was found between chemotherapy and changes in craniofacial growth or changes in tooth eruption. Finally, age at initiation of chemotherapy appears in most studies as the determining factor in dental alterations, with the state of dental formation being directly linked to the time of treatment. **Conclusion:** Chemotherapy treatment in children presents a risk factor for dental alterations, and the severity of these alterations is directly associated with the patient's age at the beginning of treatment, with the aforementioned alterations being more recurrent in patients who received chemotherapy between two and four years old.

Keywords: Chemotherapy. Odontogenesis. Cancer survivors. Tooth Abnormalities.

Introdução

Nos últimos anos no Brasil, a mediana das taxas de incidência para o câncer em crianças e adolescentes encontra-se entre 154,3 por milhão. Em crianças com idade entre um a quatro anos, o tipo de câncer mais frequente é a leucemia (41%); já entre o grupo de cinco a nove anos de idade se destacam os tumores do sistema nervoso central (28%)¹.

O câncer infantil compreende os tumores malignos diagnosticados em crianças com idade entre zero e quinze anos^{2,3}. Neste período, o processo de desenvolvimento dos dentes, está em curso.

A maioria dos dentes inicia a odontogênese ainda durante a gestação, finalizando apenas após o dente irromper a cavidade oral, sendo, portanto um processo complexo e longo⁴.

A mineralização dos dentes permanentes inicia-se entre os três meses pós-natais e os três anos de idade, sendo concluída antes da erupção dentária. A formação radicular tem início aproximadamente dois

anos antes da erupção e completa-se cerca de dois anos após. O término do desenvolvimento dental dos dentes permanentes ocorre com a finalização da formação radicular, por volta dos 18 anos de idade⁴. Portanto, existe uma janela prolongada de desenvolvimento em que o dente está sujeito a influências em sua formação.

Por ser um tratamento sistêmico, a quimioterapia pode ter efeitos na cavidade oral^{5,6} e os efeitos tardios da terapia do câncer são significativos. Dentre os fatores que parecem favorecer as sequelas que a criança terá em longo prazo estão a idade no momento do diagnóstico e o tratamento de escolha⁷.

Na busca de melhor qualidade de vida, o conhecimento das sequelas auxiliarão no diagnóstico dos efeitos tardios e uma tomada de decisão mais acertada. Diante do exposto, este estudo buscou, em uma revisão narrativa, descrever os efeitos da quimioterapia no desenvolvimento dentário.

¹ Graduação em Odontologia. Universidade Federal de Santa Catarina. Santa Catarina, Brasil.

² Docente do Curso de Graduação em Odontologia. Universidade Federal de Santa Catarina. Santa Catarina, Brasil.
Contato: Michelle Tillmann Biz. E-mail: michelle.biz@ufsc.br

Métodos

O presente estudo trata de uma revisão de literatura narrativa desenvolvida utilizando artigos científicos relacionados à quimioterapia em crianças e a sua relação com anormalidades dentárias, realizado em três etapas: 1ª) seleção da base de dados e os descritores; 2ª) coleta de dados; 3ª) análise e interpretação dos resultados.

Foi utilizado como fonte as bases de dados PubMed e SciELO, de onde foram obtidos artigos científicos originais e de revisão. O uso de fontes secundárias foi realizado de forma complementar para fundamentar a discussão dos artigos selecionados.

Foram utilizadas como descritores em saúde, as palavras-chave: chemotherapy, dental abnormalities, late effects of ALL (AcuteLymphocyticLeukemia) treatment, antineoplasticagents adverse effects, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, actinomycin D e cisplatin. Todas foram utilizadas individualmente e em combinação.

Dentre os resultados do levantamento bibliográfico, foram selecionados os artigos que continham informações de interesse para o tema. Não foi aplicada limitação de tempo de publicação e os artigos poderiam ser em língua portuguesa, espanhola ou inglesa.

A coleta de dados deu-se da seguinte forma: a) leitura exploratória do material selecionado (leitura dinâmica de verificação do interesse); b) leitura seletiva (leitura das partes de interesse); c) registro das informações extraídas das fontes (autores, ano, método, resultados e conclusões); d) leitura analítica (para ordenar e sumarizar o conteúdo das fontes e obtenção das informações relevantes ao estudo em questão).

Os critérios de inclusão para os artigos foram: estudos de observação clínica de grupos de pacientes cujo tratamento quimioterápico tenha sido realizado ainda na infância (entre zero a quinze anos). Entre os critérios de exclusão estavam: estudos que relacionam quimioterapia durante a gravidez e desenvolvimento do feto; estudos em jovens e adultos; estudos que apresentavam tratamento quimioterápico conjunto com radioterapia e transplantes de células.

Resultados

Nove artigos foram previamente selecionados e agrupados quanto a relação das alterações dentárias, fatores observados, autor, amostra e sexo. Ano. Sendo: (S) avaliado e mostrar correlação entre o tratamento; (N) avaliado e não apresentar correlação; () – não avaliado pelo estudo; (M) crianças do sexo masculino; (F) crianças do sexo feminino (Quadro1).

A cronologia de formação para a dentição permanente humana; foi caracterizada pelo tipo de dente associado aos meses /anos de vida, sendo caracterizado em: IC: incisivo central; IL: incisivo lateral; C: canino; PM1: 1º pré-molar; PM2: 2º pré-molar; M1: 1º molar; M2: 2º molar (Quadro2).

Estudo realizado por Jodlowska e Postek-Stefanska⁸, demonstra esquema gráfico das possíveis sequelas de alterações nos dentes permanentes relacionado-as com a idade ao início do tratamento quimioterápico (Figura 1).

Quadro 1: Artigos previamente selecionados e relação das alterações dentárias e fatores associados.

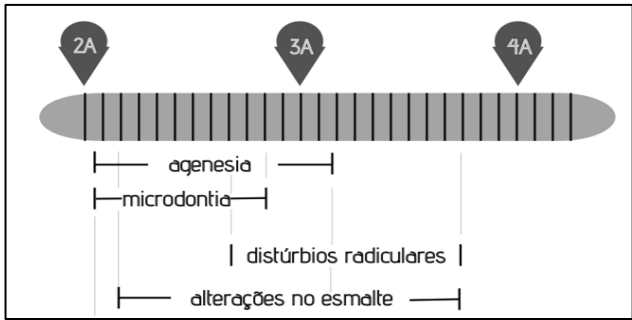
Autor, ano	No.	Alterações Encontradas						
		em Raiz			em Esmalte			
		forma de V	fechamento prematuro	encurtamento	hipoplasia	descoloração		
Alpaslan et al. 1998	30 (23M / 7F)	S	N	S	S	S	S	N
Avar, et al. 2007	96 (50M / 46F)	S	S	S	S		N	N
Çetiner et al. 2019	53 (41M / 12F)	S	N	S	S	S	S	N
Khojastepou et al. 2014	25 (16M / 9F)			S			S	
Minicucci et al. 2003	76 (43M / 33F)			S	N			S
Oguz et al. 2004	36 (29M / 7F)	N	N	N	N	S	N	N
Nasman et al. 1997	52 (29M / 23F)	S	S				N	S
Proc et al. 2016	61 (44M / 17F)			S			S	S
Wilberg et al. 2015	111			S	S		N	S

Quadro 2: Cronologia de formação para a dentição permanente humana.

		Mineralização esmalte*	Esmalte concluído	Formação radicular*	Aparecimento em boca	Raiz completa
SUPERIORES	IC	3 - 4**	3,3 - 3,7	5,0 - 6,5	7,4 - 8,3	9,3 - 10,6
	IL	10 - 12**	3,8 - 4,0	6,0 - 7,3	8,1 - 9,1	9,7 - 11,1
	C	4 - 5*	4,1 - 4,9	6,3 - 7,2	9,4 - 11,0	11,9 - 13,7
	PM1	1,5 - 1,75	5,1 - 5,8	7,2 - 9,0	9,7 - 11,0	11,8 - 13,5
	PM2	2,2 - 2,5	5,9 - 6,3	7,7 - 9,7	10,6 - 11,6	12,6 - 13,8
	M1	ao nascimento	2,6 - 2,7	4,5 - 5,5	7,2 - 7,8	9,2 - 10,1
	M2	2,5 - 3	6,3 - 6,7	8,5 - 10,5	11,8 - 12,4	13,6 - 14,6
INFERIORES	IC	3 - 4**	3,3 - 3,6	4,0 - 5,6	6,7 - 7,3	8,1 - 9,2
	IL	3 - 4**	3,7 - 4,0	4,5 - 6,5	7,3 - 8,1	8,8 - 9,9
	C	4 - 5**	4,1 - 4,8	5,7 - 7,7	9,2 - 10,9	11,4 - 13,5
	PM1	1,7 - 2**	5,0 - 5,6	7,0 - 8,5	9,9 - 11,2	11,9 - 13,3
	PM2	2,25 - 2,5	5,9 - 6,3	7,7 - 12,0	10,6 - 11,9	12,8 - 14,0
	M1	ao nascimento	2,9 - 2,7	4,5 - 5,5	7,2 - 7,8	9,2 - 10,0
	M2	2,5 - 3	6,3 - 6,7	8,5 - 10,5	11,8 - 12,5	18,3 - 18,5

Fonte: Nanci A. Ten Cate histologia oral. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019.

Figura 1 – Alterações das possíveis sequelas de alterações em dentes permanentes, relacionando-as com a idade ao início do tratamento quimioterápico.



Esquema: Jodlowska e Postek-Stefanska

Discussão

Os quimioterápicos têm como função destruir as células tumorais e podem desempenhar essa função de maneiras diferentes. Alguns, como a ciclofosfamida, interferem na divisão das células sendo capaz de fazer ligações cruzadas intra e inter-fitas de DNA e proteínas de DNA, inibindo sua replicação e induzindo à apoptose⁹. Já outros, como a vincristina, exercem sua função interagindo com componentes muito importantes do citoesqueleto interferindo em funções essenciais das células¹⁰. No entanto, esses efeitos não serão restritos às células tumorais, podendo interferir nas células não tumorais, afetando processos biológicos importantes no desenvolvimento do indivíduo.

Ocorre que estes eventos biológicos alvo dos quimioterápicos são essenciais para o desenvolvimento dos dentes, e se estendem desde o início, seguindo pela morfogênese, diferenciação celular e secreção de matrizes⁴.

Assim, o uso de quimioterápicos pode interferir nestes processos, levando a alterações na formação dos dentes.

Devido ao curto tempo de meia-vida dos agentes quimioterápicos, os defeitos dentais são localizados, de modo que a extensão dessas anormalidades dependa do tipo de quimioterápico usado e da fase de desenvolvimento do dente¹¹. E em se tratando de dente, estes efeitos tendem a ser persistentes, tendo em vista que afetam células durante a fase de formação de esmalte e dentina, interferindo na morfologia e coloração dos dentes.

Estudos de observação em crianças submetidas à quimioterapia nos primeiros anos de vida, demonstraram uma tendência de malformações dentárias, como fechamento prematuro do ápice radicular³, defeitos no esmalte, descoloração, desenvolvimento de raiz interrompido, microdontia e agenesia^{6,11}. Tanto a vincristina quanto a ciclofosfamida foram associados com essas anormalidades¹². A tabela 2 apresenta a relação dos artigos selecionados para esta análise narrativa.

A microdontia é relatada dentre as alterações dentárias em pacientes que receberam quimioterapia¹¹. Apesar de a hereditariedade ser o fator principal, influências genéticas e fatores externos afetam o tamanho dos dentes em desenvolvimento¹³. Além disso, a microdontia isolada em uma dentição permanente não é incomum, com o incisivo lateral superior mais frequentemente afetado, sendo também afetados os terceiros molares¹³.

Entre os fatores associados à microdontia, destacam-se os fatores ambientais. Interferências ocorridas antes da morfogênese da coroa podem afetar seu tamanho e forma. Embora exista a hipótese de correlação entre alterações na calcificação e a prevalência de microdontia, sua etiologia exata permanece indefinida¹⁴. Alguns estudos identificaram uma relação significativa entre a idade de início do tratamento quimioterápico (<3,5 anos) e a presença de microdente⁶. Embora parte dos estudos tenha identificado correlação entre microdontia e quimioterapia, os achados são inconsistentes.

Ainda sobre as alterações da coroa, a hipoplasia e descoloração do esmalte aparecem em alguns estudos como as alterações dentais mais comumente encontradas decorrente da quimioterapia¹¹. Esse resultado se encontra refletido nos artigos selecionados, onde,

dentre os que consideraram essa como uma anormalidade, 66,66% relatou diferença significativa.

Já a hipoplasia é uma formação incompleta ou defeituosa da matriz do esmalte dentário¹⁵, sendo caracterizada pela ausência total ou parcial do esmalte que poderá resultar em manchas esbranquiçadas, irregulares, rugosas, ou ainda, sulcos e ranhuras¹⁵. Poderá ser desencadeada por fatores sistêmicos, traumáticos, locais ou hereditários interferindo na formação normal da matriz de esmalte^{15,16}.

Embora o ameloblasto seja a célula responsável pela formação do tecido mais duro e resistente do corpo humano, trata-se de uma célula que possui um metabolismo bastante sensível. Vários são os fatores sistêmicos capazes de causar dano aos ameloblastos, entre eles: deficiências nutricionais, doenças que provocam exantemas, hipoparatiroidismos, sífilis congênita, hipocalcemia, e ainda, algumas hipoplasias de causas desconhecidas^{12,15-17}.

Correa et al.,¹⁸ reforçam que a hipoplasia de esmalte sistêmica raramente é observada na dentição decídua, visto que a maior parte da coroa dos dentes decíduos praticamente estará pronta ao nascimento. Já a formação do esmalte do dente permanente ocorre depois do nascimento⁴, período em que a criança estará mais suscetível a doenças sistêmicas crônicas¹⁸.

No estudo realizado por Avsar et al.,⁵ distúrbios de esmalte foram observados em maior frequência no grupo submetido à quimioterapia (69,8%;247 dentes). As opacidades branco/creme foram as mais prevalentes em ambos os grupos, seguidas pelas opacidades amarelo/marrom. Resultados semelhantes foram descritos em outro estudo, no qual 32,9% dos dentes com anomalias apresentaram alterações, incluindo opacidades e hipoplasia⁸.

Para o processo de formação do esmalte, os ameloblastos desenvolvem um citoesqueleto composto por microtúbulos importantes para as funções da célula¹⁹. No caso de quimioterápicos alcalóides, como a vincristina, há interação com as proteínas que compõem os microtúbulos, o que poderá influenciar no desenvolvimento e funções das células¹⁰. Assim, a maior incidência de hipoplasia e opacidade do esmalte em crianças submetidas à quimioterapia podem ser explicadas pela alteração do metabolismo do ameloblasto, resultando em alterações permanentes na matriz de esmalte⁶.

Tão frequente quanto a hipoplasia são as anomalias de desenvolvimento das raízes. Podem ser explicadas pela alteração da atividade dos odontoblastos, como consequência da função secretora anormal². Estão entre as mais frequentes malformações da raiz, o encurtamento da raiz e as raízes em forma de V^{11,20,21}.

Em um estudo realizado para observar o estado dos odontoblastos e a formação das raízes, Kawakami et al.,²² mediram o comprimento da raiz e o número de odontoblastos presentes. Tanto o comprimento quanto o número de odontoblastos no grupo tratado com ciclofosfamida foi menor.

A redução do comprimento radicular pode ser atribuída aos efeitos da ciclofosfamida sobre a atividade mitótica na zona de proliferação da raiz. Como a formação radicular depende da mitose contínua da bainha epitelial de Hertwig, interferências nesse processo podem resultar em encurtamento radicular⁴.

Resultados de estudos em modelos animais indicam que a ciclofosfamida pode interferir nos germes dentários quando administrada nos estágios iniciais do

desenvolvimento, estando associada a anormalidades do desenvolvimento radicular, como raízes curtas e em forma de V²².

Já a agenesia, em poucos artigos pode ser considerada como um dado significativo uma vez que nem sempre está claro se os terceiros molares foram contabilizados na amostragem^{3,14,23}. Estudo realizado por Alpaslan et al.² demonstra que, embora o número de agenesias tenha sido considerado significativo, a maioria dos casos envolveu terceiros molares. Considerando a alta prevalência de agenesia desse dente na população geral, esses achados enfraquecem a possibilidade de uma relação de causa-efeito.

Estudo realizado por Jodlowska e Postek-Stefanska⁸, ressalta que a análise da associação entre quimioterápicos e sequelas dentárias deve considerar a avaliação individual das medicações e a idade no início do tratamento, uma vez que a ausência desses fatores pode levar a conclusões equivocadas. Nos grupos avaliados, não foi observada agenesia em pacientes tratados com cisplatina, enquanto aqueles que receberam doxorubicina apresentaram maior prevalência. Tal diferença pode estar relacionada à idade média mais avançada no início do tratamento com cisplatina, em contraste com a menor idade observada no grupo tratado com doxorubicina.

A odontogênese compreende estágios distintos, e distúrbios como a agenesia resultam de interferências nos estágios iniciais, especialmente durante o processo de indução de formação⁴. Ao nascimento, incisivos, caninos e primeiros molares permanentes apresentam germes em estágios mais avançados de desenvolvimento, já tendo ultrapassado a fase de indução, enquanto segundos pré-molares e segundos molares encontram-se em fases iniciais. Dessa forma, a agenesia associada ao tratamento quimioterápico acomete preferencialmente segundos pré-molares e segundos molares, com maior risco quanto mais precoce for a terapia¹⁴.

A respeito do tempo de duração da terapia, apesar de alguns autores observarem correlação²⁵, os resultados encontrados por Jodlowska e Postek-Stefanska⁸, não confirmam essa hipótese. Isso porque em diferentes grupos de quimioterápicos, tratamentos mais prolongados frequentemente não apresentaram sequelas dentárias. Observou-se, por exemplo, ausência de agenesia em pacientes tratados por mais tempo com vincristina, bem como ausência de microdontia em tratamentos prolongados com outros fármacos. Dessa forma, não foi identificada relação entre o tipo de medicamento, a duração do tratamento e a ocorrência de defeitos dentários^{19,13,26}.

As sequelas dentárias, relacionam estas com a tendência de acometer determinados dentes, como, por exemplo, dos dentes com maior frequência de raízes encurtadas como os incisivos inferiores^{2,3,5}. E também a agenesia, que aparece sendo relacionada aos segundos pré-molares e segundos molares¹⁴. No entanto, correlação entre deformidades e dentes afetados não pode ser adequadamente discutida sem a consideração da idade média dos grupos avaliados, uma vez que a faixa etária no início do tratamento é determinante para o risco de alterações dentárias.

Em relação à influência da idade, apesar de alguns estudos não terem encontrado correlação^{5,21,23}, muitos trabalhos encontraram resultados que relacionam efeitos quimioterápicos com a idade de início do tratamento. Desta forma, acredita-se que uma idade jovem no início do tratamento seja o maior fator de

risco. Assim, quanto mais cedo a terapia for iniciada, maior a probabilidade de anomalias dentárias, e maior também a tendência à anomalias mais graves^{6,24,27-29}.

No estudo de Jodlowska e Postek-Stefanska⁸ foi observado correlações entre determinadas deformidades dentárias e a idade média no início do tratamento. A agenesia foi mais frequentemente diagnosticada em pacientes que iniciaram a terapia entre 24,9 e 38,14 meses. A redução do tamanho dentário foi mais comum quando o tratamento teve início entre 24,9 e 34,72 meses. Distúrbios radiculares apresentaram prevalência de 11,11% no grupo que iniciou o tratamento entre 32,4 e 45 meses, enquanto as alterações de esmalte ocorreram em pacientes com início da terapia entre 26,6 e 45 meses. A macrodontia foi observada em pacientes que iniciaram o tratamento entre 24,9 e 38,14 meses, com predomínio nos primeiros molares permanentes.

Assim, conclui-se que o tratamento quimioterápico na infância associa-se ao desenvolvimento de alterações dentárias, com maior frequência de deformidades do esmalte e malformações radiculares. Não há consenso quanto à relação com microdontia, nem evidência de correlação direta com agenesia dentária quando excluídos os terceiros molares. A idade ao início do tratamento, o estágio da odontogênese e a duração da quimioterapia são determinantes para a ocorrência e severidade das alterações, com maior prevalência em pacientes tratados entre dois e quatro anos de idade.

Referências

1. Feliciano SVM, Santos MO, Pombo-de-Oliveira MS. Incidência y mortalidad por Cáncer entre Niños e Adolescentes: una Revisión Narrativa. *Rev. Bras. Cancerol.*, 2018; 64(3): 389-396
2. Alpaslan G, Alpaslan C, Gögen H, Aynur O, Çetiner S, Karadeniz C. Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1999; 87(3):317-321.
3. Çetiner D, Çetiner S, Uraz A, Alpaslan GH, Alpaslan C, Memikoğlu TUT, et al. Oral and dental alterations and growth disruption following chemotherapy in long-term survivors of childhood malignancies. *Support Care Cancer*, 2019; 27(5):1891-1899.
4. Nanci A. *Ten Cate histologia oral*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019.
5. Avşar A, Elli M, Darka Ö, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007; 104(6):781-789.
6. Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. *Leuk Res.*, 2003; 27(1):45-50.
7. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.*, 2014; 64(2):83-103.
8. Jodlowska A, Postek-Stefanska L. Duration and dose of chemotherapy and dental development. *Dent Med Probl.*; 2022 Jan-Mar; 59(1):45-58.

9. Ishida Y, Sakamoto N, Kamibeppu K, Kakee N, Iwai T, Ozono S, et al. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: Part 2. Impact of radiotherapy. *Int J Hematol.*, 2010; 92(1):95–104.
10. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer*, 2004;253–265.
11. Näsman M, Forsberg C-M, Dahllöf G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur Journal Orthod.*, 1997; 19(2):151–159.
12. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, et al. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, 2009; 115(24):5817–5827.
13. Neville B, Damm D, Allen C, Chi A. *Patologia Oral & Maxilofacial*. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2016.
14. 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; 48(2):658–667.
15. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. *Tratado de Patologia Bucal*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1987.
16. McDonald RE. *Odontopediatria*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1977.
17. Needleman HL, Allred E, Bellinger D, Leviton A, Rabinowitz M, Iverson K. Antecedents and correlates of hypoplastic enamel defects of primary incisors. *Pediatr Dent*, 1992; 14(3):158–166.
18. Correa MSNP, Mathias RS. *Radiologia em odontologia: primeira infância. Odontopediatria na primeira infância*. São Paulo: Santos Publicações; 1998.
19. Thesleff I, Jernvall J. The enamel knot: a putative signaling center regulating tooth development. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.*, 1997; 62:257–267.
20. Duggal M. Root surface areas in long-term survivors of childhood cancer. *Oral Oncol.*, 2003; 39(2):178–183.
21. Oğuz A, Çetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarlı G. Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci*, 2004;112(1):8–11.
22. Kawakami T, Nakamura Y, Karibe H. Cyclophosphamide-induced morphological changes in dental root development of ICR mice. *PLoS one*, 2015; 10(7):e0133256.
23. Khojastepour L, Zareifar S, Ebrahimi M. Dental anomalies and dental age assessment in treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Ped Hematol Oncol*, 2014; 4(4):172–177.
24. Wilberg P, Kanelloupoloulos A, Ruud E, Hjermstad M, Fosså S, Herlofson B. Dental abnormalities after chemotherapy in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 7–40 years after diagnosis. *Support Care Cancer*, 2016; 24(4):1497–1506.
25. Krasuska-Stawińska E, Dembowska-Bagińska B, Brożyna A, Olczak-Kowalczyk D, Czarnowska E, Sowińska A. Changes in the chemical composition of mineralised teeth in children after antineoplastic treatment. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2018; 22(1):37–41.
26. Kinirons M, Fleming P, Boyd D. Dental caries experience of children in remission from acute lymphoblastic leukemia in relation to the duration of treatment and the period of time in remission. *Int J Paediatr Dent*, 1995; 5(3):169–172.
27. Kaste S, Hopkins K, Jones D, Crom D, Greenwald C, Santana V. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 1997; 11(6):792–796.
28. Kang C-M, Hahn SM, Kim HS, Lyu CJ, Lee J-h, Lee J, et al. Clinical risk factors influencing dental developmental disturbances in childhood cancer survivors. *Cancer Res Treat*, 2018; 50(3):926–935.
29. Pedersen L, Clausen N, Schroder H, Schmidt M, Poulsen S. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy. *Int J Paediatr Dent*, 2012; 22(4):239–43.