

ANA CLAUDIA GALVÃO DE AGUIAR KOUBIK

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS IDADES CRONOLÓGICA, ÓSSEA E
DENTÁRIA EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA DE FANCONI**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Odontologia da
Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
como parte dos requisitos para obtenção
do título de Mestre em Odontologia, Área
de concentração em Estomatologia**

**Orientadora: Prof^a Dr^a Beatriz Helena
Sottile França**

CURITIBA

2004

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Marinalva e Ayrton pelo apoio, amor e ajuda incansável, que me ensinaram o real valor da vida, do amor, da caridade, sempre presentes ao meu lado, me incentivando a lutar pelos meus objetivos, fossem quais fossem os obstáculos.

Ao meu esposo Roberto pelo amor, carinho, compreensão e estímulo para meu crescimento profissional.

Aos meus filhos Mariana e Robertinho, razão da minha vida. É por vocês e para vocês mais esta conquista, com muito amor...

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me concedido saúde e sabedoria.

À minha família pelo incentivo e confiança, que sempre participou com orgulho das minhas conquistas.

À Prof^a Beatriz Helena Sottile França pelo exemplo, pela confiança em mim depositada, pela preciosa atenção, carinho e otimismo e pela dedicada e valiosa orientação neste trabalho.

À Prof^a Marina de Oliveira Ribas, que sempre acreditou em minha pessoa, sempre me incentivou e sempre me acolheu com seu abraço amigo e suas palavras de carinho.

Agradeço imensamente ao Prof. Sérgio Aparecido Ignácio pela excelente realização da análise estatística e grandiosa contribuição neste trabalho.

Aos professores do Mestrado em Odontologia, área de concentração Estomatologia, pelos conhecimentos transmitidos e ajuda em minha formação.

Aos pacientes portadores de Anemia de Fanconi e seus familiares pela compreensão na realização desta pesquisa, tornando-a possível em busca de melhores condições de vida e esperança.

Aos colegas e amigos de turma Acir Dirschnabel, José Antônio Rossi dos Santos, Larissa Gallassini, Lúcia de Fátima Ávila Castro, Luiza Foltran de Azevedo, Magna C. M. Thiele, Melissa R. Araújo e Tatiana Mattioli, companheiros dos mesmos ideais, pela amizade e agradáveis momentos de convívio.

Agradeço especialmente às amigas Melissa R. Araújo e Tatiana Mattioli pela grandiosa contribuição no estudo sobre Anemia de Fanconi, facilitando a realização do meu trabalho.

Agradeço a Universidade Tuiuti do Paraná, na qual faço parte do corpo docente e a coordenação do curso de Odontologia Cláris Eneida Dalla Bona e Natanael Henrique Mattos por todo apoio oferecido.

Agradeço eternamente ao grande amigo Dr. Enzo Rovigatti que sempre depositou confiança em meu trabalho profissional, me incentivando à carreira acadêmica e pelos nossos laços de amizade.

Ao Hécio pela realização das tomadas radiográficas, sempre com boa vontade.

Às secretárias Neide Reis Borges e Flavia Roberta dos Reis pela amizade e por todo apoio oferecido.

Às funcionárias do Hospital de Clínicas da UFPR Marlene, Cláudia e Cléia pela ajuda na realização deste trabalho.

A todos aqueles que, por um ou outro meio, contribuíram para o meu aprimoramento profissional e realização deste grande ideal.

Muito obrigada.

“Há homens que lutam um dia, e são bons;
Há homens que lutam um ano, e são melhores;
Há aqueles que lutam muitos anos, e são muito bons;
Porém, há aqueles que lutam toda a vida;
Esses são imprescindíveis”

- Bertold Brecht -

SUMÁRIO

| | |
|--|-------------|
| LISTA DE TABELAS | viii |
| LISTA DE SIGLAS | ix |
| LISTA DE SÍMBOLOS | x |
| LISTA DE FIGURAS | xi |
| RESUMO | xii |
| ABSTRACT | xiii |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 3 |
| 2.1 DEFINIÇÃO DE ANEMIA DE FANCONI | 3 |
| 2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS | 3 |
| 2.3 ATRASO DO CRESCIMENTO ÓSSEO | 10 |
| 2.4 ATRASO DO CRESCIMENTO ÓSSEO E DENTAL..... | 13 |
| 2.5 FISIOPATOLOGIA | 14 |
| 2.6 DIAGNÓSTICO | 16 |
| 2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL..... | 19 |
| 2.8 TRATAMENTO..... | 20 |
| 2.8.1 Tratamento de Suporte e Hormonal | 21 |
| 2.8.2 Transplante de Medula Óssea | 23 |
| 2.8.3 Outras Formas de Tratamento | 25 |
| 2.9 PROGNÓSTICO | 27 |
| 2.10 IDADE ÓSSEA | 28 |
| 2.11 IDADE DENTÁRIA | 36 |
| 3 PROPOSIÇÃO | 40 |
| 4 METODOLOGIA | 41 |
| 4.1 POPULAÇÃO | 41 |
| 4.2 AMOSTRA..... | 41 |
| 4.3 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..... | 42 |
| 4.4 EXAMES RADIOGRÁFICOS | 42 |
| 4.5 AVALIAÇÃO DAS IDADES ÓSSEA E DENTÁRIA..... | 43 |
| 4.6 CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DAS IDADES ÓSSEA E DENTÁRIA | 43 |

| | |
|--|----|
| 4.7 TRATAMENTO ESTATÍSTICO | 44 |
| 5 RESULTADO | 47 |
| 6 DISCUSSÃO | 50 |
| 7 CONCLUSÕES | 52 |
| GLOSSÁRIO | 53 |
| REFERÊNCIAS | 57 |
| APÊNDICE 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA..... | 67 |
| APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..... | 68 |
| APÊNDICE 3 – ANAMNESE | 72 |
| APÊNDICE 4 – TABELA 1 | 73 |
| APÊNDICE 5 – TABELA 2 | 74 |
| APÊNDICE 6 – TABELA 4 | 75 |
| APÊNDICE 7 – TABELA 5 | 76 |
| APÊNDICE 8 – TABELA 6 | 77 |
| APÊNDICE 9 – TABELA 7 | 78 |
| APÊNDICE 10 – TABELA 8 | 79 |
| APÊNDICE 11 – TABELA 9 | 80 |
| ANEXO 1 – QUADRO 1..... | 81 |
| ANEXO 2 – QUADRO 2..... | 82 |
| ANEXO 3 – FIGURA 1 | 83 |
| ANEXO 4 – QUADRO 3..... | 84 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| TABELA 1 - ESTIMATIVA DA IDADE ÓSSEA EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA DE FANCONI SEGUNDO GREULICH & PYLE, HC-UFPR, CURITIBA, 2003-2004 | 73 |
| TABELA 2 - ESTIMATIVA DA IDADE DENTÁRIA EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA DE FANCONI SEGUNDO NICODEMO, MORAES, MÉDICI FILHO, HC-UFPR, CURITIBA, 2003-2004..... | 74 |
| TABELA 4 - TESTE DE NORMALIDADE DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA AS VARIÁVEIS ANALISADAS | 75 |
| TABELA 5 - TESTE ESTATÍSTICO PARA A DIFERENÇA ENTRE IDADE CRONOLÓGICA E IDADE ÓSSEA, IDADE CRONOLÓGICA E IDADE DENTÁRIA, E IDADE ÓSSEA E IDADE DENTÁRIA..... | 76 |
| TABELA 6 - ESTIMATIVA DAS EQUAÇÕES DE REGRESSÃO LINEAR SIMPLES TENDO COMO VARIÁVEL DEPENDENTE AS IDADES ÓSSEA E DENTÁRIA E COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE A IDADE CRONOLÓGICA COM O INTERCEPTO | 77 |
| TABELA 7 - ESTIMATIVA DAS EQUAÇÕES DE REGRESSÃO LINEAR SIMPLES TENDO COMO VARIÁVEL DEPENDENTE AS IDADES ÓSSEA E DENTÁRIA E COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE A IDADE CRONOLÓGICA SEM O INTERCEPTO | 78 |
| TABELA 8 - TRATAMENTO PROPOSTO AOS PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA DE FANCONI ATÉ O MOMENTO DO ESTUDO SEGUNDO PRONTUÁRIOS DO HC-UFPR, CURITIBA, 2003-2004 | 79 |
| TABELA 9 - ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS E ANOVA DAS DIFERENÇAS ENTRE IDADE ÓSSEA E IDADE CRONOLÓGICA E IDADE DENTÁRIA E IDADE CRONOLÓGICA SEGUNDO OS GRUPOS ANALISADOS, CURITIBA-PR, 2003-2004..... | 80 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|----------------|---|
| AF | – Anemia de Fanconi |
| CFA | – Ciclofosfamida |
| DBA | – Anemia de Diamond-Blackfan |
| DC | – Disceratose congênita |
| DECH | – Doença do enxerto contra o hospedeiro |
| DEB | – Diepoxibutano |
| EPO | – Eritropoetina |
| G-CSF | – Fator estimulante de colônias granulocíticas |
| GM-CSF | – Fator estimulante de colônias granulo-monocíticas |
| GH | – Hormônio de Crescimento |
| Gy | – Grey (unidade de medida de dosagem radioterápica) |
| HC | – Hospital de Clínicas |
| HCMV | – <i>Citomegalovírus humano</i> |
| HSV | – <i>Vírus herpes simples</i> |
| IC | – Idade Cronológica |
| ID | – Idade Dentária |
| IFAR | – Registro Internacional de Anemia de Fanconi |
| IO | – Idade Óssea |
| MMC | – Mitomicina C |
| MO | – Medula Óssea |
| O ₂ | – Oxigênio |
| SNC | – Sistema Nervoso Central |
| TAR | – Trombocitopenia com ausência do radio. |
| TMO | – Transplante de Medula Óssea |
| UFPR | – Universidade Federal do Paraná |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|-----------------|----------------------|
| g | – grama |
| cm | – centímetro |
| dl | – decilitro |
| Kg | – Kilograma |
| KV | – Kilovoltagem |
| mA | – Miliamperagem |
| mg | – Miligrama |
| mm ³ | – milímetros cúbicos |
| % | – Por cento |
| ® | – Marca registrada |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DO APARELHO ORTHOPHOS CD | 81 |
| QUADRO 2 - SÍNTESE DAS ALTERAÇÕES CRONOLÓGICAS NA MÃO E PUNHO SEGUNDO ATLAS DE GREULICH & PYLE (1959) | 82 |
| FIGURA 1 - RADIOGRAFIA DE MÃO E PUNHO MOSTRANDO OS 30 CENTROS DE OSSIFICAÇÃO ENUMERADOS EM ORDEM CRESCENTE DE APARECIMENTO RETIRADO DO ATLAS DE GREULICH & PYLE (1959) .. | 83 |
| QUADRO 3 - TABELA CRONOLÓGICA DA MINERALIZAÇÃO DOS DENTES PERMANENTES ENTRE BRASILEIROS SEGUNDO NICODEMO, MORAES E MÉDICE FILHO | 84 |

RESUMO

KOUBIK, Ana Cláudia Galvão de Aguiar. **Estudo Comparativo entre as Idades Cronológica, Óssea e Dentária em Pacientes Portadores de Anemia de Fanconi**. Curitiba: Pontifícia Universidade Católica do Paraná. 2004, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Mestrado em Estomatologia.

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada clinicamente pela falência progressiva da medula óssea, malformações congênitas, atraso do crescimento e predisposição à leucemia e tumores sólidos. Existem onze subtipos genéticos de AF caracterizados por grupos de complementação FA-A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J e L. A proposta do presente estudo foi comparar as idades cronológica (IC), idade óssea (IO) e idade dentária (ID) por meio da estimativa da IO segundo Greulich & Pyle (1959) e estimativa da ID segundo Nicodemo, Moraes e Médici Filho (1974), e avaliar se a terapêutica utilizada tem ou não influência nas idades estimadas. Foram avaliados 30 pacientes portadores de AF, que estavam em tratamento no Hospital de Clínicas da UFPR, sendo 15 do sexo feminino e 15 do sexo masculino, com variação etária de 2 à 18 anos, tendo como média 10 anos de idade. A amostra foi dividida em três grupos de acordo com a terapêutica que estavam recebendo. No grupo 1, pacientes que não faziam uso de medicamentos, no grupo 2, pacientes que faziam uso de oximetolona e no grupo 3 pacientes que além do uso de oximetolona, realizavam transfusões sanguíneas. Foram realizadas radiografia de mão e punho para estimativa da IO e radiografia panorâmica para estimativa da ID. Os resultados obtidos, após tratamento estatístico, mostraram que os valores médios das variáveis IC, IO e ID para os 30 pacientes foram 8,91 anos, 7,90 anos e 7,75 anos respectivamente, indicando valores médios menores para IO e ID em relação à IC ($p < 0,01$). A terapêutica revelou não influir no atraso médio entre os 3 grupos, tanto para IO quanto para ID.

Palavras Chaves: Anemia de Fanconi, idade óssea, idade dentária, radiografia, Odontologia.

ABSTRACT

KOUBIK, Ana Cláudia Galvão de Aguiar. **Comparative study of chronological, osseous and dental age in Fanconi's anemia patients.** Curitiba: Pontifícia Universidade Católica do Paraná. 2004, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Mestrado em Estomatologia.

Fanconi's anemia (FA) is a genetic autosomal recessive disorder. It is clinically characterized by progressive bone marrow failure, congenital abnormalities, growth retardation and predisposition to leukemia and solid tumors. There are eleven genetic subtypes characterized by complementation groups FA- A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J and L. The purpose of this study was compare the chronological age (CA), osseous age (OA) and dental age (DA) by estimation of OA according to Greulich & Pyle (1959) and estimation of DA according to Nicodemo, Moraes and Medici Filho (1974), and if the therapeutic had influence or not on ages estimation. There was evaluated 30 FA patient's which were being treated at *UFPR Hospital de Clínicas*, 15 female and 15 male, aged between 2 to 18, average 10 years old. The sample was divided into three groups according to the therapeutic. Group 1: patients who were not taking any medicine; group 2: patients who were taken oxymetholone and group 3: besides oxymetholone they were receiving blood transfusion. Hand and wrist radiograph for OA estimation and panoramic radiograph for DA estimation were taken. Statistical analysis demonstrated median values for CA, AO and DA for the 30 patients were 8,91 years, 7,90 years and 7,75 years respectively, pointing to low median values for OA and DA regarding CA ($p < 0,01$). The therapeutic has not influence on median retardation in the three groups, not only for OA but also for DA.

KEYWORDS: Fanconi's anemia, osseous age, dental age, radiography, odontology.

1 INTRODUÇÃO

Anemia de Fanconi é uma doença genética de herança autossômica recessiva com manifestações clínicas heterogêneas. Caracteriza-se por deficiência da medula óssea, malformações congênitas, atraso do crescimento e associação a neoplasias (PASQUINI; ZANIS NETO, 2001).

O conhecimento sobre crescimento e desenvolvimento fornece base para compreender a atividade funcional do indivíduo, tanto antes quanto depois da maturidade. Oferece um fundamento para o estudo da fisiologia, da patologia, do diagnóstico e da cirurgia (CARVALHO; CARVALHO; SANTOS PINTO, 1990).

Durante o processo de crescimento, acontecem alterações morfológicas, tais como, modificações no comprimento, volume e peso, devido a uma somatória de fenômenos celulares, bioquímicos, biofísicos e morfogenéticos, cuja integração é pré-determinada pela hereditariedade, modificada pelo meio ambiente, resultando no aumento físico do corpo (GUZZI; CARVALHO, 2000).

Apoiando-se no conceito de que a idade cronológica individual não está necessariamente bem correlacionada com a idade óssea, que alguns indivíduos podem estar atrasados ou avançados em relação a sua idade cronológica e, ainda, que o corpo humano está sujeito a uma multiplicidade de fatores extrínsecos e intrínsecos, durante o seu amadurecimento, qual provocam modificações em seu crescimento e em sua maturação, torna-se necessária uma avaliação segura do crescimento que melhor expresse a condição do desenvolvimento humano, a fim de estimar a idade real de um indivíduo, uma vez que a idade cronológica pode não refleti-la com fidelidade (PINTO,1997).

A maturação dos ossos indica padrões normais, atraso ou precocidade no desenvolvimento esquelético, estima precisar exatamente em que estágio o indivíduo se encontra num determinado momento, e é de relevante valor para o diagnóstico e o plano de tratamento em diversas especialidades médicas e odontológicas (WEBER; URSI, 2002).

Os estudos de CUROTTO; ALLIENDE; LACASSIE (1982), DAZA; CASAS; RUEDA (1990), OLIVEIRA; HAUFF (1996), NISHI et al. (1999), KERVILER et al.

(2000), WAJNRAJCN; GERTNER (2001), PASQUINI; ZANIS NETO (2001), MASSA et al. (2002), ALTER (2002), OKSÜZOGLU; YALÇIN (2002), SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003) relatam o atraso do crescimento nos pacientes portadores de anemia de Fanconi, e o estudo de MORISAKI; ABE; SOBUE (1989) relata o atraso no crescimento e no desenvolvimento da dentição permanente, em uma criança de 9 anos e 9 meses, portadora de anemia de Fanconi. Porém, pouca informação se reporta às idades óssea, dentária e cronológica dos pacientes examinados.

Segundo MOYERS (1991), a “idade óssea” (IO) baseia-se na calcificação das cartilagens, principalmente dos ossos do carpo e da mão; a “idade dentária” (ID), na calcificação ou na erupção dos dentes; e a “idade cronológica” (IC) é expressada em anos e meses desde o nascimento do indivíduo.

De acordo com CORDEIRO et al. (1997), vários autores estudaram essa correlação, encontrando resultados diversos e uma inter-relação muito grande entre as idades óssea, dentária e cronológica, e são unânimes em afirmar que as variações encontradas podem não só determinar o diagnóstico como influenciar no planejamento do tratamento. A idade cronológica, por si só, não é suficiente para a identificação da progressão dos estágios de desenvolvimento. Durante os períodos de crescimento, os indicadores desses estágios provavelmente estabelecem a melhor forma para a avaliação da idade cronológica e a associação com o momento de crescimento esquelético. Esses estudos são realizados por meio de observações de eventos específicos que, comparados a determinados indicadores ou tabelas já consagradas, permitem uma avaliação individual da amostra. Grande parte deles é realizado utilizando-se radiografias, principalmente aqueles que envolvem observações de elementos mineralizados, como ossos e dentes.

Frente a essas afirmações, o presente estudo propõe comparar as idades cronológica, óssea e dentária em pacientes portadores de anemia de Fanconi, por meio da estimativa da idade óssea de mão e punho segundo Greulich & Pyle (1959) e estimativa da idade dentária segundo Nicodemo, Moraes e Médici Filho (1974), e avaliar se a terapêutica utilizada tem ou não influência nas idades estimadas, pois essas avaliações tornam-se um dado importante para o diagnóstico e a pesquisa das alterações do crescimento e desenvolvimento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO DE ANEMIA DE FANCONI

A anemia de Fanconi (AF) foi descrita em 1927 por um pediatra suíço, Guido Fanconi que relatou o caso de três irmãos com 5, 6 e 7 anos com pancitopenia associada a múltiplas malformações congênitas. AF é uma doença genética de herança autossômica recessiva, caracterizada por falência progressiva da medula óssea, malformações congênitas e atraso do crescimento, com predisposição ao desenvolvimento de leucemia aguda e tumores sólidos, cuja característica chave, a nível celular, é a hipersensibilidade celular a agentes replicadores do DNA, resultando em instabilidade cromossômica e morte celular. Apresenta evolução invariavelmente fatal e inicia suas manifestações clínicas geralmente na infância. Os sintomas e o curso clínico dessa doença são variáveis, diferindo entre as várias famílias e mesmo nos membros afetados da mesma família. Segundo a IFAR (*International Fanconi Anemia Registry*), a AF acomete igualmente sexo masculino e feminino e ocorre em todos os grupos étnicos (OLIVEIRA; HAUFF, 1996).

A AF é o grupo mais freqüente de anemia aplástica na infância. É uma doença rara de maior prevalência nas últimas décadas devido ao uso de técnicas que estudam a fragilidade cromossômica. Afeta 1:360.000 nascimentos. É considerada heterozigota a 0,5% da população e a freqüência estimada de heterozigotos é de 1:300 habitantes nos EUA e Europa, e de 1:100 no Sul da África e entre os judeus. As pessoas de origem cigana também apresentam uma incidência maior. A proporção de homens e mulheres é de 3/1. A idade média de diagnóstico é de 8 anos, 75% dos casos se diagnostica entre 4 e 14 anos, embora haja casos registrados desde o nascimento até os 48 anos (SAGASETA DE ILURDOZ et al. , 2003).

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A AF apresenta clínica heterogênea, iniciando suas manifestações geralmente na infância. Segundo PASQUINI; ZANIS NETO (2001), cerca de 20%

dos indivíduos doentes possuem aparência normal ao exame clínico e a idade média de início das manifestações clínicas é de 8 anos.

De acordo com PASQUINI; ZANIS NETO (2001), ALTER (2002), as anomalias e malformações na AF são: pigmentação anormal da pele, como hiperpigmentação, manchas café com leite ou hipopigmentação; malformações cardíacas com ou sem insuficiência cardíaca; malformações renais, rins ectópicos ou pélvicos, em forma de ferradura, hipoplásico ou displásico, ausente ou duplicados; defeitos esqueléticos, como polegar ausente, polegar hipoplásico, extranumerário, bífido, curto, baixa implantação, trifalangeal, tubular, enrijecido e de topografia anômala, ausência de rádio (apenas quando polegares anormais), clinodactilia, sindactilia, dedos e falanges extra-numerários; microcefalia, hidrocefalia, atraso do crescimento, nanismo (por deficiência de produção do hormônio de crescimento), ausência ou hipoplasia do primeiro metacarpiano, luxação congênita do quadril, anormalidades de face e mandíbula, micrognatia, microdontia, escoliose, vértebras extras, anormalidades vertebrais, pescoço curto, impressões digitiformes no crânio, osteoporose, linha do cabelo baixa, artéria radial ausente ou anômala, microftalmia, microstomia, estrabismo, nistagmo, pregas de epicanto, hipertelorismo, retardo mental, malformações de orelhas ou surdez, hipogenitalismo, baixo peso neonatal, sela túrcica anômala, hipodesenvolvimento gonadal e espermatogênese insuficiente, malformações gastrointestinais e cardiopulmonares.

Segundo ALTER (2002), aproximadamente 75% dos pacientes apresentam defeitos ao nascimento, como hiperpigmentação da pele, manchas café com leite (mais de 50%), atraso do crescimento (50%), anomalia do polegar ou rádio (40%), gônadas masculinas anormais (30%), microcefalia (25%), anormalidades oculares (20%), defeitos estruturais renais (20%), baixo peso ao nascimento (10%) e alteração na audição (10%). O autor ainda relata que apesar de muitos pacientes apresentarem defeitos ao nascimento, o atraso do crescimento e pigmentações melânicas tornam-se aparentes na infância.

Para KERVILER et al. (2000) as hiperpigmentações na pele, caracterizadas por manchas café com leite são resultantes da deposição de melanina e foram encontradas em 63-79% dos pacientes. Essas pigmentações são vistas geralmente no tronco, ao redor do pescoço, virilhas e axilas com limites difusos. As características faciais dos pacientes portadores de AF são peculiares, com base

nasal larga, pregas de epicanto e micrognatia. Ao exame radiográfico a imagem da face é estreita sem maiores deformidades nos ossos faciais. O sistema genitourinário é envolvido em aproximadamente 30% dos pacientes com AF, sendo que a maioria dos defeitos renais é estrutural, como rins aplásicos, hipoplásicos ou ectópicos, no entanto, geralmente, os rins permanecem funcionais. Malformações gastrointestinais foram observadas em menos de 14% e as cardiopatias congênitas em 28% dos pacientes avaliados. Microcefalia foi observada em 37% e a hidrocefalia em menos de 5% dos pacientes, estas anormalidades podem estar associadas com retardo mental.

De acordo com SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003), as manifestações clínicas da AF se agrupam em quatro grandes grupos, defeitos ou anomalias físicas existentes no nascimento, endocrinopatias e atraso do crescimento, surgimento de tumores sólidos e anomalias hematológicas que incluem insuficiência medular e desenvolvimento de leucemia ou síndrome mielodisplásica. As crianças apresentam 60 a 75% das anomalias congênitas. A pele é afetada em 60% dos casos, apresentando manchas café com leite ou hiperpigmentação generalizada dando lugar a uma “pele bronzeada”. Anomalias do polegar presentes em 50%. Anomalias nas gônadas e no desenvolvimento sexual afetam 37% dos homens e 3% das mulheres, com atraso na menarca, ciclos menstruais irregulares e diminuição da fertilidade. Em 25% dos casos se encontra anomalia crânio-facial. Em 23 % existe alguma anomalia renal. O atraso mental não é tão freqüente e somente 13% dos pacientes apresentam. Os defeitos cardíacos podem ser vistos em 6% e as malformações gastrointestinais em 4%. O risco de desenvolver tumores sólidos aumenta especialmente a partir dos 20 anos de vida. As mulheres têm risco de desenvolver tumores de mama, colo de útero e vulva. Em ambos os sexos, a qualquer idade, porém, sobretudo em homens a partir dos 40 anos, especialmente se fumantes, existe risco de desenvolver câncer de cabeça, pescoço e esôfago.

Segundo PASQUINI (2000), a síndrome mielodisplásica ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes e não apresenta nenhuma característica própria, aproximadamente 20% dos pacientes com AF desenvolvem neoplasia maligna. A leucemia mielóide aguda ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes. A idade média de transformação leucêmica é 16 anos, sendo usualmente fatal, especialmente pela toxicidade dos agentes citotóxicos usados em seu

tratamento devido as características biológicas das células da AF que as tornam exageradamente sensíveis a estes medicamentos. Portanto, a leucemia dos pacientes com AF difere significativamente das demais leucemias, pois o tratamento em geral é ineficaz e poucos são os pacientes que alcançam remissão. Tumores malignos de diferentes órgãos têm sido descritos, predominando os localizados em pele, trato-gastrointestinal e urogenitais, geralmente são considerados carcinomas de células escamosas que ocorrem em pacientes mais velhos.

De acordo com OLIVEIRA; HAUFF (1996), a falência severa da medula óssea ocorre geralmente nos primeiros 15 anos de vida e a expectativa de vida dos pacientes com pancitopenia varia de 3 a 9 anos, sendo as complicações da anemia aplástica severa as principais causas de morte na AF. As características laboratoriais do hemograma em pacientes com AF são a presença freqüente de trombocitopenia ou leucopenia antes do desenvolvimento da pancitopenia, que é progressivamente mais grave. Os eritrócitos geralmente são macrócitos, configurando um quadro hematológico indistinguível de anemia aplástica grave. No esfregaço de sangue periférico são encontrados eritrócitos macrócitos com moderada poiquilocitose e anisocitose. Há redução de plaquetas e leucócitos. O esfregaço sanguíneo e o hemograma podem não ser específicos na distinção de AF e anemia aplástica adquirida. No entanto, na AF, os eritrócitos podem ser maiores e os níveis de hemoglobina fetal (HbF) aumentados. O aspirado de medula óssea é hipocelular e gorduroso com poucos elementos hematopoéticos, idêntica à medula óssea da anemia aplástica adquirida.

A evolução do quadro hematológico na AF é bastante variável, podendo, raramente estabilizar-se e mesmo haver discreta a moderada recuperação espontânea. PASQUINI; ZANIS NETO (2001) relataram que após a instalação da pancitopenia, somente 48% dos pacientes que recebem apenas tratamento de suporte sobrevivem 5 anos, e apenas 16% sobrevivem 10 anos. A doença em geral leva à morte por evoluir para anemia aplástica grave e predispor a complicações infecciosas e hematológicas.

A falência medular geralmente aparece na infância, com petéquias, hemorragias e hematomas causados pela trombocitopenia, palidez e fadiga decorrentes da anemia e infecções devido a neutropenia. Mais de 90% dos pacientes com AF desenvolvem pancitopenia causada pela anemia aplástica, que

geralmente é fatal. A leucemia foi relatada em aproximadamente 10% dos pacientes e a Síndrome Mielodisplásica em 6% dos pacientes, primariamente em adolescentes e adultos jovens, alguns nos quais não houve anemia aplástica prévia. Os tumores sólidos são relatados em aproximadamente 10% dos pacientes adultos jovens que provavelmente não tiveram anemia aplástica. O câncer bucal foi relatado em pacientes que receberam transplante de medula óssea, o que pode aumentar o risco dessas neoplasias (ALTER, 2002).

A AF se caracteriza por uma falha medular progressiva que origina uma pancitopenia. Uma vez iniciada a alteração hematológica, os pacientes evoluem para pancitopenia em uma média de 3 anos. Alterações hematológicas graves são observadas em 98% dos pacientes que alcançam os 40 anos de idade (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

CUROTTO; ALLIENDE; LACASSIE (1982) relataram o caso de um menino de 9 anos e 9 meses, segundo filho de pais aparentemente saudáveis, não consangüíneos. A mãe apresentou gravidez normal, salvo um antecedente de atraso do crescimento intra-uterino. Ao nascer foi diagnosticado polidactilia, sendo operado ainda recém-nascido, demonstrando a possibilidade de um quadro genético. O único problema em sua fase infantil foi o atraso do crescimento. A descoberta de trombocitopenia recebeu maior atenção somente aos 9 anos e 9 meses, quando em conseqüência de um sarampo, apresentou infecções seguidas de hemorragias locais. O hemograma revelou pancitopenia. O exame clínico demonstrou atraso do crescimento, hipertelorismo, boca pequena e má implantação dos polegares. O histórico familiar demonstrou o antecedente de uma irmã menor com as mesmas características. A análise cromossômica dos irmãos confirmou o diagnóstico de AF ao se encontrarem numerosas anomalias cromossômicas. A busca de antecedentes familiares demonstrou uma história de hemorragias severas pós-operatórias na mãe, que recentemente havia sido operada de um câncer uterino. O pai apresentava hipertelorismo e boca pequena.

BERNÁLDEZ RIOS et al. (1985) estudaram 8 pacientes com AF, com idade entre 5 e 12 anos, todos apresentavam anemia de diversos graus, leucopenia, plaquetopenia e reticulocitopenia. A medula óssea se apresentou hipocelular e 7 crianças apresentaram malformações esqueléticas. A hemoglobina fetal esteve elevada em todos os casos.

Segundo OLIVEIRA; HAUFF (1996), um sistema ainda não investigado adequadamente é o sistema nervoso central (SNC). Uma revisão da IFAR apresentou dados de malformações do SNC em 7% dos pacientes, incluindo hidrocefalia. Malformações vasculares do SNC, também foram encontradas.

SOCIÉ et al. (1998) observaram a ocorrência de carcinomas de células escamosas após transplante de medula óssea em 8 pacientes com presença do *vírus do herpes humano, vírus Epstein-Barr, papiloma vírus humano, vírus zoster da varicela e adenovírus*.

GOLUCHOVÁ; URBAN; CHALUPA (1998) descreveram o caso de uma paciente com AF, sexo feminino, 24 anos, na qual foi diagnosticado carcinoma espinocelular no esôfago. Os autores relataram que a AF predispõem a malignidade e recomendaram a todos os pacientes uma avaliação gastro-intestinal detalhada por endoscopia e radiografia para se detectar lesões gastro-intestinais precocemente.

JANSISYANONT; PAZOKI; ORD (2000) observaram carcinoma de células escamosas na língua após transplante de medula óssea (TMO) de um paciente com AF.

YALMAN et al. (2001) estudaram 16 crianças com AF, com idade entre 4 e 16 anos, que foram divididas em dois grupos de acordo com o tratamento. Nove crianças foram submetidas ao TMO, sendo a média de idade 9,7 anos e 7 crianças foram tratadas com esteróides, média de 8,2 anos de idade. Todas as crianças foram examinadas clinicamente e por meio de exames radiográficos periapicais. Foram investigadas cáries dentárias, microbiota associada a cárie, estado salivar e saúde periodontal. Uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada nos achados hematológicos entre crianças que tinham recebido TMO e outras que não tinham recebido. Não existiu diferença significativa na experiência de cáries dentárias, velocidade de fluxo salivar, capacidade tampão, níveis de *Streptococcus mutans* e *Lactobacilos* entre os grupos de estudo. Em relação a experiência de cáries, muitas crianças apresentaram efeitos colaterais do regime quimioterápico que causa distúrbios gastro-intestinais e perda de apetite, isto, combinado com ingestão de carboidratos e deficiente higiene bucal, podem contribuir para desenvolvimento de cárie. Uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada no índice gengival, índice de biofilme, sangramento à sondagem e profundidade da bolsa entre crianças que tinham recebido TMO e outras que não tinham. Esse

problema pode ser associado com procedimentos de higiene bucal deficientes durante o período de intensa imunossupressão. Os autores concluíram que além do controle sistêmico, é necessária durante a vida dessas crianças uma medida de prevenção para manter a saúde bucal.

O estudo de NOWZARI et al.(2001) relatou o estado periodontal clínico e microbiológico de um paciente do sexo masculino com AF. Foi realizado uma análise da reação da cadeia polimerase para detectar *Citomegalovírus humano* (HCMV), *vírus Epstein-Barr tipo 1* e *vírus herpes simples* (HSV), também foi realizado exame de cultura bacteriana anaeróbica. O paciente sofria de pancitopenia, alergia, asma, dano de audição e retardo mental. A dentição consistia de 7 dentes decíduos, 11 dentes permanentes irruptados e 14 dentes permanentes não irruptados. A maioria dos dentes irruptados mostrou severa inflamação gengival com hiperplasia gengival excessiva e vários graus de perda de inserção periodontal. Genomas do HCMV e HSV foram encontrados na amostra de periodontite e na amostra de gengivite apenas o HSV, sugerindo infecção viral ativa nas amostras de periodontite. A amostra de periodontite também mostrou *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (1,1%), espécies de *Fusobacterium* (7,9%), espécies de *Campylobacter* (2,2%), *Peptostreptococcus micros* (3,4%) e *Cândida albicans* (0,3%). Diante dos resultados, chegaram a conclusão que características bucais da AF podem incluir aumento da susceptibilidade a periodontite.

OGILVIE et al. (2002) relataram o caso de um menino de 11 anos com AF, apresentando-se com manchas café com leite, manifestações cutâneas típicas da doença. Os autores enfatizaram o papel importante das anormalidades de pele na AF como hiperpigmentação, manchas café com leite e hipopigmentação, sendo sinais para o diagnóstico precoce.

Até o estudo de ÖKSÜZOGLU; YALÇIN (2002), 40 pacientes com AF desenvolveram carcinoma de células escamosas e em 14 destes, a língua foi a primeira região. Nesse trabalho, os autores apresentaram o caso de uma paciente, sexo feminino, 29 anos de idade, portadora de AF, onde foi diagnosticado carcinoma de células escamosas em língua, passando por glossectomia parcial. A paciente apresentava atraso do crescimento, microcefalia, polegar direito de tomografia anômala, hiperpigmentação generalizada na pele, mucosite severa e anormalidade urogenital. Apesar de todos os esforços de manutenção com hematológicos,

antibióticos, tubos alimentares e transfusões, a paciente veio a falecer de choque séptico.

BISSING et al. (2002) relataram a ocorrência simultânea de neuroblastoma e nefroblastoma em uma criança portadora de AF. Ambos tumores tinham aberrações cromossômicas características. A ocorrência desses tumores em AF ainda não tinha sido descrita até o momento do estudo.

ROCHA; BRUCKI; ROCHA (2002) descreveram uma rara associação de agenesia de carótida interna na AF.

Leucemia e tumores sólidos ocorrem em alto índice nos pacientes portadores de AF. No estudo de ALTER (2003), todos os casos de AF de 1927 até 2001 foram analisados e dentre estes, casos de câncer foram identificados. Dos 1300 casos de AF, 9% apresentavam leucemia (leucemia mielóide aguda primária), 7% apresentavam síndrome mielodisplásica, 5% tumores sólidos e 3% tumores no fígado. Pacientes com câncer eram mais velhos que os pacientes livres de câncer na época do diagnóstico da AF. A idade média para câncer (incluindo leucemia) era 16 anos, comparada com 68 anos na população em geral. Em aproximadamente 25% dos pacientes com câncer, a malignidade precedeu o diagnóstico de AF.

ROSENBERG; GREENE; ALTER (2003) realizaram um estudo retrospectivo com um grupo de pacientes norte-americanos com AF. Foram calculados os riscos relativos de câncer comparados com a população em geral e riscos de causa específica, como TMO, leucemia mielóide aguda, tumores sólidos ou morte devido falência de MO. Dos 145 pacientes com AF, 9 desenvolveram leucemia e 14 desenvolveram um total de 18 tumores sólidos. Riscos de causa específica para morte foi de 1% na adolescência para leucemia mielóide aguda e o risco do TMO foi de 4% para a idade de 7 anos. Em contraste, o risco de um tumor sólido foi 8% para a idade de 40 anos. A incidência para a idade de 48 anos foi 10% para leucemia, 11% para morte por falência de MO, 29% para tumor sólido e 43% para TMO.

2.3 ATRASO DO CRESCIMENTO ÓSSEO

NISHI et al.(1999) descreveram que o atraso do crescimento na AF está associado à deficiência do hormônio de crescimento (GH). A estimulação

farmacológica do GH é reconhecida como um dos critérios para o diagnóstico de AF. A Fundação de Ciência do Crescimento no Japão tem monitorado a segurança e eficácia do tratamento GH em pacientes GH-deficientes desde 1.975. Dados foram coletados de mais de 32.000 pacientes até 31/12/1997. Os autores ainda relataram sobre a ocorrência de leucemia em pacientes tratados com GH no Japão. Foram observados 14 pacientes com leucemia e um paciente com síndrome mielodisplásica (SMD). A Leucemia desenvolveu-se em 9 pacientes durante tratamento GH e em 5 após o término do tratamento. Seis pacientes tinham conhecidos fatores de risco para leucemia, como AF, radiação prévia ou quimioterapia. Diante dos resultados, os autores chegaram a conclusão de que a incidência de leucemia em pacientes GH tratados sem fatores de risco não é maior que aquela na população geral com idade 0-15 anos, e um possível aumento na ocorrência de leucemia é limitado aos pacientes com tratamento GH com fatores de risco, e que a incidência de leucemia em pacientes GH tratados com fatores de risco é maior que aquela na população em geral.

O estudo de DUPUIS GIROD et al. (2001) sobre a deficiência biológica do GH causada por interrupção do tronco pituitário, teve por objetivo avaliar por meio de imagens de ressonância magnética de 5 pacientes com AF o estado do GH. Os resultados do estudo sugeriram que a AF e a síndrome de interrupção do tronco pituitário resultam de uma anormalidade comum, que acontece no início da gestação. O estudo demonstrou que o tratamento GH produziu aumento de peso e altura em todos os casos tratados. O tratamento GH é controverso para pacientes com deficiência do GH e AF devido a um possível risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas que não estão conclusas.

O objetivo do estudo de WAJNRAJCN; GERTNER (2001) foi avaliar o crescimento e condição hormonal em 54 pacientes portadores de AF, idade média de 8,6 anos. Anormalidades endócrinas foram encontradas em 44 (81%) dos pacientes tratados, incluindo atraso do crescimento, insuficiência GH, hipotireoidismo, intolerância a glicose, hiperinsulinismo e/ou evidência de diabetes mellitus. O grupo de pacientes com endocrinopatias apresentou uma resposta do GH abaixo do normal, a mesma resposta apresentou pacientes com função endócrina normal, com exceção de 5 pacientes que apresentaram estatura acima da média da população em geral, demonstrando que o atraso de crescimento é uma

característica inerente da AF, embora pacientes com disfunção endócrina têm mais probabilidade de ter baixa estatura.

MASSA et al. (2002) descreveram o caso de um paciente com peso de 3.500g e tamanho de 48 cm. Logo após o nascimento foi estabelecido o diagnóstico de AF, apresentando aplasia radial e hipoplasia do polegar, manchas café com leite, anomalias renais e taxa aumentada de quebra cromossômica. O atraso do crescimento, deficiência hipotalâmica de crescimento hormonal e hipotireoidismo foram documentados com 8 meses de vida. Ressonância magnética do crânio mostrou uma interrupção no tronco pituitário. Foi iniciado tratamento com GH. Quando o paciente tinha 10 anos iniciou-se a puberdade, com 12,3 anos estacionou seu crescimento testicular em um volume de 6 ml e o nível de testosterona no soro apresentou-se no limite adulto mais baixo. Esse caso ilustra que pacientes com AF com interrupção do tronco pituitário podem ter puberdade precoce seguida por hipogonadismo causado por insuficiência da célula germe.

Para KERVILER et al. (2000) o atraso no crescimento foi observado em 54-77% dos pacientes portadores de AF. Tanto nos adultos como nas crianças, um dos principais achados clínicos é a baixa estatura, observada em 60% dos pacientes avaliados.

As endocrinopatias e atraso no crescimento são encontrados em aproximadamente 80% das crianças portadoras de AF, que consistem em baixa estatura, déficit do GH, hipotireoidismo, intolerância à glicose, hiperinsulinismo e diabetes mellitus. A baixa estatura é consequência de um hipotálamo hipoativo, uma insuficiência do GH, resistência à ação do GH e hipotireoidismo. A idade óssea está atrasada. Ao iniciar a puberdade há uma maior resistência à ação do GH. A quantidade do GH e do fator de crescimento similar ao da insulina estão afetados, justificando o atraso no crescimento. Os pacientes do grupo FANCA e FANCG são relativamente mais altos que os pertencentes aos demais grupos e os do grupo FANCC são os mais baixos. A substituição hormonal não corrige a altura destas crianças à medida do esperado. Alguns não têm déficits hormonais detectáveis que justifiquem a baixa estatura e uma pequena porcentagem de pacientes com AF tem estatura normal. O crescimento deve ser controlado clinicamente e quando é menor do que o esperado deve-se realizar a avaliação endocrinológica, incluindo um teste de GH. Somente quando existe déficit de GH, não freqüente na AF, que deverá ser

tratado com GH, porém deve-se suspender se aparecer uma alteração clonal. Não é indicado tratamento profilático com GH, pois a resposta é controversa e nem todos os pacientes portadores de AF terão estatura baixa (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

2.4 ATRASO DO CRESCIMENTO ÓSSEO E DENTAL

As manifestações bucofaciais da AF acompanhadas da doença do armazenamento de glicogênio têm sido apresentadas em comparação com o raquitismo hipofosfatêmico vitamina D-resistente. Pouca informação se tem sobre sinais e sintomas dentais e bucofaciais em AF, e estes tem sido descritos como sendo parecidos com os presentes no raquitismo hipofosfatêmico vitamina D-resistente (MORISAKI; ABE; SOBUE, 1989).

Anemia de Fanconi e raquitismo hipofosfatêmico vitamina D-resistente são as duas únicas doenças metabólicas que resultam em mudanças raquíticas e não respondem a doses normais de vitamina D. A absorção deficiente de vitamina D afeta o crescimento e desenvolvimento dos tecidos calcificados do corpo, incluindo o tecido dental. MORISAKI; ABE; SOBUE (1989) relataram o caso de uma criança japonesa, sexo masculino, de 9 anos e 9 meses que foi encaminhada para a clínica de odontopediatria do Hospital Universitário de Osaka para avaliação da idade óssea e dentária. Seus pais apresentavam-se saudáveis, sem desordem genética, nem casamento consanguíneo. Ao 3º mês de vida, o paciente apresentou glicosúria renal e raquitismo, confirmando o diagnóstico de AF e doença do armazenamento de glicogênio. Aos 7 anos e 1 mês, foi notado aparente nanismo, com valores para altura de 89 cm e peso de 14 Kg. Aos 9 anos e 9 meses, seu tamanho e peso eram 102 cm e 17,5 Kg, os quais os valores médios para os meninos japoneses eram 4,5 e 5,5 anos de idade, respectivamente. O exame clínico revelou ausência dos dentes 75 e 85, dentes irrupcionados normais em tamanho e forma, sem hipoplasia do esmalte, ausência de cárie e de lesão em tecido mole. A radiografia panorâmica dos arcos dentários mostrou os germes dos dentes permanentes normais em relação ao número, porém a erupção dos dentes decíduos e permanentes estava atrasada por aproximadamente 4 anos, diferindo da condição eruptiva normal do raquitismo

hipofosfatêmico vitamina-D resistente. A radiografia de mão e punho revelou atraso do crescimento de 4 anos. Os autores concluíram com esses achados que a IO e a ID foram proporcionalmente atrasadas por 4 anos.

2.5 FISIOPATOLOGIA

Experimentos de fusão celular tornaram possível identificar vários subtipos de AF, denominados grupos de complementação. Essa metodologia consiste em fundir núcleos celulares de diferentes pacientes e avaliar se resultou em correção do defeito genético. Persistindo o defeito genético da célula após essa fusão, as células são consideradas pertencentes ao mesmo grupo de complementação, enquanto se houver a correção do defeito, conclui-se que as células têm diferentes defeitos genéticos, ou seja, pertencem a grupos de complementação distintos. O consenso geral, segundo OLIVEIRA; HAUFF (1996), é que pacientes com AF têm um defeito na replicação do DNA, mas a localização precisa não foi elucidada, e cada mutação pode ocorrer em uma diferente enzima. Mas apesar das alterações causadas por este defeito, o inicial e maior problema na AF é hematológico.

Segundo DIGWEED (1999), a AF é uma desordem autossômica recessiva, onde cada paciente é homozigoto ou duplamente heterozigoto para mutações em um dos oito genes diferentes responsáveis pela doença. Os genes são denominados grupos de complementação: FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF e FANCG.

As células do paciente com AF manifestam uma extrema instabilidade cromossômica e hipersensibilidade aos agentes de cadeias cruzadas de DNA. Segundo HENDERSON (2000), o defeito básico está relacionado a consertos do DNA defeituoso.

BATISH et al. (2000) descreveram a heterogeneidade genética em AF com 8 grupos de complementação. Os genes FANCC, FANCA, FANCG e FANCF foram clonados nessa ordem. A elucidação da seqüência do DNA e a organização molecular desses genes têm possibilitado detectar mutações no DNA de pacientes portadores de AF e membros de suas famílias.

De acordo com PASQUINI (2000), o gene FANCC corresponde a 15% dos casos e o gene FANCA é encontrado em 66% dos casos. Em ambos os genes foram descritos numerosas mutações responsáveis pela doença, aproximadamente 40 mutações no grupo A e 10 no grupo C. Os grupos B e D representam 4% e os grupos E e H 13%.

Segundo MONDOVITS et al. (2001), oito grupos de complementação (A até H) têm sido definidos, e os genes correspondentes a 4 desses grupos têm sido clonados (FANCA, FANCC, FANCF e FANCG). A função das proteínas codificadas pelos genes da AF permanece desconhecida. Vários estudos indicam que os diferentes processos celulares são provavelmente envolvidos, incluindo traços de reparo de DNA, apoptose, regulação do ciclo celular e metabolismo do oxigênio.

ALTER (2002) relata que já foram clonados o FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF e FANCG, e que o exato *link* entre as mutações e o fenótipo ainda não está claro, embora parece que pacientes que são homozigotos para mutações apresentam AF mais severa que aqueles com proteínas alteradas. As células da AF são suscetíveis a danos pelos radicais de oxigênio livres e apresentam um defeito na regulação do ciclo celular.

Segundo SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003) foram relatados 8 genes distintos implicados na AF, tendo sido clonados 6 deles. Um novo gene de AF foi recentemente identificado como BRCA2 e sua implicação é bem conhecida na susceptibilidade ao câncer de mama. Em âmbito mundial, o grupo de complementação A é o mais abundante, representando 66% dos pacientes, o grupo FANCC 12% e FANCG 10%, sendo escassos os pacientes pertencentes aos demais grupos de complementação. No gene FANCA foi determinado mais de 100 mutações distintas. A função destes genes implicados na AF ainda não é conhecida e não se tem observado homologia entre as proteínas que codificam estes genes em relação a outras previamente caracterizadas.

De acordo com NISBET-BROWN et al. (2004), há nove subtipos de AF caracterizados pelos grupos de complementação FA-A, B, C, D1, D2, E, F, G e L, todos exceto o B foram mapeados e caracterizados seus produtos genéticos. Mutações nesses produtos genéticos são suficientes para interferir no reparo do DNA, manifestado pela hipersensibilidade aos agentes clastogênicos como o DEB e contribuem para o fenótipo da AF.

LEVITUS et al. (2004) definiram a existência de outros dois subtipos de AF, FANCI e FANCJ. Os autores relataram casos de oito pacientes não aparentados que não puderam ser caracterizados em nenhum dos grupos já conhecidos. Ambos os genes FANCI e FANCJ são capazes de formar um “centro nuclear” multiproteico. Esse complexo é requerido para a ativação da proteína FANCD2 por mono-ubiquitinação. Os autores sugerem que a estabilização genética da AF pode ser controlada pelos 11 genes diferentes, incluindo FANCI e FANCJ.

O objetivo do trabalho de ESMER SÁNCHEZ et al. (1999) foi descrever as características clínicas e citogenéticas de doze famílias mexicanas com 25 indivíduos portadores de AF. Os pacientes mostraram freqüências elevadas de aberrações cromossômicas espontâneas e induzidas. Onze pacientes pertenciam ao grupo de complementação A, com quadro clínico e anemia leves, seus resultados citogenéticos mostraram variabilidade. Um paciente pertencia ao grupo C e mostrou uma pontuação clínica grave, anemia dependente de transfusão e alta sensibilidade a agentes de cadeias cruzadas de DNA. Treze pacientes não foram classificados em nenhum dos grupos de complementação, destes, três pacientes apresentaram resistência a mitomicina C, sugerindo mosaicismosomático. Os autores chegaram a conclusão que o grupo de complementação não explica a variabilidade e que existem outros fatores como o mosaicismosomático que modifica o fenótipo celular.

2.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AF é fundamentado na história familiar, na consangüinidade e por traços clínicos específicos, mas o diagnóstico definitivo é confirmado por investigações laboratoriais como métodos citogenéticos, bioquímicos e moleculares (MATHUR; CHOWDHURY; SINGH, 2000).

A AF tem sido diagnosticada desde o nascimento até os 48 anos de idade, mas a média de idade está entre os 7 e 8 anos. Indivíduos com defeitos congênitos são diagnosticados mais precocemente que crianças sem defeitos presentes ao nascimento, afirmou ALTER (2002). O autor ainda relatou estudos laboratoriais em AF: a) contagem de células sanguíneas revela apenas pancitopenia ou mostra que as células vermelhas apresentam-se macrócitas para a idade do paciente. A

trombocitopenia ou leucopenia precede a aplasia medular. b) as quebras cromossômicas são avaliadas em cultivos de linfócitos do sangue periférico na presença de agentes clastogênicos como DEB ou MMC. c) citometria das células na AF cultivadas com mostarda nitrogenada e outros agentes clastogênicos demonstram uma interrupção na fase G2/M do ciclo celular. d) a hemoglobina fetal pode estar aumentada para a idade como uma manifestação da tensão na eritropoiese. e) adenosina deaminase (ADA) está aumentada na maioria dos pacientes com Anemia de Diamond-Blackfan, mas está normal na AF. f) os níveis de eritropoetina sérica estão marcadamente aumentados e maiores que o esperado para o grau da anemia, similar ao observado na Anemia de Diamond-Blackfan. No entanto, os níveis apresentam-se baixos em pacientes com comprometimento da função renal. O mesmo autor descreveu que o diagnóstico por imagem em AF pode ser feito através do levantamento esquelético para identificação de todos os defeitos envolvendo osso, o ultra-som do abdômen documenta tamanho e localização dos rins e monitora tumores de fígado ou hepatite, o ultra-som cardíaco avalia anormalidades congênitas e a ressonância magnética é indicada para identificar defeitos estruturais, como ausência de corpo caloso ou hipoplasia cerebelar no SNC. Outros testes também podem ser utilizados no diagnóstico de AF, como mutações em genes específicos, estes testes geralmente são realizados apenas em laboratórios de pesquisa, os linfócitos na AF são tratados com vetores contendo clones normais dos genes de AF conhecidos, a correção da quebra cromossômica ou crescimento prejudicado por um vetor específico contendo clones normais indica que as células têm a mutação naquele gene. A mutação específica pode ser determinada por vários diagnósticos moleculares. A aspiração da MO e biópsia revelam hipocelularidade. O diagnóstico pré-natal da AF pode ser comprovado pela demonstração de quebras cromossômicas das células obtidas *in utero* pela biópsia do cordão sanguíneo ou pela identificação de mutações genéticas no DNA extraído das células fetais.

NAVARRETE CADENA; GUEVARA YAÑEZ; SALAMANCA GÓMEZ (1993), demonstraram a importância de estabelecer o diagnóstico em curto espaço de tempo, na apresentação do caso de um paciente de 19 meses de idade, cujo diagnóstico se estabeleceu em fase pré-anêmico.

O diagnóstico de AF é baseado em um aumento anormal de quebra de cromossomos espontânea, mas especificamente em um aumento bem definido da quebra do cromossomo na presença de agentes clastogênicos. Segundo OLIVEIRA; HAUFF (1996), o fenótipo variado de AF dificulta seu diagnóstico. A única característica que a distingue de outras síndromes genéticas com falência de MO é a hipersensibilidade celular a agentes replicadores do DNA. Os autores relataram o caso de um paciente pediátrico com um quadro de atraso do crescimento, anemia e trombocitopenia, associado à malformações congênitas, cujo diagnóstico de AF em tempo hábil foi importante para instalação de terapêutica adequada e melhora do prognóstico da doença, salientando a importância do diagnóstico, do rastreamento familiar e do início da terapêutica adequada precocemente.

ESMER et al. (1998) apresentaram o caso de um paciente portador de AF, onde o diagnóstico foi feito com 30 anos de idade, posteriormente ao estabelecimento de aplasia medular. Apesar de apresentar dados clínicos característicos da doença, como hipoplasia dos polegares, o paciente apresentava diabetes mellitus e hipogonadismo, que parecem ser complicações pouco freqüentes desta enfermidade, ainda que relacionadas à ela.

As células dos pacientes com AF apresentam hipersensibilidade a agentes clastogênicos (DEB, MMC, mostarda nitrogenada ou cisplatina), resultando em inúmeras anormalidades cromossômicas quando se realiza a análise citogenética. Segundo PASQUINI; ZANIS NETO (2001), o teste do DEB é altamente sensível e específico para AF. Embora, útil para o diagnóstico, o teste do DEB não identifica os heterozigotos e também pode ser falso-negativo em pacientes com mosaïcismo celular.

Nos pacientes com alta suspeita clínica de AF e negatividade do teste do DEB, este, deve ser repetido em outro tipo celular como os fibroblastos da pele. Nesse teste os fibroblastos da pele são expostos à ação da MMC e a porcentagem de células obtidas nesta fase será muito útil para o diagnóstico. Conhecer o grupo de complementação de Fanconi é muito importante para facilitar a realização de estudos posteriores para determinar as mutações em determinado gene, sendo possível detectar a presença de portadores da doença entre familiares e realizar estudos de diagnóstico pré-natal. O diagnóstico pré-natal está indicado na gravidez em que o feto tenha um risco de 25% de padecer da doença. O diagnóstico genético

preimplantacional consiste em adiantar o diagnóstico de alterações cromossômicas e hereditárias graves em estudo de embrião, obtido mediante fertilização “in vitro”, permitindo selecionar os embriões sãos para sua transferência ao útero materno. O objetivo é obter descendência sadia em um casal com altas possibilidades de conceber descendência afetada ou selecionar embriões compatíveis não afetados para transplante a partir de um novo filho sadio (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

2. 7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Anemia de Fanconi, Síndrome de Trombocitopenia com Ausência de Rádio (TAR) e Síndrome de Aase são síndromes em que se associa disfunção medular com malformação de extremidades. Para CUROTTO; ALLIENDE; LACASSIE (1982), estabelecer um diagnóstico preciso entre estas síndromes, apesar de apresentar importância para o parecer genético, é fundamental para estabelecer prognóstico e expectativa de vida para estes pacientes. É fácil estabelecer o diagnóstico se existe um grande número de manifestações claramente definidas ou se existe outros membros da família afetados. No entanto, pacientes com alterações mínimas ou parciais, ou com características comuns a duas ou três dessas síndromes de disfunção medular e defeitos radiais, podem constituir casos de diagnóstico muito difíceis.

SIEFF; NISBET-BROWN; NATHAN (2000) descreveram como diagnóstico diferencial da AF, Disceratose Congênita, Síndrome de Pearson e Anemia de Diamond-Blackfan.

A cistinose nefropática é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada pelo acúmulo intralisossomal de cistina nos rins, córnea e outros órgãos, constitui a primeira causa congênita da AF. O estudo de PUENTES et al. (2000) relata o primeiro caso de cistinose nefropática documentado e tratado no Chile.

Para PASQUINI; ZANIS NETO (2001) o diagnóstico diferencial da AF inclui outras síndromes genéticas tais como neurofibromatose, Síndrome de VACTERL (síndrome onde se associam malformações que incluem defeitos vertebrais, ânus

imperfurado, fístula traqueoesofágica, displasia radial e renal, malformações cardíacas e de membros) e TAR. O teste do DEB é bastante eficaz para distinguir AF dessas síndromes. Devido a sensibilidade celular aos agentes clastogênicos, AF é freqüentemente comparada a outras síndromes com sensibilidade a drogas e estabilidade genômica que são Xeroderma Pigmentoso, Ataxia-telangiectasia e Síndrome de Bloom.

A AF deve ser diferenciada de outras síndromes como a de Holt-Oram, Síndrome de Pearson, Síndrome de Shwachman-Diamond e TAR. Outros problemas devem ser considerados como Anemia aplástica, leucemia mielóide aguda, Síndrome de Bloom, Anemia de Diamond-Blackfan, Síndrome de Dubowitz, Disceratose congênita, Síndrome de Rothmund-Thomson, Síndrome de Seckel, Síndrome de VACTERL, Síndrome de Werner, Pancitopenia Imune, Infecções virais uterinas e Teratógenos (ALTER, 2002).

Para SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003), o diagnóstico diferencial da AF deve ser realizado com outras síndromes de instabilidade cromossômica, como Síndrome da Ataxia-telangiectasia, Síndrome de Bloom e Xeroderma Pigmentoso; com enfermidades ou síndromes que podem apresentar características clínicas comuns, como Neurofibromatose, Síndrome TAR, Síndrome VACTERL e Síndrome Holt-Oram; com enfermidades hematológicas, como Disceratose Congênita, Síndrome de Shwachman-Diamond, Síndrome de Kostman e Anemia de Diamond-Blackfan; e com aplasias medulares adquiridas que podem ser idiopáticas, como a Eritroblastopenia Transitória Infantil, Púrpura Trombocitopênica Imune, Neutropenia Crônica Benigna ou secundária a radiações, drogas, substâncias químicas, vírus e enfermidades imunológicas.

2.8 TRATAMENTO

O tratamento da AF tem como objetivo conseguir a máxima sobrevivência nas melhores condições clínicas possíveis. Todos os pacientes diagnosticados de AF devem ser controlados e tratados em uma Unidade de Hematologia Pediátrica. O objetivo do tratamento é manter uma situação hematológica que permita uma qualidade de vida aceitável. O tratamento é recomendado nas citopenias

significativas como nos casos de contagem de hemoglobina menor que 8g/dl, plaquetas menores que 30 000/mm³ ou neutrófilos menores que 500/mm³. Se o paciente tem doador compatível o tratamento preferencial é o transplante de medula óssea (TMO) alogênico. Se não existe esta possibilidade, inicia-se o tratamento escalonado com andrógenos, citocinas ou transfusão sanguínea (ALTER, 2002; SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

2.8.1 Tratamento de Suporte e Hormonal

O tratamento de suporte para as anemias sintomáticas inclui transfusão de células vermelhas sem as células brancas (e preferencialmente de não aparentados, para evitar sensibilização em caso de futuro transplante). Trombocitopenia sintomática pode ser tratada com plaquetas, preferencialmente de um único doador para reduzir a incidência de formação de anticorpos. A neutropenia sintomática geralmente responde ao fator estimulante de colônia de granulócitos. Alguns clínicos defendem o uso de corticosteróides nos pacientes tratados com andrógenos para melhorar a integridade vascular e reduzir o sangramento (ALTER, 2002).

Segundo SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003), os andrógenos são utilizados em AF desde 1959, são hormônios masculinos que estimulam a produção de células sanguíneas durante um determinado período de tempo. Os corticóides devem ser utilizados em associação com andrógenos (oximetolona), pois melhoram a fragilidade capilar. Inicialmente 50 a 75% dos pacientes respondem a este tratamento. A série vermelha em um ou dois meses mostra um aumento de reticulócitos e hemoglobina, posteriormente são os leucócitos que aumentam, embora de forma irregular e as plaquetas podem mostrar resposta, porém escassa a partir de 6 a 12 meses. Essa melhora da MO é temporária e não existindo resposta em 3 a 4 meses, na ausência de infecção intercorrente, deve-se suspender o tratamento. As citocinas são fatores de crescimento hematopoiéticos presentes no organismo de forma fisiológica que podem ser fabricadas em laboratório e têm demonstrado ser eficazes na produção de células sanguíneas, são G-CSF (fator estimulante de colônias granulocíticas), GM-CSF (fator estimulante de colônias granulo-monocíticas) e EPO (eritropoetina) estimulante da série vermelha. Esses

fatores de crescimento hematopoiéticos estão indicados nos casos em que a resposta medular aos andrógenos não é mais suficiente para manter uma situação hematológica aceitável para o paciente e em casos de neutropenia isolada. A transfusão sanguínea deve ser iniciada quando o tratamento com andrógenos, corticóides e citocinas é ineficaz. A doação familiar não é indicada, pois pode aumentar o risco de rejeição em um futuro transplante alogênico familiar. A transfusão de plaquetas é indicada em sangramentos severos ou ante procedimentos invasivos, deve-se utilizar um doador de plaquetas único para evitar sensibilizações e risco de exposição a infecções se os doadores forem diferentes. O tratamento das anomalias físicas deve incluir ecografia das regiões renal e urinária, avaliação auditiva e avaliação do desenvolvimento psicomotor. Outros tratamentos de suporte fundamentais em pacientes com AF é a higiene bucal e evitar traumatismos e infecções intra-musculares, como também produtos químicos, tabaco, tintas, solventes, gasolina, conservantes de madeira, herbicidas e outros produtos utilizados na agricultura, porque são absorvidos pela pele e vias respiratórias e são cancerígenos.

O estudo de DAZA; CASAS; RUEDA (1990) relatou três casos de AF com idades entre 6 e 13 anos, apresentando atraso do crescimento e malformações congênitas, todos receberam tratamento com corticóides e andrógenos. Um paciente faleceu após 10 anos de acompanhamento por complicações infecciosas e outro após 8 anos de acompanhamento por complicações hemorrágicas. O terceiro paciente se encontrava até o momento do estudo sob controle.

Para PASQUINI; ZANIS NETO (2001) o tratamento de suporte e hormonal é uma forma de tratamento paliativa, incluindo correções cirúrgicas passíveis em algumas malformações. A transfusão sanguínea e o controle das complicações infecciosas são idênticos aos praticados nas pancitopenias de outras etiologias. A pancitopenia pode apresentar melhora temporária com uso de andrógenos, inclusive repercutindo no prolongamento da sobrevida, beneficiando-se desse tratamento 50% dos pacientes. A indicação no uso desses agentes deve ser considerada devido seus efeitos adversos habituais, a incidência de tumores hepáticos e a influência negativa na sobrevida após o transplante de medula óssea.

O uso de andrógenos no tratamento da AF pode apresentar efeitos secundários como voz grave, acne e alargamento da genitália que são comuns e podem ser irreversíveis mesmo com a descontinuidade do uso; irregularidades menstruais, incluindo amenorréia; tumores hepáticos e alterações no lipídio sanguíneo com risco de aterosclerose. Outros efeitos secundários muito comuns são a aceleração do ritmo de crescimento e o aumento da massa muscular. Os corticóides podem ser usados em dias alternados para retardar a aceleração no crescimento causada pelos andrógenos (ALTER, 2002; SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

2.8.2 Transplante de Medula Óssea

De acordo com OLIVEIRA; HAUFF (1996), o TMO é o único tratamento que oferece potencial de cura hematológica aos pacientes e a possibilidade de cura ou prevenção da leucemia, mas é limitado pela disponibilidade de doadores compatíveis não afetados. A sobrevida de pacientes submetidos ao TMO é de 70 %. Associa-se ao TMO, a terapia com imunossupressores para reduzir a reação DECH. Para PASQUINI (2000); ALTER (2002); SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003) o índice de sobrevida é de 80%.

SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003) relataram que apenas 25% dos pacientes têm doador irmão compatível sadio e que os estudos neste campo não são muitos extensos. O fator de risco mais significativo para o fracasso do TMO é a idade, 85% dos pacientes menores de 10 anos contra 65% do total. Outros fatores desfavoráveis são trombocitopenia severa, condicionamento com ciclofosfamida maior que 100mg/Kg e número de transfusões prévias maior que vinte.

Até o estudo de YAKOUB-AGHA et al. (2000), as esofagites não foram previamente descritas como uma complicação após TMO na AF. Nesse trabalho, os autores relataram 5 casos de sérias esofagites pós transplante em AF. Contudo, a evolução das doenças esofágicas foi favorável, pois nenhum dos pacientes desenvolveu câncer secundário.

O TMO é o tratamento eficaz para restaurar a hematopoiese na AF. Devido à alta sensibilidade das células da AF aos agentes clastogênicos, o TMO na AF

apresenta características próprias, pois o uso destes medicamentos na fase de condicionamento nas doses habituais provoca toxicidade em níveis inaceitáveis. No início da década de 1980, Gluckman observando esta característica do TMO em AF e com base em modelos experimentais, alterou o regime de condicionamento, reduzindo drasticamente as doses dos agentes clastogênicos (ciclofosfamida) para apenas 10% da dose total, associada a irradiação corporal total (5,0 Gy). Com a redução da toxicidade os resultados passaram a ser aceitáveis. Na experiência realizada no Hospital de Clínicas da UFPR, no período de 1983 a 1999, foram transplantados 74 pacientes, sendo 58 pacientes em fase aplástica, recebendo ciclofosfamida isolada como regime preparativo e com doador familiar idêntico. A sobrevida desse grupo foi de 63%. Complicações tardias após o TMO observadas em 9 pacientes com AF foram, DECH crônica, bronquiolite, pneumonia fúngica, carcinoma de língua, sepsis, atelectasia de pulmão e hemoptise maciça (PASQUINI; ZANIS NETO, 2000).

De acordo com YALMAN et al. (2001) uma vez que pacientes portadores de AF são hipersensíveis a todos agentes de cadeia cruzadas de DNA, eles requerem uma modificação pré-transplante, condicionando regime com uma dose menor que a usual de ciclofosfamida.

MONDOVITS et al. (2001) relataram 7 casos de pacientes portadores de AF que receberam TMO alogênica, apenas 2 pacientes até o momento do estudo ainda estavam vivos. Dois pacientes transplantados morreram por pequenas complicações após o transplante. Três pacientes morreram logo após o transplante, dois deles de carcinomas orofaríngeos. O sobrevivente há 5 anos é 70% devido ao transplante com um doador aparentado idêntico. Com os resultados, os autores chegaram a conclusão que o desenvolvimento a longo tempo de tumores sólidos permanece um problema para qual nenhuma solução tem sido sugerida até o momento.

O resultado dos transplantes alogênicos utilizando doadores aparentados parcialmente idênticos e não aparentados é inferior, devido às graves complicações. De acordo com PASQUINI; ZANIS NETO (2001), a sobrevida aos três anos atinge apenas 33% e a incidência de DECH grau III-IV foi alta (34%). Foram identificados como fatores adversos e influenciando na sobrevida: malformações, uso prévio de andrógenos e sorologia positiva para *Citomegalovírus*. Pacientes que apresentaram

transformação leucêmica e mielodisplasia associada a alterações citogenéticas de risco, os resultados com quimioterapia e TMO são insatisfatórios.

Para ALTER (2002) o índice de sobrevida nos casos de doadores não compatíveis é de 50%, sendo indicado nos casos nos quais não hajam doadores compatíveis, ou que tenham leucemia ou Síndrome Mielodisplásica e que não sejam capazes de tolerar o tratamento.

Segundo SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003), a indicação para TMO de doador não aparentado inclui a existência de falha medular resistente à terapia convencional com andrógenos e fatores de crescimento hematopoiéticos, existência de mielodisplasia, leucemia ou alteração clonal citogenética, idade menor que 35 anos e ausência de doador compatível, sendo a última e única alternativa a oferecer. É contra-indicado se existe infecção ativa de difícil controle, soropositividade para HIV, tumor sólido maligno de dois anos prévios ou falha orgânica severa. A sobrevida global do TMO de doador não aparentado é de 33%.

2.8.3 Outras Formas de Tratamento

O objetivo do estudo de FRIAS et al. (1992) foi demonstrar que a adição de plasma normal aos cultivos de linfócitos de pacientes com AF diminui significativamente a freqüência de aberrações cromossômicas induzidas pela MMC. Isto sugere que o plasma normal contém um fator de correção capaz de completar parcialmente os linfócitos da AF.

Estudos de GUINAN et al. (1994)¹ e YOUNG; ALTER (1994)² relatados por OLIVEIRA; HAUFF (1996) sugerem que há aumento absoluto de neutrófilos em alguns pacientes, em resposta a terapia com fator estimulante de colônias de macrófago-granulócito recombinante humano, podendo ser um tratamento paliativo para as complicações neutropênicas da pancitopenia na AF.

¹ GUINAN, E. C. et al. Evaluation of granulocyte-macrophage colony stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with Fanconi anemia. **J Pediatr**, Paris, v. 124, p. 144-150, 1994.

² YOUNG, N. S.; ALTER, B. P. Clinical features of Fanconi's anemia. In: **Aplastic anemia acquired and inherited**. Philadelphia: Saunders, p.275-309, 1994.

O transplante usando células do cordão umbilical aparentado parece promover resultados semelhantes aos da MO. A experiência com esse tipo de transplante entre não aparentados ainda é pequena e os resultados são insatisfatórios. O sangue do cordão umbilical é uma fonte alternativa de células tronco e progenitoras que podem ser usadas para transplante (OLIVEIRA; HAUFF, 1996).

MARBLE (1997) apresentou um trabalho onde estudou a transferência de genes de células hematopoiéticas em pacientes com AF. Nesse estudo observou-se que células corrigidas do gene-AF podem apresentar vantagens no crescimento seletivo *in vivo* e que seria impossível uma reconstituição normal da MO pela correção do tronco progenitor de células hematopoiéticas mutantes AF seguindo transferência do gene.

Ratos com rompimento do gene FANCC exibem muitas características da AF e proporcionam uma valiosa ferramenta para testarem estratégias terapêuticas. GUSH et al. (2000) exploraram a hipersensibilidade das células hematopoiéticas FANCC para correção fenotípica seguindo transferência da FANCC DNA complementar (c DNA) dentro das células da MO, para isto foi utilizado retrovírus carregando o cDNA FANCC humano. Dosagem de MMC induz pancitopenia e a correção fenotípica foi determinada por análise da contagem sanguínea periférica. Foi observado que ratos que receberam células com vírus carregando o gene mantiveram contagem sanguínea normal seguindo administração MMC. Ao contrário dos animais do grupo controle que receberam MMC exibiram pequena pancitopenia, concluindo que a transferência do gene produz correção fenotípica da AF em modelo animal.

Segundo DOKAL (2000), a correção da mutação pela inserção gênica é um método promissor, tendo já sido demonstrada sua viabilidade para grupos FANCC e FANCA. Alguns pacientes receberam infusões de suas próprias células reparadas por esse processo, porém sem uma resposta hematológica objetiva, possivelmente pelo baixo número de células reifundidas que haviam sido corrigidas.

NASH (2001) relatou a experiência de uma menina de 7 anos que recebeu transplante de sangue rico em células tronco do cordão umbilical de seu irmão, bebê de proveta, doador compatível, confirmado enquanto um embrião de 8 células.

O propósito do estudo de ROXO et al. (2001) foi avaliar se pacientes com AF têm respostas anticorpo-mediadoras imunes alteradas. Um grupo de 12 pacientes com AF foi estudado. Os resultados indicaram que uma proporção de pacientes com AF (2/12) tinham respostas inadequadas para vacinação pneumocócica. Nenhuma outra anormalidade significativa do sistema imune foi encontrada.

A terapia gênica como alternativa de tratamento vem sendo objeto de muita atenção e experiências estão em curso, especialmente para os grupos A, C e G, cujos genes foram identificados e seqüenciados. Busca-se a correção do defeito inserindo em células tronco hematopoiéticas do paciente o gene normal (transfecção gênica), reifundindo as células modificadas no paciente. Esta alternativa de tratamento é viável, mas muitas questões ainda não foram resolvidas (PASQUINI; ZANIS NETO, 2001).

A terapia gênica surgiu inicialmente como consequência da necessidade de oferecer uma alternativa terapêutica aos pacientes de AF que não têm doador compatível, sendo a grande esperança do futuro. O objetivo da terapia gênica é introduzir nas células do paciente pelo menos uma cópia funcional do gene afetado. No momento atual uma opção terapêutica, quando não existe pancitopenia severa é a coleta de células mãe do sangue periférico para reservá-las e poder submetê-las no futuro à modificação genética no momento que seja possível (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

2. 9 PROGNÓSTICO

De acordo com YOUNG; ALTER (1994) relatados por OLIVEIRA; HAUFF (1996), a idade média de sobrevida é de 25 anos e apenas 25% dos pacientes tem perspectiva de viverem acima de 20 anos, mas há pacientes cujo diagnóstico não é feito antes de 30 anos. Pacientes sem anomalias tem uma perspectiva de vida maior.

Falência severa de MO usualmente ocorre nos primeiros 15 anos de vida e segundo GUINAN et al. (1994) relatados por OLIVEIRA; HAUFF (1996), a expectativa de vida dos pacientes com pancitopenia varia de 3 a 9 anos.

As maiores causas imediatas de morte na AF são as complicações da anemia aplástica severa, sepsis, pneumonia, hemorragia do SNC e trato gastro-intestinal. Causas menos freqüentes incluem leucemia, tumores sólidos malignos, doença hepática e complicações do TMO (PASQUINI; ZANIS NETO, 2001).

A maior causa de morte dos pacientes com AF é a falência medular, seguida pela leucemia e tumores sólidos. Na última década a sobrevivência dos pacientes obteve uma melhora passando de 20 para 30 anos em alguns países. O tratamento para a aplasia medular com medicamentos, tratamento de suporte com sangue, transplante de células tronco aumentam a expectativa de vida para aproximadamente 30 anos de idade. A prevenção e a identificação precoce de pré-malignidades reduzem o índice de câncer (ALTER,2002).

2.10 IDADE ÓSSEA

A idade óssea (IO) é o indicador mais comumente usado nos estudos sobre crescimento e desenvolvimento e é considerada como um verdadeiro registro da idade cronológica (IC). Sua determinação é baseada nas mudanças esqueléticas durante o desenvolvimento, as quais podem ser visualizadas e avaliadas em radiografias de áreas selecionadas do corpo, durante todo o período de crescimento (TAVANO,1998).

O crescimento humano deve ser considerado para cada indivíduo isoladamente, pois depende da interação organismo-ambiente, podendo a qualquer momento sofrer desvios e perturbações. O crescimento pode ser apresentado como a somatória de fenômenos celulares, bioquímicos, biofísicos e morfológicos, cuja integração é feita segundo um plano predeterminado pela herança e modificado pelo ambiente. A IO é um indicador que realmente define o crescimento biológico e pode ser simplificada por uma radiografia de mão e punho altamente correspondente e significativa de todo o esqueleto. A avaliação da maturação óssea baseada na aparência radiográfica pode ocorrer a qualquer momento, tendo como padrões estágios de ossificação (FREITAS; FREITAS, 2000).

Segundo LONGUI (1996), o incremento estatural observado durante a infância e adolescência depende de fatores nutricionais, psicosociais, hormonais e

genéticos, os quais promovem a proliferação da cartilagem de crescimento e o alongamento linear dos ossos. De forma proporcional ao crescimento ósseo linear, ocorre a maturação progressiva dos núcleos epifisários até a fusão completa entre a epífise e a metáfise óssea. A maturação óssea mais característica para uma determinada IC é definida como IO. Independentemente da IC a estatura final é obtida quando ocorre a fusão completa entre a epífise e a metáfise dos ossos, que corresponde ao estágio final da maturação óssea e não necessariamente à IC. Em crianças normais, onde a velocidade de crescimento é adequada, conhecendo-se a IO é possível prever o potencial de crescimento ósseo linear e com isto a estatura final. Existem mecanismos pelos quais as doenças crônicas atrasam o crescimento. Estes mecanismos são: cardiovasculares: menor oferta periférica de O₂ e nutrientes, acidose, menor atividade física; endócrinas: ação hormonal deficiente (GH, cortisol, insulina, esteróides sexuais, tiroxina), ação hormonal excessiva (cortisol e esteróides sexuais); gastrointestinais: má absorção (diminuição de proteína, diminuição da oferta calórica, diminuição de vitaminas, diminuição de cálcio e fósforo), processo inflamatório crônico, anorexia; neurológicas: tumores, cirurgia ou radioterapia da região hipotálamo-hipofisária; pulmonares: hipóxia, anemia, corticoterapia, uso de aminofilina, infecções de repetição, menor oferta de nutrientes (inapetência, dieta hipoalergênica), sono alterado; renais: anorexia, restrição protéica, acidose, anemia, diabetes insípido, osteodistrofia (hiperparatireoidismo, raquitismo e osteoporose), retenção de peptídeos antagonistas do GH.

O objetivo do estudo de MORAES; MORAES (1996), utilizando padrões de Greulich & Pyle (1959), foi verificar por meio de radiografias de mão e punho, se há simetria ou assimetria bilateral no desenvolvimento entre as mãos direita e esquerda e se estas diferenças, quando presentes, influem no cálculo da idade óssea. Utilizaram uma amostra de 207 pacientes com idades variando de 4 anos a 12 anos, sendo 99 do sexo masculino e 108 do sexo feminino. Os autores encontraram quando somados os valores para ambos os sexos, 44,4% de simetria e 55,5% de assimetria, concluindo que as variações de desenvolvimento que caracterizam a assimetria são muito pequenas, a ponto de não influir no cálculo da IO e que a avaliação desta pode ser feita por radiografias da mão direita ou esquerda, sem que haja diferença no cálculo.

Os eventos relacionados ao crescimento são de suma importância na ortodontia clínica. Os estágios de maturidade têm uma influência decisiva no diagnóstico, planejamento, prognóstico e resultado final do tratamento. Para FRANCO (1996) no estudo do crescimento e desenvolvimento da criança, várias características físicas devem ser consideradas, como peso, estatura, IO e ID, as quais têm sido comparadas com padrões observados em grandes grupos de crianças saudáveis, sendo a utilização das radiografias de mão e punho um indicador confiável na determinação da maturação óssea, apresentando vantagens em registrar eventos de ossificação que cobrem o período do nascimento à idade adulta. A proposta do trabalho foi realizar uma revisão da literatura com a finalidade de determinar a época da maturação esquelética no paciente, por meio de radiografias de mão e punho, esclarecendo como o clínico pode utilizar-se da mesma para determinar a IO do paciente. Relatou um método mais simplificado para avaliar a maturação esquelética, mediante o uso de películas radiográficas periapicais, para a verificação da presença do osso sesamóide ulnar da articulação metacarpo-falangeana do dedo polegar. O autor concluiu que a maturação óssea é um dado radiográfico útil, prático, viável e de grande aplicação clínica em ortodontia para a determinação do estágio de desenvolvimento do indivíduo e a radiografia de mão e punho é o método mais utilizado, atualmente, na avaliação da IC.

Segundo LONGUI (1996); BARBOSA (1999), a IO tem sido um indicador de uso freqüente nos estudos sobre crescimento e desenvolvimento e é considerada como um registro da IC. Sua determinação é baseada nas mudanças esqueléticas nos diferentes segmentos corporais durante o desenvolvimento, as quais podem ser visualizadas e avaliadas em radiografias de áreas selecionadas do corpo, durante todo o período de crescimento. Qualquer parte do corpo poderia ser usada, mas a região das mãos e punhos por apresentar grande diversidade de núcleos epifisários e ossos em uma área pequena e fácil de ser radiografada, permite a observação evolutiva desde o período neonatal até o final da puberdade.

Segundo BARBOSA (1999), existem divergências entre os autores quanto ao lado a ser radiografado, se esquerdo ou direito, uns recomendam que se radiografe as mãos e punhos de ambos os lados, enquanto outros sugerem apenas o esquerdo, afirmando que as diferenças entre um lado e outro são tão pequenas que podem ser desprezadas na avaliação da IO. O autor relatou que ocorrem variações

na velocidade de crescimento, sendo mínima na fase pré-puberal, passando pelo pico máximo e chegando até o crescimento completo, denominando-se Surto do Crescimento Puberal em Estatura (SCPE). Em relação a IC, segundo o autor, o surto de crescimento puberal obedece um dimorfismo sexual, sendo em média dois anos mais tardio para o sexo masculino, iniciando-se nas meninas brasileiras por volta de 10 anos e alcançando o pico de crescimento aos 12 anos e para os meninos, o início do surto ocorre aos 12 anos e o pico de crescimento aos 14 anos. Portanto, torna-se imprescindível saber em que fase do surto de crescimento o paciente se encontra, visto que na ortodontia prefere-se iniciar o tratamento com o paciente na fase ascendente da curva de crescimento. Embora o surto de crescimento puberal ocorra em todos os indivíduos, há variações de um indivíduo para o outro, quanto à época do seu início, intensidade e duração. Esse fato demonstra que a IC não é um dado seguro para avaliar o processo de maturidade óssea.

O estudo da maturação óssea pode nos mostrar cicatrizes de interrupção no crescimento, podendo nos indicar a presença de doenças passadas, revelar distúrbios no desenvolvimento ósseo e se for o caso, nos possibilita investigar quando e porquê tais alterações ocorreram. O tecido ósseo possui uma propriedade que permite que este se altere frente ao “stress” provocado por músculos ou por outras forças. Na odontologia, especialmente na ortodontia mecânica e na ortopedia funcional dos maxilares, as forças são aplicadas no sentido de modificar o metabolismo do osso com a intenção de alterar sua morfologia, portanto a época para se iniciar um tratamento é da mais alta importância para se conseguir resultados satisfatórios. O estudo da maturação óssea é também relevante para outras áreas da odontologia, como cirurgia ortognática e implantodontia, pois sua atuação acontece após o término do crescimento puberal (TATO, 2003).

As radiografias de mão e punho têm sido utilizadas com grande frequência na determinação do estágio de desenvolvimento ósseo e é amplamente relatada na literatura. TAVANO (1976) relatou que Dowland em abril de 1896 realizou pela primeira vez esse tipo de radiografia e mostrou sua importância na avaliação da maturação esquelética, e que em 1907, Pryor já afirmava que existia variação da cronologia de aparecimento dos núcleos ósseos do carpo e que este é bilateral, simétrico e hereditário, e que Rotch em 1908, reconheceu o valor da idade óssea relacionando-a com outros aspectos de desenvolvimento humano, algo que ocorre

ainda atualmente, uma vez que, de todas as formas de avaliação da IC, é a que tem merecido maior adoção por parte dos investigadores.

O método inspeccional de Greulich & Pyle é um dos mais conhecidos e utilizado na determinação da IO baseada na radiografia de mão e punho. Foi um estudo realizado durante a década de 30, no qual os autores avaliaram 6879 radiografias de mãos e punhos de indivíduos normais de ambos os sexos. A cada IC corresponde um padrão médio de IO (TAVANO, 1998).

MARCONDES (1965) divide os métodos para avaliação da IO por meio do índice carpal em dois tipos principais: o clássico, também denominado tipo padrão etário ou inspeccional, que consiste na comparação da radiografia obtida com as de um atlas como o de Todd, divulgado em 1937 ou de Greulich & Pyle (1959); e o de escores, usado no sistema de Acheson (1954) e Tanner & Whitehouse (1959), em que cada centro de ossificação recebe um certo número de pontos de acordo com uma escala de desenvolvimento. A esses podemos acrescentar o índice de Schmid & Moll (1960) e o método de Eklöf & Ringertz (1967), métodos que utilizam medidas dimensionais dos centros de ossificação na avaliação.

FRY (1968) comparou os resultados obtidos mediante a utilização dos métodos de Tanner & Whitehouse e de Greulich & Pyle. Verificou que existem diferenças e que estas são estatisticamente significativas para todas as idades, em ambos os sexos. Ao comentar sobre a aplicabilidade dos métodos, criticou o de Tanner & Whitehouse que, segundo ele, mostra uma excessiva flutuação na velocidade de maturação, sendo possível aplicá-lo em estudos longitudinais, o que possibilitaria através de vários intervalos de estudos determinar medidas mais precisas do processo de maturação óssea e conseqüentemente avaliar a precisão do método.

JOHNSTON (1971), em seu estudo sobre o uso do método de Greulich & Pyle para determinação da IO, afirmou que este é essencialmente adequado em análises transversais, apesar de poder ser usado retrospectivamente em estudos longitudinais.

FRY (1971) comparando as velocidades de maturidade óssea pelos métodos de Tanner & Whitehouse e Greulich & Pyle, verificou que a variabilidade em qualquer dos métodos estudado é grande. As meninas variam mais que os meninos

e a variabilidade no método de Greulich & Pyle é menor do que no de Tanner & Whitehouse.

FREITAS (1975) estudando o dados antropométricos dentário e ósseo de escolares da região de Bauru-SP, na faixa etária de 3 a 18 anos de idade, encontrou uma relação entre a IC e os índices estudados, ressaltando que os mesmos devem ser considerados em conjunto e aliados aos aspectos clínicos e exames complementares. Verificou por meio de análise comparativa do índice de Greulich & Pyle (1959), precocidade das crianças brasileiras para ambos os sexos nas menores idades, ocorrendo o inverso para os adolescentes.

TAVANO (1976) no seu estudo sobre as principais tabelas de desenvolvimento ósseo objetivando sua aplicação em brasileiros leucodermas, garantiu ser o crescimento ósseo de suma importância no desenvolvimento do ser humano e, quase que inteiramente responsável pelo crescimento em estatura. Daí o uso crescente da determinação da IO, que é considerada como real IC da criança ou adolescente. Nesse trabalho, determinou a idade óssea de 590 crianças, sendo 295 de cada sexo, de 3 a 17 anos, onde concluiu que existe grande correspondência da IC com a IO, obtida através de diferentes métodos, onde foi estabelecido para cada índice, fatores de correção que devem ser considerados a fim de torná-los aplicáveis à população em estudo e aumentar a sua precisão de avaliação.

Na tentativa de estabelecer padrão de IO dos indivíduos brasileiros, os autores NAPOLI; SARAIVA (1985) estudaram 217 pares de radiografias da mão e punho de pacientes de ambos os sexos e com idades variáveis de 3 a 240 meses, comparando a IC de cada paciente, em ambos os lados, com os valores obtidos pela aplicação da tabela de Greulich & Pyle (1959), para cada idade e sexo. Os autores verificaram que há diferença significativa entre a IO nos períodos escolar e puberal nos meninos e no período pré-puberal nas meninas. Concluíram que há necessidade do estabelecimento de um padrão de desenvolvimento ósseo nos períodos escolar e pré-puberal das crianças brasileiras.

TIBÉRIO; VIGORITO (1989) utilizaram uma amostra de 150 telerradiografias da mão esquerda obtidas de jovens brasileiros da região do ABC Paulista, sendo 70 do sexo feminino em idades de 8 a 14 anos e 80 do sexo masculino em idades de 8 a 15 anos, com a finalidade de estimar a IO. Concluíram que o surto de crescimento

puberal teve início no grupo feminino na faixa etária de 10-11 anos e no masculino de 11-12 anos.

SILVEIRA (1991) estabeleceu uma possível relação entre IC, IO e ID de 157 crianças leucodermas da zona urbana de Piracicaba, de ambos os sexos, e idade variando de 6 a 10 anos. A IO foi determinada pelo método inspeccional de Greulich & Pyle (1959) e a ID pelo método de Nolla. Concluiu que os indivíduos brasileiros apresentam um desenvolvimento ósseo mais tardio. As meninas apresentam maturação óssea mais precoce que os meninos em todas as faixas etárias estudadas. Não existiu uma relação absoluta entre IO e ID, e o desenvolvimento dentário entre os brasileiros, em ambos os sexos é ligeiramente mais precoce quando comparado com crianças norte-americanas.

Através de telerradiografias de mão e punho direito e esquerdo, PINTO (1997) realizou um estudo comparativo da maturação óssea em 57 mulatos claros, sendo 27 do sexo masculino e 30 do sexo feminino na faixa etária de 10 a 13 anos, com a finalidade de comparar resultados entre a IC e a IO em relação ao atlas de Greulich & Pyle (1959) e Rôo & Schröder (1977), e analisar a existência de simetria ou assimetria entre a mão e punho direito e esquerdo, no mesmo indivíduo. Os dados obtidos demonstraram que os indivíduos possuíam IO estatisticamente semelhante, independente do índice estimador de desenvolvimento, sendo que o cálculo da IO poderia ser realizado por qualquer um deles. Ao comparar a mão direita com a mão esquerda, os achados sugeriram que o crescimento e desenvolvimento da mão esquerda foram iguais aos da mão direita podendo a análise ser feita em qualquer uma das mãos.

TAVANO (1998), após uma revisão da literatura sobre os métodos de avaliação da IO, afirmou que o índice de Greulich & Pyle tem sido o mais utilizado por ser o de mais fácil aplicação e que os índices de Greulich & Pyle, Tanner & Whitehouse, Schmid & Moll e de Eklof & Ringertz podem ser aplicados às crianças brasileiras na determinação da IO através do índice carpal. O autor ainda afirmou em seu trabalho que a mão esquerda é a mais utilizada.

O estudo de GUZZI; CARVALHO (2000) teve como objetivo avaliar a determinação da maturidade esquelética através da utilização de radiografias de mão e punho, bem como comparar IC, IO e tipos de maturação, dados estes obtidos a partir de uma amostra de 95 crianças brasileiras, sendo 46 do sexo feminino e 49

do sexo masculino, com idades cronológicas variando entre 9 anos e 1 mês e 16 anos e 8 meses. Com base no que foi interpretado dos trabalhos revistos na literatura disponível, bem como os resultados encontrados, os autores puderam afirmar que a compreensão dos eventos relacionados ao crescimento e desenvolvimento de um indivíduo é fundamental na prática da ortodontia. A escolha da época ideal para instituição de terapias que visem a correção de desequilíbrios esqueléticos, devem levar em conta o estágio de maturação do paciente, uma vez que ele pode influenciar decisivamente no resultado do tratamento. Os autores ainda concluíram que a radiografia de mão e punho, apesar de suas limitações de interpretação, constitui um elemento importante no diagnóstico ortodôntico, sendo a maturação óssea dessa região um bom indicador do estado geral de crescimento e desenvolvimento do indivíduo, e, em particular, do complexo crânio-facial.

Para WEBER; URSI (2002), os estágios de desenvolvimento humano são divididos em infância, adolescência e fase adulta. Cada um desses estágios é baseado primariamente na maturidade relativa dos tecidos esqueléticos, particularmente dos dentes, ossos longos e órgãos reprodutores. Segundo os autores é fato comprovado que a IC não se correlaciona de forma adequada com a IO, uma vez que existem grandes variações nas épocas em que o surto de crescimento se processa. Com relação a utilização da ID como indicador de maturidade esquelética, também se constatou uma baixa correlação. A relação entre o pico de crescimento estatural e certos estágios de ossificação na mão e punho já se encontra bem estabelecida na literatura. A avaliação da maturidade esquelética é feita normalmente comparando-se uma dada radiografia de mão e punho com o atlas de Greulich & Pyle (1959), geralmente feita a partir de uma radiografia da mão e punho esquerdo, embora, os dois lados não apresentem diferenças muito significantes.

Atualmente para obtenção da radiografia de mão e punho tem sido utilizada a conexão telepanorâmica, em que a distância focal é padronizada em aproximadamente 160cm (FREITAS; FREITAS, 2000).

Segundo DAVIS et al. (2003), para tomada radiográfica de mão e punho deve-se utilizar o filme tamanho 18 x 24 cm, centralizar a mão e o punho no chassi, abrir os dedos ligeiramente e o raio central deve ser perpendicular ao filme, sendo a distância foco-filme mínima de 40 polegadas (100 cm).

2.11 IDADE DENTÁRIA

A hereditariedade, o clima e a alimentação são alguns fatores que exercem influência sobre a cronologia do desenvolvimento da dentição humana (MÉDICI FILHO, 1974).

Desde os trabalhos sobre mineralização dos dentes humanos realizados por Logan & Kronfeld em 1933, modificados posteriormente por Schour & Massler em 1940 e por Mac Call em 1959, relatados por MORAES (1974), pouco se tinha estudado a respeito, principalmente em nosso meio. Fato que chamou a atenção do autor foi a relativa antiguidade dos trabalhos existentes sobre o assunto, sendo os de Nolla em 1960 e os de Moraes et al. em 1963, os mais recentes até o momento do estudo. Além disso, esses trabalhos foram realizados em países onde as variantes de hereditariedade, meio ambiente e alimentação são diferentes das que encontramos em nosso meio. Tais fatores influem no desenvolvimento do organismo como um todo e ainda que com menor intensidade, no desenvolvimento dos dentes.

NICODEMO (1969) estudou a cronologia da mineralização dos terceiros molares entre leucodermas brasileiros pelo método radiográfico. O estudo foi feito em 215 indivíduos, sendo 94 do sexo masculino e 121 do sexo feminino, de nível sócio-econômico médio, num grupo etário de 5 anos a 24 anos e 11 meses de idade. Diante dos resultados foi observado que o sexo feminino é, em geral, mais precoce, não há diferença do lado direito e esquerdo da maxila e da mandíbula, não há diferenças na primeira evidência de mineralização entre superiores e inferiores e que os terceiros molares apresentam precocidade quanto à fase do término apical quando comparados aos resultados de tabelas de outros autores, levando a sugerir que as tabelas cronológicas do desenvolvimento da dentição humana aplicáveis ao nosso meio devem apresentar esse fato.

MORAES (1974) em seu trabalho sobre a cronologia da mineralização dos incisivos e primeiros molares permanentes entre leucodermas brasileiros, examinou 212 indivíduos, entre 36 e 144 meses, sendo 108 do sexo masculino e 104 do sexo feminino, e em idades inferiores a 36 meses, foram examinados crânios secos de indivíduos leucodermas brasileiros, dos museus de Osteologia da Universidade de São Paulo e da Escola Paulista de Medicina. Foram feitas radiografias panorâmicas e radiografia lateral da mandíbula usando filme oclusal para exame das regiões

anteriores. Diante do resultado, houve concordância do autor com vários trabalhos consultados, no que diz respeito à precocidade no sexo feminino quando comparado com o sexo masculino e precocidade nos dentes inferiores com relação aos superiores. Existe variação no desenvolvimento dentário havendo fases em que o sexo feminino é realmente precoce, mas existem outras fases em que o inverso ocorre, com precocidade do sexo masculino. O autor relatou que as tabelas e índices, quando comparados ao resultado do seu estudo, obtido de uma amostragem em nosso meio, não correspondem à realidade, sugerindo que as tabelas aplicáveis em nosso meio devem observar esse fato.

O objetivo do trabalho de MÉDICI FILHO (1974) foi estudar a cronologia da mineralização dos caninos, pré-molares e segundos molares permanentes entre brasileiros leucodermas. A amostra foi composta por 263 indivíduos, sendo 128 do sexo masculino e 135 do sexo feminino, de um grupo etário de 0 à 192 meses, sendo os de 0 à 36 meses 47 crânios secos pertencentes ao Museu de Osteologia da Escola Paulista de Medicina e os com mais de 36 meses foram examinados na disciplina de Radiologia da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos. O método empregado foi o radiográfico. Para as tomadas radiográficas dos crânios secos foram utilizadas radiografias em norma lateral ligeiramente modificada com filme oclusal e para os indivíduos com mais de 36 meses, radiografia panorâmica. Diante dos resultados, o autor observou que comparando com os dos autores por ele citados, houve retardamento na fase inicial e precocidade nas fases finais nos dentes estudados. O autor concordou com MORAES (1974), as tabelas cronológicas do desenvolvimento da dentição humana conhecidas até o momento do seu estudo, não são aplicáveis em nosso meio.

De acordo com CARVALHO; CARVALHO; SANTOS PINTO (1990), a utilização da ID como estimadora da IC não é recente. A estimativa da ID deve ser feita na infância, quando muitos dos indicadores de maturidade de curta duração estão disponíveis, pois na adolescência a variação biológica aumenta consideravelmente. O número de indicadores vai diminuindo com o avanço da IC quando um maior número de dentes alcança seu estágio final de desenvolvimento. O objetivo do estudo dos autores foi avaliar os estágios de desenvolvimento dos dentes permanentes de 156 crianças do sexo masculino e feminino entre 84 e 131 meses, utilizando radiografias panorâmicas. Pelos resultados obtidos, concluíram

que as crianças do sexo feminino mostraram precocidade na cronologia de formação dos dentes permanentes, valores médios de ID maiores do que as crianças do sexo masculino da mesma idade e valores médios de ID superiores aos de suas idades cronológicas.

LEWIS (1991) estudou o relacionamento da calcificação de todos os dentes com os ossos da mão e do punho. Observou que a média da ID era em torno de 6 meses mais avançada do que a IC. O autor considerou que tanto a ID como a IO sofrem maiores influências, tornando-se mais variáveis do que a IC.

Segundo CORDEIRO et al. (1997), os estudos a respeito da calcificação dos dentes permanentes deram origem a várias tabelas, determinando o grau e a extensão da calcificação dos dentes, bem como seu relacionamento com a IC do indivíduo. Já que tanto dentes como ossos traduzem fenômenos semelhantes durante o crescimento, é de se esperar um sincronismo entre o desenvolvimento esquelético e o da dentição. Caso exista uma íntima relação entre os dois eventos, os estágios de calcificação dos dentes permanentes poderiam ser usados mais efetivamente para estimar o desenvolvimento esquelético de nossos pacientes. Os autores observaram as idades ósseas e seu relacionamento com a IC e os estágios de calcificação de pré-molares e molares em 120 crianças de 6 anos a 11 anos e 11 meses. Cada criança foi submetida a uma tomada radiográfica pela técnica panorâmica e a uma da região do carpo da mão esquerda. Os estágios de calcificação dos dentes foram determinados através de comparação com a escala de Nolla e as radiografias carpais comparadas com Atlas de Greulich & Pyle, que segundo os autores é um método já utilizado por vários autores, tornando-se perfeitamente confiável, mesmo tendo como padrões crianças norte-americanas. Frente aos resultados, observaram uma tendência linear crescente para as IO e ID em ambos os sexos.

Para TAVANO (1998), o emprego da ID oferece informações mais precisas quanto aos vários estágios de desenvolvimento biológico, podendo a mesma ser avaliada pela simples contagem do número de dentes irrupcionados ou nas radiografias dentárias em que se verifica o grau de mineralização. Na adolescência o seu uso é limitado, pois quase todos os dentes já estão irrupcionados ou calcificados.

A estimativa da idade em crianças constitui um tipo de perícia odontolegal que visa fornecer esclarecimentos técnicos à justiça nos foros cível, criminal e trabalhista. Tal fato se justifica devido ao grande número de menores brasileiros sem identificação, e conseqüentemente, sem idade definida, idade esta de extrema importância para o indivíduo, tanto na sua vida civil como criminal. A medicina vem apresentando muitos métodos para estimar a idade de crianças, dentre eles o baseado na análise de radiografias de mão e punho. Acreditando que a Odontologia tem muito a oferecer nesse sentido, GONÇALVES (1998) realizou um estudo de estimativa da idade em crianças, baseado nos estágios de mineralização dos dentes permanentes, com finalidade odontolegal, salientando que os dentes são menos susceptíveis a alterações nutricionais, hormonais e patológicas.

As radiografias panorâmicas são um documento de rotina na prática da odontologia e servem principalmente para uma avaliação panorâmica dos dentes já irrompidos ou em formação, como também as radiografias de mão e punho para fornecer orientações acerca da IO do paciente. O trabalho de ETO (2001) comparou estes dois tipos de radiografias, correlacionando os estágios de mineralização dentária de dentes inferiores e a IO vista por meio do gráfico de surto de crescimento puberal (SCP). Foram utilizadas 190 radiografias panorâmicas e 190 radiografias de mão e punho obtidas de 104 pacientes do sexo masculino e 86 do sexo feminino. Como conclusões obteve que a curva do surto de crescimento puberal pode ser utilizada como um método para avaliação do crescimento esquelético por apresentar uma seqüência de eventos de mineralização esquelética de razoável freqüência; o método de avaliação da ID de Nolla se mostra eficiente para análise dos estágios de mineralização de dentes inferiores em radiografias panorâmicas; não existe possibilidade de correlação consistente entre os vários estágios de mineralização e o dimorfismo sexual entre as variáveis ID e IO é bastante relativo, uma vez que ele ocorre somente em alguns estágios do SCP de determinados dentes.

O propósito do trabalho de SAHIN SAGLAM; GAZILERI (2002) foi avaliar a relação entre a maturidade dentária e óssea. A pesquisa foi realizada com uma amostra de 422 crianças com idade entre 91 e 168 meses, por meio de radiografias de mão e punho e radiografias panorâmicas e periapicais. Os autores chegaram a conclusão que a relação entre a maturidade dentária e óssea não é suficiente para a maturidade dentária ser usada como um substituto para a maturidade óssea.

3 PROPOSIÇÃO

- Comparar as idades cronológica, óssea e dentária em pacientes portadores de anemia de Fanconi.
- Avaliar se a terapêutica utilizada tem influência ou não nas idades estimadas da população estudada.

4 METODOLOGIA

A presente pesquisa é um estudo do tipo observacional transversal, que utiliza uma abordagem quantitativa para comparar as idades cronológica, óssea e dentária de uma amostra do tipo intencional de pacientes portadores de Anemia de Fanconi. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da PUC-PR. Parecer nº 109 (Apêndice 1).

4.1 POPULAÇÃO

A população, objeto desta pesquisa, originou-se do grupo de pacientes portadores de AF que se submetem ao tratamento antiaplásico no ambulatório de Hematologia na Unidade de TMO no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná na cidade de Curitiba-PR.

4.2 AMOSTRA

A amostra que compõe este trabalho é intencional, do tipo probabilística aleatória simples, composta por 30 pacientes leucodermas portadores de AF, sendo 15 do sexo feminino e 15 do sexo masculino, com variação etária de 2 à 18 anos de idade, tendo como média 10 anos.

A amostra estudada foi dividida em três grupos de acordo com a terapêutica utilizada até o momento do estudo, por meio da análise dos prontuários dos pacientes do hospital. No grupo 1 foram incluídos os pacientes que não faziam uso de medicamentos para o tratamento da AF, apenas estavam em acompanhamento e realizavam exames hematológicos de controle. No grupo 2, pacientes que faziam uso de oximetolona. E no grupo 3, pacientes que além de fazerem uso de oximetolona, realizavam transfusões sanguíneas. Nenhum dos pacientes da amostra utilizaram GH.

4.3 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Os responsáveis e os pacientes foram esclarecidos a respeito dos objetivos da pesquisa, solicitando que os mesmos lessem e/ou ouvissem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2), e caso concordassem em participar, era-lhes pedido a assinatura do mesmo ou impressão digital, em duas vias. Todos os pacientes (responsáveis) foram concordes.

4.4 EXAMES RADIOGRÁFICOS

Os exames radiográficos foram realizados na Clínica de Odontologia da PUC-PR. Os pacientes foram submetidos a uma anamnese dirigida (Apêndice 3).

Foram realizados dois exames radiográficos, radiografia de mão e punho esquerda para estimativa da IO e radiografia panorâmica dos arcos dentários para estimativa da ID.

O aparelho de raios-X utilizado na obtenção dos exames radiográficos foi o ORTHOPHOS CD³ (Quadro 1 Anexo 1). As tomadas radiográficas foram realizadas dentro dos padrões estabelecidos pelo fabricante, respeitando as variações da IC de cada paciente. Para realização da radiografia de mão e punho foi utilizado tempo de exposição de 0,12 segundos, 60 KV e 10 mA, e para radiografia panorâmica foi utilizado tempo de exposição de 13,2 segundos, 60KV e 10 a 16 mA.

Os componentes da amostra estavam protegidos, quando da realização das radiografias com avental de borracha plumbífera, equivalente a 2mm de chumbo.

O filme utilizado para obtenção da radiografia de mão e punho foi o KODAK T-MAT G/RA-1, tamanho 18 x 24 cm e para a radiografia panorâmica o KODAK T-MAT G/RA, tamanho 15 x 30 cm. O ecran utilizado para ambas as radiografias foi o KODAK LANEX MÉDIUM (terras raras) em chassi metálico adequado.

Todas as tomadas radiográficas foram realizadas por um mesmo técnico e processadas em uma processadora automática MULTI-X36⁴, durante 3 minutos,

³ ORTHOPHOS CD: aparelho de raios-X, marca Simens, fabricação Alemanha.

⁴ MULTI-X36: processadora automática, marca Glunz & Jensen, fabricação Brasil.

com o intuito de manter o mesmo padrão. As radiografias foram acondicionadas em envelopes individuais e numerados, com finalidade de não haver interferência na análise.

4.5 AVALIAÇÃO DAS IDADES ÓSSEA E DENTÁRIA

As radiografias de mão e punho para estimativa da IO foram analisadas por dois examinadores, ambos especialistas em Radiologia Odontológica, e as radiografias panorâmicas para estimativa da ID por dois especialistas, um em Radiologia Odontológica e o outro em Odontologia Legal. As radiografias foram interpretadas no negatoscópio. Os examinadores foram previamente padronizados, havendo cegamento entre os mesmos.

4.6 CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DAS IDADES ÓSSEA E DENTÁRIA

Na estimativa da IO foi empregado o Atlas de Greulich & Pyle (1959), pois dentre os métodos de avaliação da IO é um dos mais conhecidos e utilizado por ser de fácil aplicação. Foi permitido aos examinadores conhecerem o sexo de cada paciente radiografado, e, não a IC. As idades cronológica e óssea foram expressas em anos e meses, como é encontrado no Atlas. O método desenvolvido por Greulich & Pyle (1959) baseia-se na comparação entre a radiografia de mão e punho do paciente em estudo e 58 pranchas radiográficas padronizadas para o sexo masculino e feminino. A radiografia do paciente é comparada com as do Atlas, segundo o sexo, e recebe uma IO igual aquela do padrão ao qual mais se assemelha. O Atlas cobre até a idade de 18 anos para o sexo feminino e 19 anos para o sexo masculino. Oferece também a IO dos ossos individualmente e uma parte descrita contendo as principais características de cada estágio de desenvolvimento junto a cada padrão, para cada sexo, facilitando a estimativa da IO.

O quadro 2 (Anexo 2) e a figura 1 (Anexo 3) apresentam os centros de ossificação indicadores da maturidade individual dos ossos e epífises apresentadas no Atlas de Greulich & Pyle (1959).

Na estimativa da ID foi utilizada a tabela cronológica da mineralização dos dentes permanentes entre brasileiros de Nicodemo, Moraes e Médici Filho (1974) (Quadro 3 Anexo 4). Não foi permitido aos examinadores conhecerem as idades cronológica e óssea. As idades dentária e cronológica foram expressas em anos e meses, como é encontrado na referida tabela. Foram utilizadas radiografias panorâmicas pela maior facilidade de sua realização em relação às radiografias periapicais e pela menor exposição dos pacientes à radiação. O método proposto por Nicodemo, Moraes e Médici Filho preconiza calcular inicialmente a ID máxima e ID mínima de cada dente do arco superior e arco inferior, de acordo com os valores presentes na tabela, para posterior cálculo das médias do arco superior e inferior e finalmente a média final, como resultado da ID.

4.7 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

O teste de Dalhberg foi utilizado na avaliação inter examinadores para as estimativas das IO e ID, onde encontra-se a variância do erro em relação a variância total dos coeficientes de confiabilidade para cada variável analisada, medida em dois momentos. Na análise do coeficiente de confiabilidade, seguiram-se os estudos de MIDTGARD; BJÖRK; LINDER-ARONSON (1974), HOUSTON (1983), sugerindo que, de modo ideal, a variância do erro não deve exceder 3% da variância total. Nos casos onde a variância do erro for maior que 10%, a mensuração seria imprópria.

Para a análise estatística dos dados obtidos foram calculados as estatísticas descritivas das variáveis IC, IO e ID, desvio padrão e o grau de variabilidade relativo, medido pelo coeficiente de variação de Pearson.

O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade dos dados para as variáveis IC, IO e ID.

O teste “t” de Student para amostras emparelhadas foi adotado para testar se existia diferença estatística entre IC e IO, IC e ID e IO e ID, a um nível de probabilidade $p < 0,05$.

Ajustou-se um modelo de regressão entre IO e IC e ID e IC, considerando as variáveis IO e ID como variáveis dependentes e a IC como variável independente. Visando estimar a IO e a ID, a partir da IC, utilizou-se a análise de regressão para

verificar o grau de relacionamento entre os valores da mesma variável obtidos pelos diferentes processos de medição.

O método utilizado para verificar a exatidão das medidas obtidas pelos diferentes processos foi um teste de hipótese para o modelo de regressão $Y_i = f(X_i)$, sugerido por DRAPER; SMITH (1966):

$$Y_i = b_0 + b_1 X_i + e_i, i = 1, 2, \dots, n \quad (1)$$

em que:

Y_i = idade óssea ou dentária estimada para o i -ésimo paciente selecionado;

f = relação funcional;

X_i = idade cronológica obtida para o i -ésimo indivíduo selecionado;

b_0, b_1 = parâmetros de regressão;

e_i = erro aleatório, e

n = número de observações.

Assumindo-se que a idade cronológica (X_i) reproduz fielmente a idade óssea ou a idade dentária, obtidas em laboratório (Y_i), pode-se afirmar que uma reta representando a relação entre estas duas variáveis possuirá um intercepto (b_0) igual a zero – passando pela origem – e um coeficiente de inclinação (b_1) igual a 1.

Portanto, foram testadas primeiramente as hipóteses:

$$H_0 : b_0 = 0$$

$$H_1 : b_0 \neq 0$$

Utilizando a estatística “t” de Student dada por:

$$t_o = \frac{\hat{b}_0 - 0}{\sqrt{QM_{erro} \left[\frac{1}{n} + \frac{\bar{x}^2}{S_{xx}} \right]}} \quad (2)$$

que tem distribuição “t” de Student, com $(n - 2)$ graus de liberdade sob a hipótese H_0 (WERKEMA; AGUIAR, 1996), uma vez que $(n - 2)$ é o número de graus de liberdade em que se baseia a estimativa da variância (DRAPER; SMITH, 1966).

Para um teste com nível de significância α , a hipótese nula deve ser rejeitada se:

$$\left| t_o \right| > t_{\frac{\alpha}{2}, n-2} \quad (3)$$

Em seguida ajustou-se novamente o modelo, porém, desta vez, sem o coeficiente b_0 , forçando a reta a passar pela origem:

$$Y_i = b_1 X_i + e_i, i = 1, 2, \dots, n \quad (4)$$

As hipóteses referentes aos coeficientes parciais de regressão das equações ajustadas para o modelo (1) e (4), para as variáveis medidas, foram testadas por meio do teste “t” de Student, enquanto o grau de ajustamento da regressão foi indicado pelo coeficiente de determinação R^2 (coeficiente de determinação múltipla) e pelo erro padrão da estimativa (S_{yx}).

Utilizou-se, ainda, o teste F de Snedecor para testar a hipótese segundo a qual a variável independente “idade cronológica” é estatisticamente relevante para explicar as variações das “medidas obtidas através de radiografia”, para a idade óssea e dentária (KMENTA, 1978).

Após o ajuste do modelo sem o intercepto testou-se a seguinte hipótese:

$$H_0 : b_1 = 1$$

$$H_1 : b_1 \neq 1$$

Utilizando a estatística “t” de Student dada por:

$$t_o = \frac{\hat{b}_1 - 1}{\sqrt{\frac{QM_{erro}}{S_{xx}}}} \quad (5)$$

que tem distribuição “t” de Student, com $(n - 1)$ graus de liberdade sob a hipótese H_0 (KMENTA, 1978). Para um teste com nível de significância α , a hipótese nula deve ser rejeitada se:

$$| t_o | > t_{\frac{\alpha}{2}, n-1} \quad (6)$$

O teste ANOVA foi utilizado para testar se existia diferença estatística entre a IO e IC, ID e IC no atraso médio entre os 3 grupos analisados, em relação a terapêutica utilizada, a um nível de probabilidade $p < 0,05$.

5 RESULTADO

Após as estimativas das idades óssea (Tabela 1, Apêndice 4) e dentária (Tabela 2, Apêndice 5), os resultados foram submetidos à análise estatística.

Inicialmente calcularam-se as estatísticas descritivas das variáveis IC, IO e ID. Observou-se que os valores médios das variáveis IC, IO e ID para os 30 pacientes da amostra foram 8,91 anos, 7,90 anos e 7,75 anos respectivamente. Analisando o grau de variabilidade relativo, observou-se que as três variáveis apresentaram distribuição heterogênea (C.V. % > 30%), sendo que a IO apresentou maior variabilidade seguida da ID, devido a diferença de faixa etária da amostra em estudo (Tabela 3).

TABELA 3 – ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DAS VARIÁVIES IDADE CRONOLÓGICA, IDADE ÓSSEA E IDADE DENTÁRIA EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA DE FANCONI, HC UFPR, CURITIBA, 2003-2004

| IDADE | n | MÍNIMO | MÁXIMO | MÉDIA | DESVIO PADRÃO | C.V.% |
|-------------|----|--------|--------|-------|---------------|-------|
| Cronológica | 30 | 2,00 | 18,00 | 8,91 | 4,18 | 47,00 |
| Óssea | 30 | 1,25 | 18,00 | 7,90 | 4,55 | 57,65 |
| Dentária | 30 | 0,66 | 16,00 | 7,75 | 3,96 | 51,16 |

FONTE: PUC-PR

Em seguida testou-se a normalidade dos dados para as três variáveis analisadas através do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. As três variáveis apresentaram distribuição normal a um nível de probabilidade $p > 0,05$ (Tabela 4, Apêndice 6).

O próximo passo consistiu em testar se existia diferença estatística entre IC e IO, IC e ID e IO e ID através do teste “t” de student para amostras emparelhadas. Os resultados mostraram que a IO apresentou valor médio menor que a IC e que a ID apresentou valor médio menor que a IC, a um nível de probabilidade $p < 0,01$, sendo que o valor médio da IO não difere do valor médio da ID, a um nível de probabilidade $p < 0,05$ (Tabela 5, Apêndice 7).

Analisando as correlações entre IC e IO, IC e ID, e IO e ID, os valores foram respectivamente 0,9497, 0,9545 e 0,9258. Como existe forte correlação entre as

variáveis, e tanto a IO quanto a ID apresentam dificuldade na sua obtenção, ajustou-se um modelo de regressão entre IO e IC, e ID e IC, considerando as variáveis IO e ID como variáveis dependentes e a IC como variável independente. A partir dos modelos previamente estabelecidos, estimou-se a equação (1), por meio do método de mínimos quadrados ordinários, para as variáveis IO e ID. Para as duas equações ajustadas, o coeficiente linear b_0 foi estatisticamente não significativo a um nível de probabilidade maior ou igual a 5%. Dessa forma, procedeu-se ao ajuste da equação (4), excluindo o intercepto.

Após a exclusão do intercepto, em todos os ajustes o coeficiente angular b_1 mostrou-se estatisticamente significativo e menor do que 1, a um nível de probabilidade menor que 5%, mostrando que os pacientes portadores de AF apresentam atraso, tanto na idade óssea quanto na idade dentária, 8,81% e 12,43%, respectivamente, quando comparado com a idade cronológica.

A tabela 6 (Apêndice 8) apresenta as estimativas dos modelos ajustados com o coeficiente linear b_0 , a estatística t , a estatística F , o valor do coeficiente de determinação R^2 e o erro padrão da estimativa (S_{yx}).

A tabela 7 (Apêndice 9) apresenta as estimativas dos modelos ajustados sem o coeficiente linear b_0 , a estatística t , a estatística F , o valor do coeficiente de determinação R^2 e o erro padrão da estimativa (S_{yx}).

Com relação ao poder explicativo dos modelos, indicado pela estatística F , pelo coeficiente de determinação R^2 e pelo erro padrão da estimativa S_{yx} , os três valores apresentaram ganhos significativos com a exclusão do intercepto e indicam alto poder explicativo, com exceção da variável idade óssea, ocorrendo um pequeno acréscimo no valor do erro padrão da estimativa S_{yx} , passando de 1,45 para 1,53.

O modelo estimado para a variável IO foi: $IO = 0,9120 \times IC$. O modelo mostra que as variações na IC conseguem explicar 97,25% das variações na IO, restando 2,75% para outras variáveis não incluídas (Tabela 7, Apêndice 9).

Com relação a ID, o modelo mostrou: $ID = 0,8757 \times IC$. As variações na IC conseguem explicar neste caso 98,18% das variações na ID, restando 1,82% para outras variáveis não incluídas (Tabela 7, Apêndice 9).

Em relação à terapêutica utilizada pelos 30 pacientes da amostra até o momento do estudo (Tabela 8, Apêndice 10), 13 pacientes (43,33%) foram incluídos

no grupo 1 (ausência de medicação), 7 pacientes (23,33%) no grupo 2 (receberam medicação) e 10 pacientes (33,33%) no grupo 3 (receberam medicação e transfusão sanguínea). Visando comparar se os valores médios das diferenças da IC em relação à IO e IC em relação à ID para os 3 grupos, utilizou-se ANOVA a um critério de classificação. Os resultados mostraram não existir diferença estatisticamente significativa no atraso médio entre os 3 grupos, tanto para IO quanto para ID, a um nível de probabilidade $p < 0,05$ (Tabela 9, Apêndice 11).

O teste de Dalhberg apresentou coeficiente de confiabilidade de 100% para a variável IO e de 99,99% para a variável ID.

6 DISCUSSÃO

Revisando a literatura, não foi encontrado estudo similar a presente pesquisa, o atraso da IO foi descrito por meio de relatos de casos e como sendo uma das manifestações clínicas do paciente portador de AF, e o atraso da ID foi demonstrado por meio de um relato de caso. Portanto, a presente pesquisa é um estudo pioneiro em relação às IC, IO e ID dos pacientes portadores de AF com uma amostra significativa, que permitirá em futuros estudos fornecer informações relevantes para compreender melhor esta doença.

De acordo com OLIVEIRA; HAUFF (1996), a AF acomete igualmente sexo masculino e feminino, concordando com o presente estudo que foi composto por uma amostra aleatória de 30 pacientes portadores de AF, onde 15 eram do sexo masculino e 15 do sexo feminino, discordando de SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003) que relataram uma proporção de homens e mulheres de 3:1.

O estudo de PASQUINI; ZANIS NETO (2001) relatou a pigmentação anormal da pele como sendo uma das manifestações clínicas do paciente portador de AF, apresentando-se como manchas café com leite, hiperpigmentação ou hipopigmentação, corroborando com os estudos de KERVILER et al. (2000), onde relataram que a hiperpigmentação é resultante da deposição de melanina, a qual foi encontrada em 63-79% dos pacientes, com de ALTER (2002) que descreveu a presença de hiperpigmentação e manchas café com leite desde o nascimento em mais de 50% dos pacientes, relatando ainda que quando não presentes ao nascimento tornam-se aparentes na infância e com SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003) que afirmaram a ocorrência de manchas café com leite ou hiperpigmentação generalizada dando lugar a uma pele de aspecto bronzeado em 60% dos casos. Esses achados coincidem com os estudos de OGILVIE et al. (2002), ÖKSÜZOGLU; YALÇIN (2002), MASSA et al. (2002) que são relatos de casos onde descreveram a hiperpigmentação generalizada e manchas café com leite como típicas manifestações cutâneas dos pacientes portadores de AF. Já na presente pesquisa, os 30 pacientes com AF eram leucodermas, 80% apresentavam manifestações cutâneas como hiperpigmentação da pele ou manchas café com leite e 20% não. Todos os pacientes da amostra tinham pais leucodermas. Esses achados estão de

acordo com a literatura que relatou a pigmentação anormal da pele como sendo uma das manifestações clínicas do paciente com AF. Portanto, os parâmetros para a estimativa da ID selecionados foram de NICODEMO (1969) sobre a cronologia da mineralização dos terceiros molares pelo método radiográfico em leucodermas brasileiros, de MORAES (1974) sobre a cronologia da mineralização dos incisivos e primeiros molares permanentes entre leucodermas brasileiros e de MÉDICI FILHO (1974) sobre a cronologia da mineralização dos caninos, pré-molares e segundos molares permanentes entre leucodermas brasileiros.

O atraso da IO observada nos pacientes portadores de AF na presente pesquisa coincide com os estudos de CUROTTO; ALLIENDE; LACASSIE (1982), DAZA; CASAS; RUEDA (1990), OLIVEIRA; HAUFF (1996), MASSA et al. (2002), OKSÜZOGLUI; YALÇIN (2002) sobre relatos de casos de pacientes portadores de AF, onde o atraso do crescimento ósseo foi descrito.

KERVILER et al. (2000), PASQUINI; ZANIS NETO (2001), ALTER (2002), SAGASETA DE ILURDOZ (2003) citaram o atraso do crescimento ósseo como sendo uma das manifestações clínicas do paciente portador de AF. Esses achados concordam com os resultados do presente estudo.

NISHI et al. (1999) relataram que o atraso do crescimento ósseo na AF está associado à deficiência do GH e WAJNRAJCN; GERTNER (2001) avaliaram o crescimento e a condição hormonal em 54 pacientes portadores de AF, onde em 44 (81%) dos pacientes, encontrou-se atraso do crescimento ósseo e deficiência do GH. Esses achados estão de acordo com os resultados do presente estudo no que se refere ao atraso da IO. A avaliação do GH não foi realizada na presente pesquisa e nenhum dos 30 pacientes da amostra utilizaram GH.

A presente pesquisa apresentou como resultados, o atraso na IO e ID em pacientes portadores de AF, confirmando os achados de MORISAKI; ABE; SOBUE (1989) que relataram o caso de uma criança portadora de AF onde avaliaram a IO e ID, encontrando atraso em ambas. Tais resultados confirmam ser uma característica clínica dos pacientes portadores de AF.

7 CONCLUSÕES

A partir dos resultados do tratamento estatístico dos dados efetuados em relação à proposição, pode-se concluir que:

- A IO e a ID estão atrasadas e não correspondem à IC, e independem da terapêutica, é uma alteração própria da AF e pode ser considerada uma condição relevante e significativa desta doença.
- Com o presente estudo foi possível a partir da IC de um paciente portador de AF estimar a IO e a ID do mesmo sem a utilização dos exames radiográficos, não havendo necessidade de exposição à radiação.

GLOSSÁRIO

Agentes clastogênicos: são indutores de quebras cromossômicas, como o diepoxibutano, cisplatina, mitocina C e ciclofosfamida.

Anemia Aplástica: diminuição dos elementos medulares, sobretudo plaquetas, eritrócitos e granulócitos.

Anemia de Diamond-Blackfan: aplasia pura da série vermelha, sendo a série branca e as plaquetas normais. Os pacientes apresentam anomalias físicas, normalmente nos polegares.

Anisocitose: desigualdade de tamanho celular (hemáceas).

Ataxia-Teleangiectasia: doença autossômica recessiva que afeta o metabolismo das imunoglobulinas. Caracterizada por sinais neurológicos, dilatação dos vasos sangüíneos da conjuntiva e globos oculares.

Atelectasia: condição em que parte do pulmão fica sem ar e se contrai, sendo a principal causa a obstrução de um brônquio.

Clinodactilia: deslocamento para um lado de um ou mais dedos.

Crescimento: é o aumento em tamanho ou massa que acompanha o desenvolvimento, é o aspecto quantitativo do desenvolvimento biológico e é medido em unidade de aumento por unidade de tempo, ou seja, centímetros por ano ou gramas por dia. O crescimento enfatiza as mudanças dimensionais normais durante o desenvolvimento.

Desenvolvimento: inclui todas as mudanças normais na vida, desde a fertilização até a morte. Desenvolvimento = crescimento + diferenciação + deslocamento.

Deslocamento: é a mudança em posição.

Diferenciação: é a mudança em qualidade ou espécie durante o desenvolvimento.

Disceratose Congênita: estágio de pré-leucemia e mielodisplasia. Caracterizada por fragilidade cromossômica.

Eritrocitose: aumento do número de eritrócitos do sangue periférico acima do normal, acompanhado de volume total das células vermelhas.

Eritropoetina: hormônio natural secretado pelos rins que atua na medula óssea para estimular a formação de eritrócitos. Pode ser sintetizada.

Eritropoiese: formação de eritrócitos.

Glicosúria: presença de açúcar na urina.

Hematopoese: formação dos glóbulos do sangue.

Hidrocefalia: grande acúmulo de líquido cefalorraquidiano no interior dos ventrículos cerebrais.

Hipertelorismo: aumento da distância entre órgãos pares, especialmente os olhos.

Leucopenia: diminuição do número de leucócitos no sangue circulante.

Macrócitos: eritrócitos anormalmente grandes, que excedem os 10 micrômetros de diâmetro.

Microcefalia: cabeça anormalmente pequena, freqüentemente observada em casos de retardo mental, é condição congênita.

Microstomia: redução da abertura bucal.

Microftalmia: diminuição do tamanho do globo ocular.

Mono-ubiquitinação: apoptose, degradação celular.

Nefroblastoma: tumor maligno dos rins que se desenvolve no feto, mas pode não apresentar sintomas durante anos após o nascimento. Ocorre geralmente em crianças abaixo dos 5 anos de idade. Sua causa ainda é desconhecida.

Neuroblastoma: tumor maligno comum na infância que pode se desenvolver em um certo tipo de tecido nervoso em qualquer região do corpo. Raramente surge no cérebro.

Neurofibromatose: doença autossômica dominante com expressão variável, alterações cutâneas como manchas café com leite, sardas axilares, nódulos cutâneos e subcutâneos.

Neutropenia: redução dos neutrófilos do sangue periférico.

Nistagmo: tremor dos olhos.

Oximetolona: andrógeno 17-beta-hidroxilado. Nomes comerciais: Hemogenin[®], Anadrol[®].

Pancitopenia: redução acentuada do número de eritrócitos, de todos os tipos de leucócitos e de plaquetas no sangue circulante.

Plaqueta: fator do sangue que ajuda a coagulação.

Poiquilocitose: variação quanto à forma das hemáceas.

Polidactilia: condição de possuir mais que o número normal de dedos das mãos e dos pés.

Pregas de epicanto: são pregas intercantais, ou seja, pregas no canto medial dos olhos.

Reticulocitopenia: diminuição do número de reticulócitos no sangue periférico.

Sindactilia: união dos dedos entre si.

Síndrome de Aase: descrita em 1969 por Aase e Smith. As principais características são ausência ou redução significativa de leucócitos ou plaquetas e polegares trifalângicos, localizados no mesmo plano dos outros dedos. Nessa síndrome não há ruptura cromossômica e há uma boa resposta na anemia ao tratamento com corticóides.

Síndrome de Bloom: doença autossômica recessiva caracterizada por eritema teleangiectásico na face, fotossensibilidade, deficiência de crescimento e outras anomalias.

Síndrome de Dubowitz: anomalias congênitas múltiplas, atraso mental e de crescimento, imunodeficiências, neoplasias hematológicas, neuroblastoma e microcefalia.

Síndrome de Holt-Oram: doença autossômica dominante caracterizada por cardiopatia e malformações das articulações superiores.

Síndrome de Kostman: doença caracterizada por citopenias severas da série branca.

Síndrome de Pearson: disfunção da medula óssea, neutropenia, trombocitopenia e anemia. Os pacientes apresentam má absorção alimentar e falência pancreática.

Síndrome de Rothmund-Thomson: doença autossômica recessiva rara, caracterizada por microcefalia, catarata, ausência ou escassez de cabelos, extremidades curtas, mãos pequenas, sindactilia e outras manifestações. Predominante no sexo feminino.

Síndrome de Seckel: doença autossômica recessiva caracterizada por baixa estatura, retardo mental, assimetria facial e orelhas displásicas.

Síndrome de Shwachman-Diamond: insuficiência pancreática exócrina com neutropenia que pode evoluir para aplasia medular e leucemia.

Síndrome de Trombocitopenia com Ausência de Rádío: síndrome descrita como uma entidade específica da AF, em pacientes com trombocitopenia, sem compromisso da série vermelha, de início nos primeiros meses de vida. Nessa

enfermidade os cromossomos são normais, os pacientes apresentam ausência ou hipoplasia do rádio, geralmente bilateral, mas sempre com os polegares presentes.

Síndrome de Werner: doença autossômica recessiva caracterizada por envelhecimento precoce, catarata, pele fina, cabelos ralos e espessamento do tecido subcutâneo.

Trombocitopenia: diminuição anormal de plaquetas no sangue circulante.

Xeroderma Pigmentoso: doença autossômica recessiva caracterizada por incapacidade hereditária de reparar os danos causados no DNA pela luz ultravioleta.

REFERÊNCIAS*

ALTER, B. P. **Fanconi's Anemia**. Disponível em: <www.emedicine.com> Acesso em: 26 Fev 2002.

ALTER, B. P. Cancer in Fanconi Anemia, 1927-2001. **Cancer**, Bethesda, v. 97, n. 2, p. 425-40, Jan 2003.

BARBOSA, J. L. **Determinação da Idade Esquelética baseada em Radiografias de Mão e Punho. Estudo Comparativo Intermétodos**. Curitiba, 1999. 61 f. Monografia (Especialização em Radiologia Odontológica) - Associação Brasileira de Odontologia, Secção Paraná.

BATISH, H. et al. Genetic classification of Fanconi anemia patients in the IFAR low prevalence of complementation group F. **Am J Hum Genet**, Chicago, v. 67, n. 4, Oct 2000.

BERNÁLDEZ RIOS, R. et al. Anemia de Fanconi. **Bol Méd Hosp Infant Méx**, México, v. 42, n. 7, p. 435-9, Jul 1985.

BISSIG, H. et al. Co-occurrence of neuroblastoma and nephroblastoma in an infant with Fanconi's anemia. **Hum Pathol**, Basel, v. 33, n. 10, p. 1047-51, Oct 2002.

CARVALHO, A. A. F.; CARVALHO, A.; SANTOS PINTO, M. C. Estudo radiográfico do desenvolvimento da dentição permanente de crianças brasileiras com idade

* NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE DOCUMENTOS CIENTÍFICOS, **Teses, dissertações, monografias e trabalhos acadêmicos**, Curitiba: UFPR, v.2, 2000.

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE DOCUMENTOS CIENTÍFICOS, **Referências**, Curitiba: UFPR, v.6, 2000.

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE DOCUMENTOS CIENTÍFICOS, **Citações e notas de rodapé**, Curitiba: UFPR, v.7, 2000.

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE DOCUMENTOS CIENTÍFICOS, **Redação e editoração**, Curitiba: UFPR, v.8, 2000.

cronológica variando entre 84 e 131 meses. **Rev Odont UNESP**, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 31-39, 1990.

CORDEIRO, R. C. L. et al. Calcificação dos dentes permanentes em relação às idades óssea e cronológica em crianças. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, São Paulo, v. 51, n. 5, p. 481-487, set./out. 1997.

CUROTTO, B.; ALLIENDE, M. A.; LACASSIE, Y. Diagnóstico Diferencial de Síndromes de Hipoplasia Medular Associada a Malformación de extremidades. **Rev Chil Pediatr**, Santiago, v. 53, n. 5, p. 447-455, 1982.

DAVIS, D. et al. Membro Superior. In: BONTRAGER, K. L. **Tratado de Técnica Radiológica e Base Anatômica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 117-165.

DAZA, N. E.; CASAS, M.; RUEDA, R. Anemia de Fanconi. **Acta Méd Colomb**, Bogotá, v. 15, n. 1, p. 64-8, Jan/Fev 1990.

DIGWEED, M. Molecular Basis of Fanconi's anemia. **Klin Peditre**, Stuttgart, v. 21, n. 4, p. 192-7, Jul/ Aug 1999.

DOKAL, I. The Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Fanconi Anemia, Dyskeratosis Congenita and Diamond-Blackfan Anemia. **Rev Clin & Exp Hematol**, Amsterdam, v. 4, n. 3, p. 183-216, Sept 2000.

DRAPER, N. R; SMITH, H. **Applied regression analysis**. New York: John Wiley & Sons, 1996. 407p.

DUPUIS GIROD, S. et al. Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia. **J Pediatr**, Paris, v. 138, n. 1, p. 129-133, Jan 2001.

ESMER, M. C. et al. Anemia de Fanconi: Informe de un caso con diabetes mellitus y hipogonadismo y revisión de criterios diagnósticos. **Rev Mex Patol Clin.**, México, v. 45, n. 2, p. 95-9, abr./ jun. 1998.

ESMER SÁNCHEZ, M. C. et al. Variabilidad clínica citogenética en doce familias mexicanas con anemia de Fanconi y su relación con el grupo de complementación al que pertenecen. **Rev Invest Clin.**, México, v. 51, n. 5, p. 273-83, sept./ oct., 1999.

ETO, L. F. **Correlação entre os estágios de mineralização dentária na arcada inferior e a idade esquelética.** Belo Horizonte, 2001. 107 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

FRANCO, A. A. Determinação radiográfica da maturidade esquelética e sua importância no diagnóstico e tratamento ortodôntico. **Ortodontia**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 53-59, jan./abr. 1996.

FREITAS, J. A. S. **Estudo antropométrico dentário e ósseo de brasileiros de 3 a 18 anos de idade, da região de Bauru.** Bauru, 1975. 185 f. Tese (Livre Docência) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.

FREITAS, L.; FREITAS, U. Idade Óssea. In: FREITAS, L. **Radiologia Bucal.** São Paulo: Pancast, 2000. p. 335-353.

FRIAS, S. et al. Efecto de la adición de medios condicionados sobre la respuesta de los linfocitos de anemia de Fanconi a la mitomicina-C. **Rev Invest Clin.**, México, v. 44, n. 4, p. 519-25, out./ dez. 1992.

FRY, E. I. Assessing skeletal maturity: comparison of the atlas and individual bone techniques. **Nature**, Londres, v. 220, p. 496-97, 1968.

FRY, E. I. Tanner & Whitehouse and Greulich & Pyle skeletal age velocity comparisons. **Amer J Phys Anthropol.**, Philadelphia, v. 35, p. 377-380, 1971.

GOLUCHOVÁ, M.; URBAN, O.; CHALUPA, J. Spinocelular carcinoma in a patient with Fanconi's anemia. **Vnitr Lek**, Frýdek-Místek, v. 44, n. 5, p. 280-1, May 1998.

GONÇALVES, A. C. S. **Estimativa da idade em crianças baseada nos estágios de mineralização dos dentes permanentes com finalidade odontolegal**. São Paulo, 1998. 100 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.

GREULICH, W. W.; PYLE, S. I. **Radiographic Atlas of skeletal Development of the Hand and Wrist**. 2. ed. Stanford: Stanford University Press, 1959.

GUSH, K. A. et al. Phenotypic correction of Fanconi anemia group c knockout mice. **Blood**, North Carolina, v. 95, n. 2, p. 700-704, Jan 2000.

GUZZI, B. S. S.; CARVALHO, L. S. Estudo da maturação óssea em pacientes jovens de ambos os sexos através de radiografias de mão e punho. **Ortodontia**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 49-58, set./ dez. 2000.

HENDERSON, C. W. Gene therapy may hold promise for phenotypic correction. **Blood Weekly**, Kirkland, p. 6, Mar 2000.

HOUSTON, W. J. B. The analysis of error in orthodontic measurements. **Am J Orthod**, St Louis, v. 83, n. 2, p. 382-390, May 1983.

JANSISYANONT, P; PAZOKI, A.; ORD, R.A. Squamous cell carcinoma of the tongue after bone marrow transplantation in a patient with Fanconi's anemia. **J Oral Maxillofac Surg**, Oxford, v. 58, n. 12, p. 1454-7, Dec 2000.

JOHNSTON, F. E. The use of Greulich & Pyle method in longitudinal growth study. **Amer J Phys Anthropol**, Philadelphia, v. 35, p. 353-358, 1971.

KERVILER, E. et al. The clinical and radiological features of Fanconi's anaemia. **Clin Radiol**, London, v. 55, p. 340-345, 2000.

KMENTA, J. **Elementos de econometria**. São Paulo: Atlas, 1978. 686p.

LEVITUS, M. et al. Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for 2 new genetic subtypes. **Blood**, New York, v. 103, n. 7, p. 2498-503, Apr 2004.

LEWIS, A. B. Comparison between dental and skeletal ages. **Angle Orthod**, New York, v. 61, n. 2, p. 87-92, 1991.

LONGUI, C. A. SERVIÇO DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA NESTLE. **A Determinação da Idade Óssea na avaliação do crescimento**. São Paulo, 1996. Temas de Pediatria 61.

MARBLE, M. Hematopoietic gene transfer. **Cancer Weekly Plus**, Vancouver, p. 35, Oct 1997.

MARCONDES, E. **Contribuição para o estudo do valor clínico, em pediatria, da idade óssea determinada pela radiografia das mãos e punhos**. São Paulo, 1965. 179 f. Tese (Doutorado em Odontologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

MASSA, G. G. et al. Hypergonadotropic hypogonadism in a boy with Fanconi anemia with growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption. **J Pediatr**, Tue, v. 140, n. 2, p. 277, Feb 2002.

MATHUR, R. CHOWDHURY, M. R., SINGH, G. Recent advances in chromosome breakage syndromes and their diagnosis. **Indian Pediatr**, New Delhi, v. 37, n. 6, p. 615-25, Jun 2000.

MÉDICI FILHO, E. Cronologia da mineralização dos caninos, pré-molares e segundos molares permanentes entre leucodermas brasileiros. **Rev Fac Odont**, São José dos Campos, v. 3, n. 1, p. 57-64, jan./ jun. 1974.

MIDTGARD, J.; BJÖRK, G.; LINDER-ARONSON, S. Reproducibility of cephalometric landmarks and errors of measurements of cephalometric cranial distances. **Angle Orthod**, Appleton, v. 4, n. 1, p. 56-62, Jan 1974.

MONDOVITS, B. et al. Bone marrow transplantation in Fanconi's anemia: report of seven cases. **Arch Pediatr**, Paris, v. 8, n. 8, p. 801-6, Aug 2001.

MORAES, L. C. Cronologia da mineralização dos incisivos e primeiros molares permanentes entre leucodermas brasileiros da região sudeste. **Rev Fac Odont**, São José dos Campos, v. 3, n. 1, p. 65-71, jan./ jun. 1974.

MORAES, L. C.; MORAES, M. E. L. Verificação da assimetria bilateral de desenvolvimento por meio de radiografias de mão e punho, baseada na avaliação da idade óssea. **Rev Odontol.**, São Paulo, v. 25, p. 183-94, jan./dez. 1996.

MORISAKI, I.; ABE, K.; SOBUE, S. Orofacial manifestations in a child with Fanconi's syndrome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v. 68, n. 2, p. 171-4, Aug 1989.

MOYERS, R. E. Conceitos Básicos de Crescimento e Desenvolvimento. In: MOYERS, R. E. **Ortodontia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 7-17.

NAPOLI, M. M. M.; SARAIVA, P. A. P. Idade Óssea. **Rev Hosp Clin Fac Univ São Paulo**, São Paulo, v. 40, n. 5, p. 210-5, set./ out. 1985.

NASH, M. Thicker than water. **People**, Minnesota's, v. 56, n. 27, p. 116, Dec 2001.

NAVATTEYE CADENA, C.; GUEVARA YÁNEZ, R.; SALAMANCA GÓMEZ, F. Anemia de fanconi: a proposito de un paciente. **Rev Mex Patol Clin**, México, v. 40, n. 1, p. 14-8, jan./ mar. 1993.

NICODEMO, R. A. Contribuição para o estudo da cronologia da mineralização dos terceiros molares, pelo método radiográfico, em leucodermas brasileiros, residentes no Vale do Paraíba, estado de São Paulo. **Rev Fac Odontol**, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 419-444, jul./ dez. 1969

NICODEMO, R. A.; MORAES, L. C.; MÉDICE FILHO, E. Tabela cronológica da mineralização dos dentes permanentes entre brasileiros. **Rev Fac Odont**, São José dos Campos, v. 3, n. 1, p. 55-56, jan./ jun. 1974.

NISBET-BROWN, B. W. et al. Fanconi anemia: now we are 11. **Blood**, New York, v. 103, n. 7, p. 2435, Apr 2004.

NISHI, Y. et al. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. **J Clin Endocrinol Metab**, Hiroshima, v. 84, n. 6, p. 1961-5, Jun 1999.

NOWZARI, H. et al. Aggressive periodontitis associated with Fanconi's anemia: a case report. **J Periodontol**, New York, v. 72, n. 11, p. 1601-06, Nov 2001.

OGILVIE, P. et al. Skin manifestation of Fanconi anemia. **Der Haut, Zeits fur Dermatol, Venerol, und Verw Geb**, New York, v. 53, n. 4, p. 253-7, Apr 2002.

OLIVEIRA, I. C. S.; HAUFF, S. D. Anemia de Fanconi: a importância do diagnóstico precoce. **Arq Cat Méd**, Florianópolis, v. 25, n. 3, p. 242-6, jul./ set. 1996.

ÖKSÜZOĞLU, B.; YALÇIN, S. Squamous cell carcinoma of the tongue in a patient with Fanconi's anemia: a case report and review of the literature. **Ann Hematol**, New York, v. 81, p. 249-298, May 2002.

PASQUINI, R. Transplante de medula óssea em anemias aplásticas/ Bone marrow transplantation for aplastic anemia. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 33, n. 3, p. 219-31, jul./ set. 2000.

PASQUINI, R.; ZANIS NETO, J. Anemia de Fanconi. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 170-179.

PINTO, R.L.S. **Estudo da maturação óssea em um grupo étnico de mulatos claros através da radiografia da mão e punho**. Salvador, 1997. 59 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia.

PUENTES, R. et al. Nephropathic Cystinosis in children. **Rev Chil Pediatr**, México, v. 71, n. 2, p. 122-7, Mar/ Abr 2000.

ROCHA, C. M., BRUCKI, S. M., ROCHA, M. S. Internal Carotid agenesis and Fanconi's anemia: a rare association. **Pediatr Radiol**, New York, v. 32, n. 6, p. 460-1, Jun 2002.

ROSENBERG, P. S.; GREENE, M. H.; ALTER, B. P. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. **Blood**, Bethesda, v. 101, n. 3, p. 822-6, Feb 2003.

ROXO, P. et al. Allergic and immunologic parameters in patients with Fanconi's anemia. **Int Arch Allergy Immunol**, Basel, v. 125, n. 4, p. 349-55, Aug 2001.

SAGASETA de ILURDOZ, M. et al. Anemia de Fanconi. Consideraciones Actuales. **An Sist Sanit Navar**, Pamplona, v. 26, n. 1, p. 63-78, Jan/ Apr 2003.

SAHIN SAGLAM, A. M.; GAZILERLI, U. The relationship between dental and skeletal maturity. **J Orofac Orthop**, Isparta, v. 63, n. 6, p. 454-62, Nov 2002.

SIEFF, C. A.; NISBET-BROWN, E.; NATHAN, D. G. Congenital bone marrow failure syndromes. **Brit J Haematol**, Oxford, v. 111, n. 1, p. 30-43, Oct 2000.

SILVEIRA, M. T. X. **Idade cronológica, dental e óssea. Estudo em crianças brasileiras na faixa etária de 6 a 10 anos.** Piracicaba, 1991. 95 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas.

SOCIÉ, G. et al. Squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia: further evidence of a multistep process. **Transplantation**, Baltimore, v. 66, n. 5, p. 667-70, Nov 1998.

TATO, N. A. **Diagnóstico do surto de crescimento puberal através da radiografia de mão e punho.** Disponível em: <<http://www.estacio.br/odontologica/estomatologia.htm>> Acesso em: 22 fev. 2003.

TAVANO, O. **Estudo das principais tabelas da avaliação da idade biológica através do desenvolvimento ósseo visando sua aplicação em brasileiros leucodermas da região de Bauru.** Bauru, 1976. 154 f. Tese (Doutorado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.

TAVANO, O. A radiografia carpal como estimador da idade óssea. In: FREITAS, A.; ROSA, J. E.; SOUZA, I. F. **Radiologia Odontológica.** São Paulo: Artes Médicas, 1998. p. 611-619.

THOMAS, C. L. **Dicionário Médico Enciclopédico Taber.** 17 ed, São Paulo: Manole, 2000. 2.279p.

TIBÉRIO, S.; VIGORITO, J. W. O estudo da maturação esquelética de crianças brasileiras leucodermas de 8 a 15 anos, em referência a ossificação dos ossos pisiforme, gancho, falanges média e proximal dos dedos 2 e 3. **Ortodontia**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 4-19, 1989.

WAJNRAJCN, M. P., GERTNER, J. M. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the international Fanconi anemia registry. **Pediatric**, Springfield, v. 107, n. 4, p. 744-55, Apr 2001.

WEBER, J.; URSI, S. Determinação da maturidade esquelética através de radiografias carpais: sua importância no tratamento ortodôntico-ortopédico. In: INTERLANDI, S. **Ortodontia: bases para a iniciação**. São Paulo: Artes Médicas, 2002. p. 143-158.

WERKEMA, M.C.C; AGUIAR, S. **Análise de regressão: como entender o relacionamento entre as variáveis de um processo**. Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni, 1996. 311p.

YAKOUB-AGHA, I. et al. Severe esophagitis after allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi's anemia. **Bone Marrow Transplant**, Paris, v. 26, n. 2, p. 215-8, Jul 2000.

YALMAN, N. et al. The efficacy of bone marrow transplantation on systemic and oral health in Fanconi's aplastic anemia. **J Clin Pediatr Dent**, Birmingham, v. 5, n. 4, p. 329-332, 2001.

APÊNDICE 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde

Curitiba, 09 de Abril de 2.003.

Of. 040/2003

Ref. “Estudo Comparativo entre a Idade Cronológica, Óssea e Dentária em Pacientes portadores de Anemia de Fanconi”

Prezado (a) Pesquisador (es),

Venho por meio desta informar a Vossa Senhoria que o Comitê de Ética em pesquisa do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – PUCPR, que no dia 09 de abril do corrente ano aprovou o Projeto Intitulado “Estudo Comparativo entre a Idade Cronológica, Óssea e Dentária em Pacientes portadores de Anemia de Fanconi”, pertencente ao Grupo III, sob o registro no CEP nº 109 e será encaminhado ao CONEP para o devido cadastro. Lembro ao senhor (a) pesquisador (a) que é obrigatório encaminhar relatório anual parcial e relatório final a este CEP.

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, belonging to Prof. Dr. Emilio José Scheer Neto, is positioned above his name.

Prof. Dr. Emilio José Scheer Neto
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Ilma. Sr^a.

Ana Claudia Galvão de Aguiar Koubik
Curso de Odontologia

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO: Estudo comparativo entre as idades cronológica, óssea e dentária em pacientes portadores de Anemia de Fanconi

PROCOLO N°:

INVESTIGADOR: Dra. Beatriz Helena Sottile França

ENDEREÇO: Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Rua Imaculada Conceição 1155, Prado Velho
80215-910 Curitiba-PR

INTRODUÇÃO

As informações que seguem neste consentimento servem a você e seus familiares para que seja o propósito e a importância deste estudo para você mesmo e outras crianças portadoras de Anemia de Fanconi.

Sua participação é espontânea, ou seja, por vontade própria e de seus responsáveis.

Toda e qualquer dúvida ou pergunta deve ser feita para que possamos fazer os esclarecimentos necessários sobre a pesquisa e sobre sua participação nela. Os responsáveis por este estudo estarão sempre aptos a esclarecer dúvidas sobre a doença, portanto, é importante que você leia as informações a seguir com muita atenção para que tudo seja entendido.

FINALIDADE DO ESTUDO

O propósito deste estudo consiste em estimar sua idade óssea e dentária, visto que uma das manifestações clínicas do paciente portador de Anemia de Fanconi é poder apresentar atraso de crescimento. Com isto, poderemos comparar as idades cronológica, óssea e dentária em um estudo pioneiro.

Iniciais do pai/ mãe ou tutor: _____

Iniciais do paciente: _____

Data ___/___/____.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO E PROCEDIMENTOS

Esta pesquisa é do tipo exploratório, onde serão examinados 30 a 60 pacientes portadores de Anemia de Fanconi que estão recebendo tratamento hematológico no Hospital de Clínicas da UFPR.

No primeiro contato com a equipe responsável por este estudo, você será questionado sobre seus dados pessoais como idade, sexo e naturalidade. Ainda, sobre seu estado de saúde e de seus familiares para investigarmos sua história médica. Dados sobre sua doença com a fase na qual encontra-se, o tratamento ao qual você está sendo submetido e o uso de medicamentos, também será necessário ser obtido.

Posteriormente serão realizados dois exames radiográficos, radiografia panorâmica dos arcos dentários na avaliação da idade dentária e radiografia de mão e punho na avaliação da idade óssea. Os dados coletados nos exames radiográficos serão registrados em planilha própria.

DESCRIÇÃO DE RISCOS

Este estudo não oferece risco algum a você nem a seus familiares, visto que não haverá nenhuma intervenção clínica ou cirúrgica odontológica.

BENEFÍCIOS POSSÍVEIS AOS PARTICIPANTES

Sua participação neste estudo fornecerá informações importantes sobre a comparação entre as idades cronológica, óssea e dentária dos pacientes portadores de Anemia de Fanconi, contribuindo para melhor conhecermos esta doença e seu tratamento.

CUSTOS

Você ou seus familiares estão isentos de qualquer custo dos exames radiográficos ou de outros procedimentos que possam ser necessários durante a pesquisa. E de modo algum não serão prejudicados financeiramente.

PARTICIPAÇÃO

Qualquer dúvida ou esclarecimento você poderá tirar mesmo durante a pesquisa com a Dra. Beatriz França.

Sua participação é voluntária e você poderá se recusar a participar em qualquer momento se assim quiser. Nenhum prejuízo ocorrerá a você ou a seus familiares.

Iniciais do pai/ mãe ou tutor: _____

Iniciais do paciente: _____

Data ___/___/___.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Eu _____, (pai/ mãe/ tutor) de _____, li atentamente e entendi todas as informações contidas neste esclarecimento sobre a participação de meu filho (a) neste estudo. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas assim como, a importância da participação do meu filho neste estudo. Recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento informado. Concordo com a participação de meu filho neste estudo sem que nenhum prejuízo seja causado a ele ou aos familiares. Tenho total conhecimento também que nenhum ônus nos será cobrado.

Neste consentimento dou direito para uso a favor do ensino e da divulgação em periódicos científicos sem a divulgação da identidade do meu filho (a), respeitando o código de ética.

Assinatura do Pai ou Mãe/ Tutor legal

Data / Hora da assinatura

Nome em letra de forma do Pai ou Mãe/ Tutor legal

Parentesco

Nome em letra de forma do Paciente

Assinatura do Paciente do estudo (se apropriado)

Data da assinatura

Assinatura da Pessoa que Administra este Consentimento

Data da assinatura

Iniciais do pai/ mãe ou tutor: _____

Iniciais do paciente: _____

Data ___/___/___.

APENDICE 3 – ANAMNESE**ANAMNESE***DADOS PESSOAIS*

NOME: _____
IDADE: ____ anos ____ meses DATA DE NASCIMENTO (__/__/__)
SEXO: M () F () COR: _____
ESCOLARIDADE: _____
NATURALIDADE: _____ NACIONALIDADE: _____
ENDEREÇO: _____
FONE: _____
PROCEDÊNCIA: _____
NOME DO ACOMPANHANTE: _____

ESTADO DE SAÚDE GERAL

HISTÓRIA MÉDICA: _____

Pessoas afetadas na família: _____

Tempo de Tratamento: _____

Hospital de atendimento: _____

Transplantado de medula: _____

HISTÓRIA FAMILIAL: 1.diabetes 2.cardiopatia 3.doença reumática 4.neoplasia
5.doença hemorrágica 6.doença alérgica 7.doença nervosa 8.doença renal
9 OUTRAS: _____

MEDICAMENTO EM USO: _____

APÊNDICE 4 – TABELA 1

TABELA 1 - ESTIMATIVA DA IDADE ÓSSEA EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA DE FANCONI SEGUNDO GREULICH & PYLE, HC-UFPR, CURITIBA, 2003-2004

| PACIENTE | IDADE CRONOLÓGICA (anos) | IDADE ÓSSEA (anos) |
|----------|--------------------------|--------------------|
| 1 | 7,91 | 8,00 |
| 2 | 11,50 | 6,00 |
| 3 | 2,08 | 1,25 |
| 4 | 7,00 | 5,75 |
| 5 | 8,41 | 7,83 |
| 6 | 11,75 | 11,50 |
| 7 | 6,25 | 2,66 |
| 8 | 8,16 | 7,83 |
| 9 | 14,50 | 12,50 |
| 10 | 11,08 | 10,00 |
| 11 | 8,83 | 8,83 |
| 12 | 3,66 | 3,00 |
| 13 | 12,41 | 12,50 |
| 14 | 8,16 | 8,00 |
| 15 | 6,91 | 6,00 |
| 16 | 6,33 | 5,75 |
| 17 | 16,50 | 16,00 |
| 18 | 3,58 | 1,50 |
| 19 | 15,16 | 15,00 |
| 20 | 4,58 | 3,00 |
| 21 | 10,75 | 11,00 |
| 22 | 14,41 | 13,00 |
| 23 | 8,91 | 7,83 |
| 24 | 10,91 | 10,00 |
| 25 | 4,00 | 3,00 |
| 26 | 18,00 | 18,00 |
| 27 | 10,00 | 11,00 |
| 28 | 5,91 | 6,00 |
| 29 | 2,00 | 1,50 |
| 30 | 7,58 | 2,66 |

FONTE: PUC-PR

APÊNDICE 5 – TABELA 2

TABELA 2 - ESTIMATIVA DA IDADE DENTÁRIA EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA DE FANCONI SEGUNDO NICODEMO, MORAES, MÉDICI FILHO, HC-UFPR, CURITIBA, 2003-2004

| PACIENTE | IDADE CRONOLÓGICA (anos) | IDADE DENTÁRIA (anos) |
|----------|--------------------------|-----------------------|
| 1 | 7,91 | 7,66 |
| 2 | 11,50 | 9,33 |
| 3 | 2,08 | 1,33 |
| 4 | 7,00 | 7,50 |
| 5 | 8,41 | 8,33 |
| 6 | 11,75 | 10,08 |
| 7 | 6,25 | 5,50 |
| 8 | 8,16 | 7,25 |
| 9 | 14,50 | 13,25 |
| 10 | 11,08 | 10,41 |
| 11 | 8,83 | 8,75 |
| 12 | 3,66 | 3,16 |
| 13 | 12,41 | 9,58 |
| 14 | 8,16 | 7,41 |
| 15 | 6,91 | 7,25 |
| 16 | 6,33 | 6,00 |
| 17 | 16,50 | 16,00 |
| 18 | 3,58 | 2,00 |
| 19 | 15,16 | 9,58 |
| 20 | 4,58 | 3,08 |
| 21 | 10,75 | 9,58 |
| 22 | 14,41 | 15,00 |
| 23 | 8,91 | 7,33 |
| 24 | 10,91 | 9,66 |
| 25 | 4,00 | 3,00 |
| 26 | 18,00 | 15,41 |
| 27 | 10,00 | 8,50 |
| 28 | 5,91 | 5,58 |
| 29 | 2,00 | 0,66 |
| 30 | 7,58 | 4,25 |

FONTE: PUC-PR

APÊNDICE 6 – TABELA 4

TABELA 4 - TESTE DE NORMALIDADE DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA AS VARIÁVEIS ANALISADAS

| IDADE | ESTATÍSTICA | VALOR p |
|-------------|-------------|---------|
| Cronológica | 0,09 | 0,20 |
| Óssea | 0,12 | 0,20 |
| Dentária | 0,11 | 0,20 |

FONTE: Dados da pesquisa

NOTA: $p > 0,05$ indica que as variáveis apresentam distribuição normal

APÊNDICE 7 – TABELA 5

TABELA 5 - TESTE ESTATÍSTICO PARA A DIFERENÇA ENTRE IDADE CRONOLÓGICA E IDADE ÓSSEA, IDADE CRONOLÓGICA E IDADE DENTÁRIA, E IDADE ÓSSEA E IDADE DENTÁRIA

| DIFERENÇAS EMPARELHADAS | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------|---------------|-------------|------------------------------|--------|------|------|---------|--|
| Idade | Média | Desvio Padrão | Erro Padrão | Intervalo de Confiança (95%) | | t | G.L. | VALOR p | |
| | | | | Mínimo | Máximo | | | | |
| IC-IO | 1,01 | 1,43 | 0,26 | 0,47 | 1,54 | 3,88 | 29 | 0,00 | |
| IC-ID | 1,16 | 1,25 | 0,22 | 0,69 | 1,62 | 5,09 | 29 | 0,00 | |
| IO-ID | 0,15 | 1,74 | 0,31 | -0,50 | 0,79 | 0,46 | 29 | 0,65 | |

FONTE: Dados da pesquisa

NOTA: G.L. graus de liberdade

APÊNDICE 8 – TABELA 6

TABELA 6 - ESTIMATIVA DAS EQUAÇÕES DE REGRESSÃO LINEAR SIMPLES TENDO COMO VARIÁVEL DEPENDENTE AS IDADES ÓSSEA E DENTÁRIA E COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE A IDADE CRONOLÓGICA COM O INTERCEPTO

| VAR. DEPEND. | VAR. INDEP. | COEFICIENTE | ESTIMATIVA | ERRO PADRÃO | t ₀ | P | F ₀ | P | R ² | S _{YX} |
|--------------|-------------|----------------|------------|-------------|----------------|------|----------------|------|----------------|-----------------|
| IO | IC | b ₀ | -1,3028 | 0,6316 | -2,0630 | 0,05 | 257,52 | 0,00 | 0,9019 | 1,45 |
| | | b ₁ | 1,0324 | 0,0643 | 16,0474 | 0,00 | - | - | - | - |
| ID | IC | b ₀ | -0,3029 | 0,5237 | -0,5784 | 0,57 | 286,95 | 0,00 | 0,9906 | 1,20 |
| | | b ₁ | 0,9037 | 0,0533 | 16,9397 | 0,00 | - | - | - | - |

FONTE: Dados da pesquisa

NOTA: Diferenças significantes para $p < 0,05$

APÊNDICE 9 – TABELA 7

TABELA 7 - ESTIMATIVA DAS EQUAÇÕES DE REGRESSÃO LINEAR SIMPLES TENDO COMO VARIÁVEL DEPENDENTE AS IDADES ÓSSEA E DENTÁRIA E COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE A IDADE CRONOLÓGICA SEM O INTERCEPTO

| VAR. DEPEND. | VAR. INDEP. | ESTIMATIVA b_1 | ERRO PADRÃO | t_0 | P | F_0 | P | R^2 | S_{yx} |
|--------------|-------------|------------------|-------------|---------|------|---------|------|--------|----------|
| IO | IC | 0,9120 | 0,0285 | 39,5848 | 0,00 | 1026,47 | 0,00 | 0,9725 | 1,53 |
| ID | IC | 0,8757 | 0,0221 | 32,0385 | 0,00 | 1566,96 | 0,00 | 0,9818 | 1,19 |

FONTE: Dados da pesquisa

Nota: Diferenças significantes para $p < 0,05$

APÊNDICE 10 – TABELA 8

TABELA 8 - TRATAMENTO PROPOSTO AOS PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA DE FANCONI ATÉ O MOMENTO DO ESTUDO SEGUNDO PRONTUÁRIOS DO HC-UFPR, CURITIBA, 2003-2004

| PACIENTE | GRUPO 1 | GRUPO 2 | GRUPO 3 |
|----------|---------|---------|---------|
| 1 | | X | |
| 2 | | X | |
| 3 | X | | |
| 4 | X | | |
| 5 | X | | |
| 6 | | | X |
| 7 | X | | |
| 8 | X | | |
| 9 | | | X |
| 10 | X | | |
| 11 | | X | |
| 12 | X | | |
| 13 | | | X |
| 14 | | | X |
| 15 | | X | |
| 16 | X | | |
| 17 | | X | |
| 18 | X | | |
| 19 | | X | |
| 20 | | | X |
| 21 | | | X |
| 22 | | X | |
| 23 | | | X |
| 24 | | | X |
| 25 | X | | |
| 26 | | | X |
| 27 | X | | |
| 28 | X | | |
| 29 | X | | |
| 30 | | | X |

FONTE: PUC-PR

NOTA: Grupo 1: ausência de medicação

Grupo 2: medicação

Grupo 3: medicação e transfusão sanguínea

APÊNDICE 11 – TABELA 9

TABELA 9 - ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS E ANOVA DAS DIFERENÇAS ENTRE IDADE ÓSSEA E IDADE CRONOLÓGICA E IDADE DENTÁRIA E IDADE CRONOLÓGICA SEGUNDO OS GRUPOS ANALISADOS, CURITIBA-PR, 2003-2004

| IDADE | GRUPO | n | MÍNIMO | MÁXIMO | MÉDIA | DESVIO PADRÃO | F | VALOR p |
|---------|-------|----|--------|--------|-------|---------------|------|---------|
| | 1 | 13 | -1 | 3,58 | 0,87 | 1,08 | | |
| Δ IO-IC | 2 | 7 | -0,08 | 5,5 | 1,20 | 1,96 | 0,12 | 0,89 |
| | 3 | 10 | -0,25 | 4,91 | 1,05 | 1,55 | | |
| | 1 | 13 | -0,5 | 1,58 | 0,71 | 0,58 | | |
| Δ ID-IC | 2 | 7 | -0,58 | 5,58 | 1,09 | 2,16 | 2,32 | 0,12 |
| | 3 | 10 | 0,75 | 3,33 | 1,79 | 0,83 | | |
| | | | | | | | | |

FONTE: PUC-PR

NOTA: Diferenças estatisticamente não significantes a um nível de probabilidade $p \leq 0,05$

ANEXO 1 – QUADRO 1

QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DO APARELHO ORTHOPHOS CD

| | |
|-------------------------------------|--|
| Gerador de raios-X | Multipulso |
| Tubo de raios-X | SR 90/15FN |
| Tamanho do Foco conforme IEC 336 | 0,6mm x 0,6mm |
| Filtragem total | 2,5mm Al |
| Tamanho do filme | 15 x 30 com (panorâmico) 18 x 24 cm (telerradiografia) 24 x 30 cm (telerradiografia) 8 x 10" (telerradiografia) |
| Tensão do tubo | 60 –90KV |
| Corrente do tubo | 9-16mA |
| Tempo de exposição panorâmica | 6,3-16,4s (varia conforma programa/paciente) |
| Tempo de exposição telerradiografia | 0,01 –4,0 s |
| Tempo de rotação | 18 – 45 s (varia conforma programa/paciente) |
| Tensão de alimentação | 230 V (50-60 Hz) |
| Resistência interna da rede | Max. 0,8 ohm |
| Fusível | 16 A (retardo) |
| Consumo de rede | 2,8 KVA |
| Flutuação permissível de rede | +6% - 10% |
| Peso: | BrutoLíquido |
| Orthophos/Orthophos Plus | 182.....130 |
| Orthophos CD (adicionalmente) | 9.....8 |
| | 24.....19 |
| Medidas da embalagem (cm) | 160 x 73,5 x 117,5 |
| Orthophos Plus | 121 x 17,5 x 11 |
| Orthophos CD (adicionalmente) | 56,5 x 48 x 55,5 |

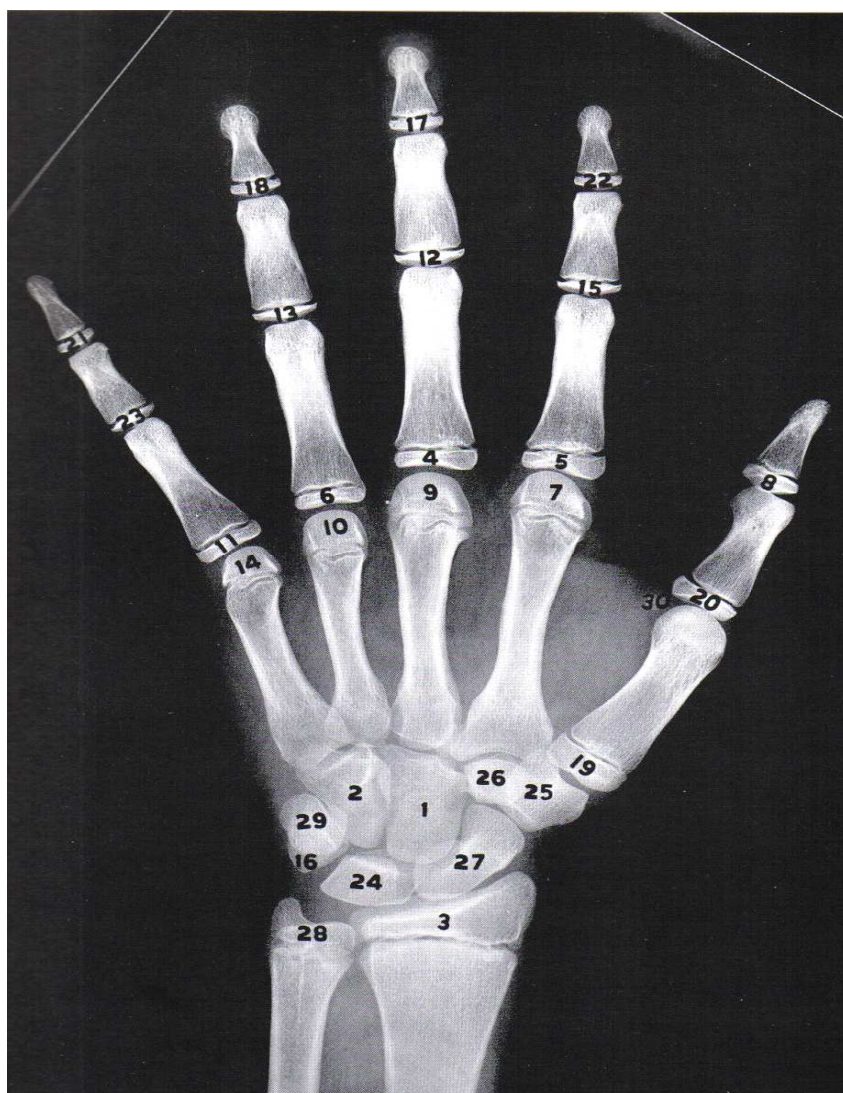
ANEXO 2 – QUADRO 2

QUADRO 2 - SÍNTESE DAS ALTERAÇÕES CRONOLÓGICAS NA MÃO E PUNHO SEGUNDO ATLAS DE GREULICH & PYLE (1959)

| IDADE (SEXO FEMININO) | IDADE (SEXO MASCULINO) | CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS |
|-----------------------|------------------------|--|
| | Recém nascido | Não há núcleo epifisário no carpo |
| | 3 meses | Capitato e hamato |
| | 9 meses | A superfície articular do capitato voltada para o hamato começa a se retificar |
| | 1 ano | Epífise distal do rádio. Formação da superfície articular do hamato voltada para o futuro piramidal |
| 1 ano | 1,5 anos | Múltiplos centros epifisários do II, III, IV dedo. Epífise da falange distal do I |
| | 2 anos | Epífise da falange proximal do V. Epífises das falanges média e distal do I |
| 2 anos | 2,5 anos | Piramidal. Epífises do metacarpo I, da falange média do II e da falange distal do II e V |
| | 3 anos | Semilunar |
| | 3,5 anos | Todas as epífises metacarpeanas e das falanges já presentes |
| | 4 anos | Trapézio |
| | 5 anos | A superfície do piramidal que se articulará com o hamato começa a se retificar |
| 4 anos | 6 anos | Epífise da ulna. Trapézio e trapezóide |
| | 7 anos | Começa a se formar a apófise estilóide do rádio |
| | 8 anos | A epífise da falange proximal do I, da falange distal do II e III estão tão largas quanto a diáfise |
| 7 anos | 9 anos | Processo estilóide da ulna. Começa a aparecer uma apófise distal do trapézio em direção à basedo metacarpo II |
| 9 anos | 10 anos | Pisiforme. Indentalação da faceta articular da extremidade proximal do metacarpo II |
| | 11 anos | Completa-se a superfície articular distal do hamato e capitato para se articularem com os metacarpos III, IV e V |
| 10 anos | 12 anos | Apófise unciforme do hamato. Todas as faces articulares do capitato já apareceram |
| 11 anos | 13 anos | Distingui-se a superfície articular da ulna e da epífise do rádio. Começa a ossificação do sesamóide |
| 12 anos | 14 anos | Ossificação do sesamóide |
| 13 anos | 15 anos | Encapsulamento da epífise distal do rádio. Fusão de todas as epífises e de todas as falanges distais |
| 14 anos | 16 anos | Tubérculo escafoíde. Fusão das epífises metacarpeanas. Puberdade |
| 15 anos | 17 anos | Fusão das epífises falangeanas |
| 16 anos | 18 anos | Fusão da epífise da ulna. Resta para fusão total somente a epífise do rádio |

ANEXO 3 – FIGURA 1

FIGURA 1 - RADIOGRAFIA DE MÃO E PUNHO MOSTRANDO OS 30 CENTROS DE OSSIFICAÇÃO ENUMERADOS EM ORDEM CRESCENTE DE APARECIMENTO RETIRADO DO ATLAS DE GREULICH & PYLE (1959)



ANEXO 4 – QUADRO 3

QUADRO 3 - TABELA CRONOLÓGICA DA MINERALIZAÇÃO DOS DENTES PERMANENTES ENTRE BRASILEIROS SEGUNDO NICODEMO, MORAES E MÉDICI FILHO

| Dente | 1ª evidência de mineralização | 1/3 da coroa | 2/3 da coroa | Coroa completa | Início de formação radicular | 1/3 da raiz | 2/3 da raiz | Término apical |
|-------------------|-------------------------------|--------------|--------------|----------------|------------------------------|-------------|-------------|----------------|
| Superiores | | | | | | | | |
| Incisivo central | 5-7 | 8-15 | 18-30 | 36-57 | 60-78 | 75-90 | 87-108 | 100-116 |
| Incisivo lateral | 9-15 | 24-30 | 33-57 | 54-72 | 72-88 | 84-102 | 96-112 | 105-117 |
| canino | 5-6 | 12-33 | 36-60 | 60-78 | 76-87 | 90-114 | 111-141 | 126-156 |
| 1º premolar | 27-30 | 48-66 | 57-75 | 78-96 | 87-108 | 102-126 | 117-138 | 129-159 |
| 2º premolar | 36-54 | 51-66 | 66-84 | 78-102 | 93-117 | 105-129 | 117-144 | 141-159 |
| 1º molar | 1-6 | 6-16 | 18-30 | 36-48 | 54-66 | 66-84 | 75-96 | 90-104 |
| 2º molar | 39-57 | 52-66 | 69-84 | 81-102 | 102-126 | 120-135 | 129-153 | 150-162 |
| 3º molar | 90-132 | 96-138 | 102-156 | 138-174 | 162-198 | 180-201 | 192-234 | 216-246 |
| Inferiores | | | | | | | | |
| Incisivo Central | 3,9-6,1 | 9-12 | 18-27 | 28-45 | 48-68 | 60-78 | 76-96 | 90-102 |
| Incisivo lateral | 4,6-5,8 | 7-12 | 18-30 | 18-66 | 54-78 | 68-88 | 80-99 | 92-102 |
| Canino | 4-7 | 8-30 | 24-54 | 51-72 | 69-93 | 84-108 | 105-135 | 129-156 |
| 1º premolar | 27-36 | 45-60 | 51-72 | 69-90 | 84-102 | 102-126 | 114-141 | 132-156 |
| 2º premolar | 33-54 | 48-63 | 66-81 | 78-96 | 93-144 | 108-132 | 117-144 | 141-159 |
| 1º molar | 1-6 | 6-12 | 18-28 | 18-45 | 54-66 | 57-81 | 78-96 | 90-104 |
| 2º molar | 39-60 | 51-66 | 72-87 | 84-105 | 102-126 | 117-135 | 129-153 | 150-165 |
| 3º molar | 90-132 | 96-138 | 102-156 | 138-174 | 162-198 | 180-204 | 192-234 | 216-246 |

Obs.: Os dados referem-se a meses de vida extra-uterina (V.E. U.)