

## **Efeitos dentários tardios da quimioterapia e radioterapia em sobrevivente de câncer infantil: relato de caso**

**Late dental effects of chemotherapy and radiotherapy in childhood cancer survivor: case report**

**Efectos dentales tardíos de la quimioterapia y la radioterapia en supervivientes de cáncer infantil: reporte de caso**

Recebido: 25/10/2021 | Revisado: 05/11/2021 | Aceito: 12/11/2021 | Publicado: 21/11/2021

### **Poliana Gonçalves Miranda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4734-6642>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: poliana.gm@hotmail.com

### **Rafael Resende de Miranda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5510-2747>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: rafaelresendemiranda@gmail.com

### **João César Guimarães Henriques**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-9056>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: joaoacesarhenriques@yahoo.com.br

### **Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7128-7537>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: cizelene@hotmail.com

### **Resumo**

As drogas quimioterápicas e radioterapia na região de cabeça e pescoço são consideradas possíveis de interferir na odontogênese. Os pacientes podem apresentar alterações como agenesia dentária, encurtamento ou má formação radicular, hipoplasia do esmalte e microdontia. Tais efeitos não ocorrem em adultos, pois estes já estão com as estruturas dentárias formadas. O objetivo deste trabalho é descrever por meio de relato de caso as alterações dentárias e implicações para a prática clínica odontológica de uma paciente que recebeu quimioterapia e radioterapia na infância. Paciente do sexo feminino, 12 anos de idade, foi diagnosticada com rhabdomyosarcoma embrionário em região de glândula parótida à direita aos 5 anos de idade. O tratamento antineoplásico consistiu de quimioterapia protocolo IRS IV: ifosfamida (IFO) - doxorubicina (DOXO) - etoposide (VP16) seguidos de vincristina - dactinomicina - ciclofosfamida (VAC)/ vincristina - ifosfamida - etoposido (VIE) alternados, além de radioterapia convencional, com dose total de 45 Gy. A paciente desenvolveu alterações dentárias importantes como má formação radicular na maioria dos dentes, microdontia e hipoplasia de esmalte, sendo fundamental a atuação do cirurgião-dentista. Atualmente, após 6 anos do tratamento antineoplásico mantém em acompanhamento odontológico regular.

**Palavras-chave:** Antineoplásicos; Sobreviventes de câncer; Anormalidades dentárias.

### **Abstract**

Chemotherapy drugs and radiotherapy in the head and neck region are considered possible to interfere with odontogenesis. Patients may present alterations such as tooth agenesis, shortening or root malformation, enamel hypoplasia and microdontia. Such effects do not occur in adults, as they already have the dental structures formed. The objective of this study is to describe, through a case report, the dental alterations and implications for the clinical practice of a patient who received chemotherapy and radiotherapy in childhood. A 12-year-old female patient was diagnosed with embryonal rhabdomyosarcoma in the right parotid gland region at 5 years of age. Antineoplastic treatment consisted of IRS IV chemotherapy protocol: ifosfamide (IFO) - doxorubicin (DOXO) - etoposide (VP16) followed by vincristine - dactinomycin - cyclophosphamide (VAC) / vincristine - ifosfamide - etoposide (VIE) alternated, in addition to conventional radiotherapy, with a total dose of 45 Gy. The patient developed important dental alterations, such as root malformation in most teeth, microdontia and enamel hypoplasia, being essential the role of the dentist. Currently, after 6 years of anticancer treatment, she has regular dental follow-up.

**Keywords:** Antineoplastics; Cancer survivors; Tooth abnormalities.

### **Resumen**

Se considera que los fármacos de quimioterapia y también la radioterapia en la cabeza y el cuello pueden interferir en la odontogénesis. Estos pacientes pueden presentar alteraciones como: agenesia dental, acortamiento o malformación

radicular, hipoplasia del esmalte y microdoncia. Tales efectos no ocurren en adultos, ya que ya han formado estructuras dentales. El objetivo de este trabajo es describir, a través de un caso clínico, las alteraciones e implicaciones dentales para la práctica clínica odontológica de un paciente que recibió quimioterapia y radioterapia en la infancia. Paciente mujer de 12 años diagnosticada de rhabdomyosarcoma embrionario en la región de la glándula parótida derecha a los 5 años de edad. El tratamiento antineoplásico consistió en el protocolo de quimioterapia IRS IV: ifosfamida (IFO) - doxorubicina (DOXO) - etopósido (VP16) seguido de vincristina - dactinomicina - ciclofosfamida (VAC) / vincristina - ifosfamida - etopósido (VIE) alternando con una dosis total de 45 Gy. El paciente desarrolló importantes cambios dentales como malformación radicular en la mayoría de dientes, microdoncia e hipoplasia del esmalte, siendo fundamental la actuación del odontólogo. Actualmente, después de 6 años de tratamiento antineoplásico, se encuentra bajo cuidado dental regular.

**Palabras clave:** Antineoplásicos; Supervivientes de cáncer; Anomalías dentarias.

## 1. Introdução

Nos últimos anos houve um aumento das taxas de sobrevivência de pacientes oncológicos pediátricos. Os resultados significativos podem ser atribuídos a fatores cruciais como o diagnóstico precoce, sucesso na cirurgia, modalidades avançadas de combinação entre quimioterapia e radioterapia e cuidados de suporte (Gawade et al., 2014; Seremidi et al., 2019).

As drogas utilizadas no tratamento oncológico atuam diretamente nas células, impedindo a replicação de DNA. Essas drogas não se restringem apenas às células tumorais, mas sim a todas as células em multiplicação, provocando efeitos colaterais agudos como mucosite oral, alopecia, neutropenia e infecções oportunistas (Figliolia et al., 2008; Muniz et al., 2021). Pacientes pediátricos além dos efeitos agudos, também estão sujeitos a desenvolverem alterações tardias em estruturas que estiverem em formação (Günen Yılmaz et al., 2018; Proc et al., 2021). Uma recente revisão de literatura incluiu artigos publicados que relataram os principais efeitos agudos e tardios do tratamento oncológico. Os pacientes adquiriram sequelas como: raízes dentárias finas e curtas, microdoncia, anodontia, desenvolvimento anormal dental e craniofacial, hipoplasia dentária, esfoliação precoce e dentes com hipoplasia (Costa et al., 2021).

A quimioterapia antineoplásica apresenta potencial de causar alterações dentárias, especialmente os agentes alquilantes como a ciclofosfamida, com potencial de ocasionar agenesia dentária e microdoncia (Ho et al., 2002). A vincristina e doxorubicina também são consideradas possíveis de interferir na odontogênese (Dahl, 1985; Kaste et al., 2009).

À medida que melhora o prognóstico de pacientes oncológicos pediátricos, as sequelas dentofaciais serão mais comuns. Podem ser relatadas: assimetria facial, hipoplasia mandibular, agenesia dentária, encurtamento ou má formação radicular, hipoplasia do esmalte, microdoncia, trismo e xerostomia (Kaste et al., 2009). Alterações radiculares são mais comuns que coronárias, sendo mais frequente o comprometimento do crescimento radicular. Agenesia dentária é a segunda alteração mais frequente (Owosho et al., 2016). A ocorrência e gravidade desses efeitos dependem de fatores de risco como a idade no diagnóstico, tipo e duração do tratamento, campo de radiação e a dose recebida (Günen Yılmaz et al., 2018).

Devido a frequente associação de quimioterapia e radioterapia, os defeitos na odontogênese não podem ser atribuídos apenas a um ou a outro. Entretanto essas alterações são mais frequentemente observadas em pacientes submetidos a radioterapia (Kang et al., 2018). Os ameloblastos maduros podem ser danificados por 10 Gy e o desenvolvimento radicular pode ser interrompido a 30 Gy, entretanto, há relatos de que uma dose mais baixa como 4 Gy já é o suficiente para provocar alteração dentária (Owosho et al., 2016). Terapias de condicionamento em transplante de medula óssea com altas doses de quimioterapia e irradiação corporal total possuem uma alta frequência de gerar agenesia dentária e comprometimento do crescimento radicular (Ho et al., 2002). As complicações dentofaciais são mais significativas em pacientes com idade inferior ou igual a 7 anos no momento do tratamento (Owosho et al., 2016).

Diante do exposto, o presente trabalho propõe relatar um caso clínico de uma paciente que recebeu tratamento de quimioterapia e radioterapia para rhabdomyosarcoma embrionário em região de glândula parótida direita. São reportadas as alterações dentárias tardias existentes e suas implicações para a prática clínica odontológica.

## 2. Metodologia

O presente estudo trata-se de um relato de caso clínico qualitativo descritivo (Pereira et al., 2018) com embasamento na literatura científica. A busca dos artigos para o levantamento bibliográfico foi realizada na base de dados Medline (Pubmed). O trabalho foi desenvolvido durante a Residência Multiprofissional Atenção em Oncologia atendendo os pacientes do Hospital. A responsável pela paciente foi orientada sobre o relato de caso e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O termo evidenciou em linguagem de fácil compreensão o destino das informações coletadas do prontuário médico e fotografias intra-orais, assim como os benefícios e riscos da participação no estudo. Foram respeitados os princípios éticos como a não identificação da paciente nem violação da sua integridade. O trabalho foi realizado com intuito de ajudar a paciente no cuidado com a saúde bucal e dar espaço para a realização de trabalhos futuros.

## 3. Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 12 anos de idade, foi diagnosticada com rhabdomyosarcoma embrionário em região de glândula parótida à direita aos 5 anos de idade e submetida ao tratamento antineoplásico entre 5 e 6 anos. No tratamento quimioterápico foram utilizadas as drogas indicadas pelo protocolo IRS IV: ifosfamida (IFO) - doxorrubicina (DOXO) - etoposide (VP16) seguidos de vincristina - dactinomicina - ciclofosfamida (VAC)/ vincristina - ifosfamida - etoposido (VIE) alternados. Radioterapia convencional, com dose total de 45 Gy.

Foi realizado um acompanhamento multidisciplinar durante o tratamento oncológico, com objetivo de amenizar as sequelas esperadas tanto da doença quanto do tratamento. Além do oncologista pediátrico, foram envolvidos no cuidado: enfermeiro, nutricionista, psicólogo, cirurgião-dentista, assistente social e radioterapeuta. No acompanhamento odontológico foram realizadas sessões diárias de laserterapia para prevenção de mucosite oral. Além disso, foram prescritos saliva artificial e flúor gel neutro 1% para evitar as lesões de mucosa bucal e aparecimento de cáries. A paciente apresentou boa resposta ao tratamento oncológico e atualmente está em controle clínico com equipe de médicos oncologistas.

A paciente se encontra em acompanhamento odontológico desde o início do tratamento, totalizando 6 anos de seguimento clínico. É possível identificar alterações dentárias importantes que certamente ocorreram devido ao tratamento antineoplásico na infância. Na radiografia panorâmica realizada na última consulta, com 12 anos de idade, a alteração mais encontrada foi malformação radicular que pode ser observada em todos os dentes superiores (Figura 1). A malformação radicular também está presente no primeiro e segundo pré-molares inferiores do lado direito e o segundo molar inferior direito (dentes 44, 45 e 47). Microdontia é observada no canino inferior direito (43). Outra alteração encontrada foi a hipoplasia de esmalte em primeiro molar inferior direito (46) (Figura 2). Os caninos superiores apresentam-se mal posicionados (Figura 3 - A) e em infra-oclusão (Figura 3-B).

**Figura 1** – Radiografia panorâmica evidenciando má formação radicular.



Fonte: Autores (2021).

**Figura 2** – Hipoplasia de esmalte em primeiro molar inferior direito (46).



Fonte: Autores (2021).

**Figura 3** – A - Canino mal posicionado vista oclusal. B - Canino em infra-oclusão.



Fonte: Autores (2021).

A paciente realiza acompanhamento odontológico regular com a equipe de cirurgiões-dentistas do hospital onde realizou o tratamento oncológico, com intervalos de 3 meses entre as consultas. Nos atendimentos é realizada profilaxia dental e aplicação tópica de flúor gel neutro 1%, seu uso diário é recomendado para prevenção de cárie relacionada à radiação. Paciente e responsável foram orientadas quanto a importância da higienização e cuidados orais, bem como as alterações dentárias e implicações na qualidade de vida. Atualmente a paciente faz uso de aparelho ortopédico funcional que faz pouca ou nenhuma força mecânica dentária. O aparelho é apresentado na figura 4: A- Fora da arcada dentária e na figura 4: B- em posição na arcada dentária da paciente. O aparelho removível foi indicado devido a mordida aberta anterior e cruzada posterior. Apesar das sequelas dentárias, a paciente apresenta uma boa qualidade de vida com manutenção da capacidade mastigatória, têm frequentado a escola e desenvolveu um bom convívio social.

**Figura 4** – A - Fora da arcada dentária. B- Em posição na arcada dentária da paciente.



Fonte: Autores (2021).

#### 4. Discussão

Rabdomiossarcomas são os sarcomas de tecido mole mais comuns na infância, responsável por 5 a 8% de todas as doenças malignas da infância, sendo que cabeça e pescoço é o local mais comum e o tratamento consiste frequentemente de quimioterapia, cirurgia e radioterapia (Hicks & Flaitz, 2002). Dentre as complicações dentárias que afetam os sobreviventes do câncer, as mais comuns são raízes curtas, falta de germes dentários, microdontia, cárie e hipoplasia de esmalte (Proc et al., 2016; Kang et al., 2018). A terapia oncológica administrada no início do desenvolvimento dental, antes da fase de morfo-diferenciação dos ameloblastos, pode resultar em agenesia dentária. Quando a terapia é realizada em uma fase posterior do desenvolvimento dental, após a fase de deposição e calcificação da matriz, pode causar microdontia, hipoplasia e má formação radicular (Estilo et al., 2003). Alguns autores encontraram uma relação significativa entre pacientes que receberam quimioterapia com idade inferior a 3.5 anos e a presença de microdontia (Hutton et al., 2010). A quimioterapia administrada antes dos 3 anos de idade é um fator de risco para a agenesia (Van Der Pas-Van Voskuilen et al., 2009).

A gravidade das anormalidades de desenvolvimento dentário apresentadas pela paciente do relato pode ser atribuída aos fatores de risco aumentado como a menor idade no tratamento (5 anos) e quimioterapia em combinação com a radioterapia (Gawade et al., 2014). A literatura refere um risco maior de alterações para aqueles que são submetidos a terapia de radiação, sendo que o desenvolvimento radicular é completamente interrompido com 30 Gy (Owosho et al., 2016). No caso relatado a paciente recebeu radioterapia convencional com dose total de 45 Gy. Portanto, a alteração dentária mais observada foi o encurtamento ou má formação radicular. Além disso, foram observadas microdontia e hipoplasia.

O prognóstico de dentes com morfologia atípica radicular é incerto, porém, sabe-se que o tratamento ortodôntico é contraindicado devido a chances de reabsorção da raiz (King, 2019). A paciente do relato faz uso de um aparelho ortopédico funcional que exerce pouca ou nenhuma força mecânica dentária. O desenvolvimento radicular deve ser avaliado com

radiografias panorâmicas antes de qualquer procedimento. A reabilitação com implantes dentários também é incerta, pois pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço tem uma capacidade de cicatrização significativamente menor devido a hipóxia e hipovascularização dos tecidos orais. Uma complicação possível de ocorrer é a osteorradionecrose (Marx et al., 1985).

Pesquisadores argumentam que essa população é pouco acompanhada por atendimento odontológico regular (Yeazel et al., 2004). Porém, esse acompanhamento é de extrema importância, pois alguns efeitos tardios como a cárie dentária podem ser evitáveis. O tratamento radioterápico provoca danos às glândulas salivares causando hipossalivação, dessa forma promove uma microflora altamente cariogênica (Dahllöf et al., 1997). Um acompanhamento regular com o cirurgião-dentista é capaz de melhorar a saúde bucal, pois o profissional pode fornecer intervenções oportunas como terapia de flúor, bochechos com clorexidina e restaurações dentárias.

A literatura é escassa quanto a reabilitação oral de sobreviventes de câncer infantil, devido à presença de anomalias dentárias o tratamento bucal desses pacientes é complexo. Porém, é certo que um plano de tratamento mais simples deve ser realizado para atender as necessidades do paciente e evitar possíveis complicações.

## 5. Conclusão

A quimioterapia e radioterapia na infância produzem complicações a longo prazo quase que inevitavelmente. O impacto prejudicial dessas complicações na saúde oral pode e deve ser evitado. A higiene bucal adequada e consultas odontológicas de rotina são de extrema importância. Portanto, o cirurgião-dentista deve ser integrado no cuidado e acompanhamento de crianças sobreviventes do câncer.

Sugerimos a realização de mais trabalhos direcionados para o acompanhamento de sobreviventes do câncer que ressaltem as alterações dentárias e implicações práticas de tratamentos odontológicos para esses pacientes. A finalidade é de oferecer uma melhora na qualidade de vida dos mesmos.

## Referências

- Costa, L. S., Córrea, M. S. N. P., Imparato, J. C. P., & Rezende, K. M. (2021). Panorama das manifestações bucais decorrente do tratamento do câncer infantil: Uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 10(8), e35510817072. 10.33448/rsd-v10i8.17072
- Dahl, J. E. (1985). Immediate and delayed effects of repeated doxorubicin injections on rat incisor mesenchymal cells. *Acta Odontol Scand*, 43(3), 155-162. 10.3109/00016358509064146
- Dahllöf, G., Bågesund, M., & Ringdén, O. (1997). Impact of conditioning regimens on salivary function, caries-associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4-year longitudinal study. *Bone Marrow Transplantation*, 20(6), 479-483. 10.1038/sj.bmt.1700919
- Estilo, C. L., Huryn, J. M., Kraus, D. H., Sklar, C. A., Wexler, L. H., Wolden, S. L., & Zlotolow, I. M. (2003). Effects of therapy on dentofacial development in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 25(3), 215-222. 10.1097/00043426-200303000-00007
- Figliolia, S. L. C., Oliveira, D. T., Pereira, M. C., Lauris, J. R. P., Maurício, A. R., Oliveira, D. T., & Mello De Andrea, M. L. (2008). Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: Analysis of 169 paediatric patients. *Oral Diseases*, 14(8), 761-766. 10.1111/j.1601-0825.2008.01468.x
- Gawade, P. L., Hudson, M. M., Kaste, S. C., Neglia, J. P., Constine, L. S., Robison, L. L., & Ness, K. K. (2014). A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatric Blood and Cancer*, 61(3), 407-416. 10.1002/pbc.24842
- Günen Yılmaz, S., Şevki Bayraktar, İ., Bayrak, S., & Yaşa, Y. (2018). Late side effects of chemotherapy and radiotherapy in early childhood on the teeth: Two case reports. *Turkish Journal of Hematology*, 35(1), 87-88. 10.4274/tjh.2017.0216
- Hicks, J., & Flaitz, C. (2002). Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Oral Oncology*, 38(5), 450-459. 10.1016/S1368-8375(01)00105-1
- Ho, P., Alaluuusua, S., Wolf, J., Nystro, M., & Hovi, L. (2002). Post-transplant complications Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with or without total body irradiation *Bone Marrow Transplant*, 29 121-127. 10.1038/sj.bmt/1703330
- Hutton, A., Bradwell, M., English, M., & Chapple, I. (2010). The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 20(1), 15-23. 10.1111/j.1365-263X.2009.00999.x

- Kang, C., Hahn, S. M., Kim, H. S., Lyu, C. J., Lee, J., & Lee, J. (2018). Clinical Risk Factors Influencing Dental Developmental Disturbances in Childhood Cancer Survivors. *Cancer Res Treat*, 50(3), 926–935. 10.4143/crt.2017.296.
- Kaste, S. C., Goodman, P., Leisenring, W., Stovall, M., Hayashi, R. J., Yeazel, M., & Baker, K. S. (2009). Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer*, 115(24), 5817–5827. 10.1002/cncr.24670
- King, E. (2019). Oral sequelae and rehabilitation considerations for survivors of childhood cancer. *British Dental Journal*, 226(5), 323–329. 10.1038/s41415-019-0043-y
- Marx, R. E., Johnson, R. P., & Kline, S. N. (1985). Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 111(1), 49–54. 10.14219/jada.archive.1985.0074
- Muniz, A. B., Holanda, M. A. R. de, Abreu, K. N. de, Macedo, S. B., Bessa, E. R. L., Leite, L. D. P., Vegian, M. R. da C., Cavalcante, R. R. de H., & Rodrigues, R. A. (2021). Mucosite oral em crianças com câncer: dificuldades de avaliação e de terapia efetiva. *Research, Society and Development*, 10(11), e435101120018. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.20018>
- Owosho, A. A., Brady, P., Wolden, S. L., Wexler, L. H., Antonescu, C. R., Huryn, J. M., & Long-term, C. L. E. (2016). Long-term effect of chemotherapy – intensity- modulated radiation therapy ( chemo-IMRT ) on dentofacial development in head and neck rhabdomyosarcoma patients ABSTRACT. *Pediatric Hematology and Oncology*, 0(0), 1–10. 10.1080/08880018.2016.1219797
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. *UFMS*.
- Proc, P., Szczepańska, J., Skiba, A., Zubowska, M., Fendler, W., & Młynarski, W. (2016). Dental anomalies as late adverse effect among young children treated for cancer. *Cancer Research and Treatment*, 48(2), 658–667. 10.4143/crt.2015.193
- Proc, P., Szczepanska, J., Zubowska, M., Zalewska-Szewczyk, B., & Mlynarski, W. (2021). The broad variability in dental age observed among childhood survivors is cancer specific. *Cancer Research and Treatment*, 53(1), 252–260. 10.4143/CRT.2020.275
- Seremidi, K., Kloukos, D., Polychronopoulou, A., Kattamis, A., & Kavvadia, K. (2019). Late effects of chemo and radiation treatment on dental structures of childhood cancer survivors. A systematic review and meta-analysis. *Head and Neck*, (March), 1–12. 10.1002/hed.25840
- Van Der Pas-Van Voskuilen, I. G. M., Veerkamp, J. S. J., Raber-Durlacher, J. E., Bresters, D., Van Wijk, A. J., Barasch, A., & Gortzak, R. A. T. (2009). Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. *Supportive Care in Cancer*, 17(9), 1169–1175. 10.1007/s00520-008-0567-1
- Yeazel, M. W., Gurney, J. G., Oeffinger, K. C., Mitby, P. A., Mertens, A. C., Hudson, M. M., & Robison, L. L. (2004). An examination of the dental utilization practices of adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Public Health Dentistry*, 64(1), 50–54. 10.1111/j.1752-7325.2004.tb02726.x