

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 08/04/2018.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

*“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”*

UNESP

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

**MÁRCIO LUIZ FERRO ALVES**

***Influência da quimioterapia com 5-Fluorouracil na osseointegração de implantes instalados em tíbias de ratos: avaliação biomecânica, microtomográfica, histomorfométrica, histoquímica e imunoistoquímica.***

Araçatuba - São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da FOA / UNESP

F395i FERRO-ALVES, Marcio Luiz.  
Influência da quimioterapia com 5-Fluorouracil na osseointegração de implantes instalados em tíbias de ratos: avaliação biomecânica, microtomográfica, histomorfométrica, histoquímica e imunoistoquímica. Márcio Luiz Ferro-Alves. - Araçatuba, 2016 f. : il. ; tab. + 1 CD-ROM

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista,  
Faculdade de Odontologia de Araçatuba

Orientadora: Profa. Letícia Helena Theodoro

Orientador: Prof. Dr. Valdir Gouveia Garcia

1. Quimioterapia 2. Implantodontia 3. Osseointegração

Black D6

CDD 617.64



UNESP

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**

***“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”***

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA**

**MÁRCIO LUIZ FERRO ALVES**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”- UNESP, para obtenção do Título de MESTRE EM ODONTOLOGIA (Área de concentração em Periodontia).

**Orientadora:** Professora Dra. Letícia Helena Theodoro

**Co-orientador:** Professor Titular Dr. Valdir Gouveia Garcia

Araçatuba- São Paulo

2016

**Dissertação de Mestrado**

*Dados curriculares*

*Márcio Luiz Ferro Alves*

Nascimento: 25.03.1988 São Joaquim da Barra- SP

Filiação: Aparecido Alves  
Silvia Rosa Ferro Alves

2008- 2013: **Graduação em Odontologia**  
Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba -  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”- UNESP

2014-2016: **Pós-Graduação em Odontologia**  
Nível de Mestrado - ÀREA DE PERIODONTIA - Faculdade de  
Odontologia de Araçatuba – UNESP

**Dissertação de Mestrado**

**EPÍGRAFE**

*“Somewhere, something incredible is waiting to be known.”*

**Carl Sagan.**

## *Dedicatória*

A minha família, minha mãe, **SILVIA ROSA FERRO ALVES**, meu pai, **APARECIDO ALVES**, e meu irmão, **OTÁVIO LUIS FERRO ALVES**, pessoas sem as quais eu não teria obtido minha formação como profissional, e não teria tido forças para concluir minha pesquisa. Meus amáveis e eternos, que, no decorrer da minha vida, proporcionaram-me, além de extenso carinho e amor, os conhecimentos da integridade, da perseverança e de procurar sempre em Deus à força maior para o meu desenvolvimento como ser humano. Por essa razão, gostaria de dedicar e reconhecer à vocês, minha imensa gratidão e sempre amor.

A minha companheira, **FERNANDA CAVALARO PEREIRA**, que tem sido meu alicerce. Não seria possível concluir este trabalho sem estar ao seu lado. Minha amada, no decorrer de minha carreira tem sido minha maior incentivadora e para você é que realizo minha obra.

A minha orientadora, **LETICIA HELENA THEODORO**, que tem sido mãe quando necessário, amiga quando preciso, e a melhor professora com quem pude conviver, no seu empenho fiz meu espelho para me dedicar à docência e a pesquisa, esta obra é dedicada a senhora.

**Dissertação de Mestrado**

*AGRADECIMENTOS ESPECIAIS*

Aos meus pais Aparecido e Silvia, que primeiramente me tornaram possível estar aqui, que inseriram em mim o anseio pelo saber, que me conduziram sempre para o melhor, que forneceram os alicerces para uma vida sólida e repleta de realizações

À meu irmão Otávio, meu melhor amigo, que sempre me apoiou em todos os momentos difíceis, que sempre esteve ao meu lado sem falhar, que dividiu comigo uma história, e constrói a cada dia mais ao meu lado algo que não poderia ser descrito com palavras.

À minha companheira Fernanda, pessoa fundamental em minha vida, que compartilhou comigo os momentos decisivos desta trajetória, sempre me apoiando e incentivando nos momentos mais difíceis, que ajuda a me tornar cada dia uma pessoa melhor.

A meus sogros, João e Rosângela, que me acolheram como a um filho em Araçatuba, e me forneceram suporte de verdadeiros pais na distância dos meus.

A todos os meus familiares que sempre me apoiaram e se fizeram presente na convivência mesmo que a distância.

A meus orientadores, Leticia e Valdir, pessoas com as quais eu redescobri o sentido da amizade, não teria concluído a pós-graduação se não fossem eles meus orientadores. Agradeço por reavivarem minha paixão pela ciência nos momentos mais difíceis, com vocês aprendi o valor do empenho e da perseverança em um objetivo. Vocês são pessoas que levarei para o resto da vida, mas não é uma despedida ainda teremos muitos trabalhos juntos!

Ao meu amigo e também orientador Prof. Edilson, sem o qual este trabalho não seria possível, obrigado pelo auxílio em todas as análises, pela amizade e suporte fornecido durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu amigo e professor, Juliano Milanezi, por ser sempre solícito quando requisitado, pelos ensinamentos ao longo deste curso e pela amizade que desenvolvemos. Tenho grande admiração pelo senhor, é um exemplo a ser seguido.

A meus companheiros cotidianos, Adriano, André, Alexandre, Bruno, Felipe, Gabriel, Gestter Jesse, João Rodolpho, Leonardo, Lucas, Luiz Henrique, Murilo, Paulo, Renato, Renatinho, Thiago e Willian, que além de dividirem contas formaram minha família em Araçatuba em algum momento desses quase 9 anos.

Ao Diretório Acadêmico Professor Carlos Aldrovandi – DACA, pelas amizades, e pelo aprendizado proporcionado ao longo dos últimos anos.

A Disciplina de Periodontia e meus colegas de pós graduação pela amizade e pela disponibilidade em me ajudar sempre que foi necessário.

A meus colegas de Periodontia Paula, Dani e Vitor por todo apoio no desenvolvimento experimental desta pesquisa.

Ao Prof. Rubens Spin Neto e o Dr. Guilherme Oliveira pelo apoio nas análises microtomográficas.

Ao Prof. Luciano Tavares e a doutoranda Fran Beneti pelo apoio na análise histoquímica.



**Dissertação de Mestrado**

# *AGRADECIMENTOS*

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, nas pessoas do **Diretor Prof. Titular. Wilson Roberto Poi e Prof. Titular Joao Eduardo Gomes Filhos** por proporcionarem a realização desta pesquisa.

À atual coordenação do Curso de Pós-Graduação em Odontologia, na pessoa do **Prof. Adj Andre Luiz Fraga Briso**, por sua dedicação ao Curso e gosto pela docência.

À banca examinadora e suplente pela pronta disponibilidade em avaliar este trabalho, **Prof. Glauco, Prof Helio, Profª Eliane e Prof. Edilson.**

Aos colegas do Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Aos Funcionários do Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada - **Cleide, Renato, Marcos e Paulo** obrigado pela ajuda e disposição.

Aos Funcionários do Departamento de Ciências Básicas – **Arnaldo, André, Eliseide e Sandra** obrigada pela ajuda e disposição.

A todos os funcionários da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, **Cláudio, Celinha, Valéria, Cristiane, Lilian, Fatima, Graziela, Marie, Tania e tantos outros** pela atenção e eficiência com que sempre me atenderam.

A empresa **DENTFIX SISTEMA DE IMPLANTES** da cidade de Santa Rita do Passa Quatro (São Paulo) por ter disponibilizado todos os implantes utilizados na presente pesquisa.

À **FAPESP**, pela concessão da Bolsa de Mestrado (Processo nº 2014/11703-5) para realização deste trabalho.

**Dissertação de Mestrado**

**RESUMO**

**Ferro-Alves, ML. INFLUÊNCIA DA QUIMIOTERAPIA COM 5-FLUOROURACIL NA OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES INSTALADOS EM TÍBIAS DE RATOS: AVALIAÇÃO BIOMECÂNICA, MICROTOMOGRÁFICA, HISTOMORFOMÉTRICA, HISTOQUÍMICA E IMUNOISTOQUÍMICA. [Dissertação de Mestrado]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP; 2016.**

O propósito do presente estudo foi avaliar a influência do tratamento quimioterápico com 5-Fluorouracil (5-FU) durante o processo inicial de osseointegração e na fase de maturação do tecido ósseo, em áreas de implantes osseointegrados, instalados em tíbias de ratos por meio das análises: biomecânica, microtomográfica, histomorfométrica, histoquímica e imunoistoquímica, pela detecção dos imunomarcadores TRAP e OCN. Foram utilizados 60 animais submetidos a um procedimento cirúrgico para instalação de um implante de titânio em suas tíbias. Os animais foram separados aleatoriamente nos seguintes grupos experimentais: **Grupo C15/30D** (n=10) – os animais receberam a primeira injeção com solução salina fisiológica(SSF) 15 dias após a instalação dos implantes; **Grupo 5FU15/30D** (n=10) – os animais receberam a primeira dose do 5-FU 15 dias após a instalação dos implantes, os animais dos grupos **30D** foram eutanasiados 45 dias após a instalação dos implantes; **Grupo C15/45D** (n=10) – os animais receberam a primeira injeção com SSF 15 dias após a instalação dos implantes; **Grupo 5FU15/45D** (n=10) – os animais receberam a primeira dose do 5-FU 15 dias após a instalação dos implantes; **Grupo C30/45D** (n=10) – os animais receberam a primeira injeção com SSF 30 dias após a instalação dos implantes; **Grupo 5FU30/45D** (n=10) – os animais receberam a primeira dose do 5-FU 30 dias após a instalação dos implantes, os animais dos grupos **45D** foram eutanasiados 45 dias após a instalação dos implantes. As tíbias direita e esquerda foram coletadas e fixadas em formol tamponado a 4% e álcool 70% respectivamente. As peças obtidas foram processadas para se efetuar as análises biomecânica, microtomográfica, histomorfométrica, histoquímica e imunoistoquímica (TRAP e OCN). Na Análise biomecânica e histométrica o grupo 5FU15/30D obteve resultados inferiores aos grupos 5FU15/45D( $p<0.05$ ) e 5FU30/45D( $p<0.05$ ), já na análise microtomográfica o grupo 5FU15/30D apresentou menor volume

**Dissertação de Mestrado**

ósseo quando comparado ao grupo 5FU15/45D( $p<0.05$ ), e o grupo C15/30D também apresentou menor volume ósseo quando comparado ao grupo C30/45D( $p<0.05$ ). Com relação a análise histoquímica o grupo 5FU15/30D apresentou menor quantidade de fibras colágenas maduras quando comparado aos grupos C15/30D( $p<0.05$ ) e 5FU15/45D( $p<0.05$ ). Na avaliação imunoistoquímica do marcador TRAP não foram encontradas diferenças entre os grupos, já para o marcador OCN o grupo 5FU15/30 apresentou um baixo padrão de imunomarcção quando comparado aos demais grupos. Concluiu-se que quando o tratamento quimioterápico com 5-FU é realizado durante a osseointegração ocorre um atraso desse processo, no entanto quando administrado após a osseointegração não exerce influencia negativa sobre os tecidos periimplantares.

**Palavras- Chave:** osseointegração, quimioterapia, implantes dentários.

**Dissertação de Mestrado**

**ABSTRACT**

**Ferro-Alves, ML. INFLUENCE OF CHEMOTHERAPY WITH 5-FLUOROURACIL ON IMPLANTS OSSEOINTEGRATION INSTALLED AT THE RAT TIBIA. BIOMECHANICAL, MICROTOMOGRAPHY, HISTOMORPHOMETRY, HISTOCHEMISTRY AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY EVALUATION. [Dissertação de Mestrado]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP; 2016.**

The purpose of the present study was to evaluate the influence of chemotherapy treatment with 5-fluorouracil(5-FU) during the initial process of osseointegration, and influence of chemotherapy treatment with 5-FU on osseous tissue maturation phase, on osseointegrated implants, installed at the rat tibia, through biomechanics, microtomography, histomorphometry, histochemistry and immunohistochemistry evaluation, through the detection of immunomarkers tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), osteocalcina (OCN). Sixty animals were submitted to a surgical procedure to install a titanium implant on their right and left tibia. The animals were randomly separated on the following experimental groups: Group C15/30D (control; n=10) – The animals received the first physiological saline (PS) 15 days after the implants installation; Group C15/45D (control; n=10) – The animals received the first OS 15 days after the implants installation and were euthanized 45 days after the implants installation; Group 5FU15/30D (n=10) – The animals received the first 5-FU chemotherapeutic shot 15 days after the implants installation and were euthanized 30 days after the implants installation. Group 5FU15/45D (n=10) – The animals received the first shot of 5-FU chemotherapeutic 15 days after the implants installation and were euthanized 45 days after the implants installation. Group C30/45D (control; n=10) received the first OS shot 30 days after the implants were installed and were euthanized 45 days after the implants installation. Group 5FU30/45D (n=10) – the animals received the first 5-FU chemoterapic shot 30 days after the installation of the implants and were euthanized 45 days after the implants installation. Both left and right tibias were collected and fixed in buffered formalin 4% and 70% ethanol respectively. The pieces were processed to do the biomechanical, microtomography, histomorphometry, histochemistry and immunohistochemistry evaluation. At the biomechanics and histomorphometry analyses the group 5FU15/30D got results

**Dissertação de Mestrado**

below the 5FU15/45D( $p<0.05$ ) and 5FU30/45D( $p<0.05$ ) groups, as in the analyses microtomography the group 5FU15/30D presented less osseous volume when compared to the 5FU15/45D( $p<0.05$ ) group, and the C15/30D group presented less osseous volume when compared to C30/45D( $p<0.05$ ) group. The histochemistry analyses of the 5FU15/30D group presented less quantity of mature collagen fibers when compared to C15/30D( $p<0.05$ ) e 5FU15/45D( $p<0.05$ ) groups. At the immunohistochemistry evaluation of the TRAP marker wasn't found any differences between the groups, but the OCN marker on 5FU15/30 group presented a low standard of immunostaining when compared to the other groups. It concludes that when the chemotherapy with 5-FU is accomplished during osseointegration it has no negative influence on peri-implant tissues.

**Key-words:** osseointegration, chemotherapy, dental implants.

**Dissertação de Mestrado**

**LISTA DE ABREVIATURAS E NOMENCLATURAS**

N.cm- newton x centímetro

Kg- quilogramas

g- gramas

mg- miligramas

ml-mililitros

ANOVA- Análise de variância

AO – área de osso formado na espira

ROI - Region of interest – região de interesse

5-FU - 5 Fluorouracil

TRAP - fosfatase acida tartarato resistente

OCN - Osteocalcina

**Dissertação de Mestrado****LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Delineamento dos grupos experimentais. (A) Fluxuograma evidenciando o tratamento efetuado nos Grupos C15/30D, C15/45D, 5FU15/30D e 5FU15/45D. (B) Fluxuograma evidenciando o tratamento efetuado nos Grupos C30/45D e 5FU30/45D.

Figura 2. Resistência ao contratorque dos implantes. Gráfico evidenciando a força de resistência ao contratorque, em N.cm, nos diferentes grupos experimentais. Símbolos: ¶, Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo C15/30D; †, Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo 5FU15/45D; ‡, Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo 5FU30/45D.

Figura 3. Figura 3. Microtomografia computadorizada do tecido ósseo periimplantar. (A) Gráfico evidenciando o volume ósseo (%) periimplantar nos diferentes grupos experimentais. (B) Ilustração bidimensional da tíbia evidenciando o implante instalado reconstruída através do programa NRecon. (C) Ilustração bidimensional do implante e região periimplantar orientado através do programa Data Viewer. (D) Ilustrações tridimensionais da tíbia evidenciando o implante instalado reconstruídas através do programa CTvol-(2003-11SkyScan, 2012 Bruker MicroCT). Símbolos: ¶, Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo C30/45D; †, Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo 5FU15/45D.

Figura 4: Análise histométrica do tecido ósseo periimplantar. (A) Gráfico evidenciando a média e o desvio padrão da área ocupada por tecido ósseo na região periimplantar nos diferentes grupos experimentais. (B-G) Fotomicrografias mostrando o tecido ósseo peri-implantar em C15/30D (B), C15/45D (C), C30/45D (D), 5FU15/30D (E), 5FU15/45D (F) e 5FU30/45D (G). Observar a pequena área ocupada por tecido ósseo na região peri-implantar em 5FU15/30D. Abreviações e símbolos: to, tecido ósseo peri-implantar. Coloração: Hematoxilina e Eosina (H&E). Aumento original: 400x. Barras de escala: 50 µm. . †, Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo 5FU15/45D; ‡, Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo 5FU30/45D.

Figura 5: Nível de maturação das fibras colágenas no tecido ósseo periimplantar. (A-B) Gráficos evidenciando a média e o desvio padrão da porcentagem de fibras colágenas imaturas (A) e fibras colágenas maduras (B) no tecido ósseo peri-implantar nos diferentes grupos experimentais. (C-H) Fotomicrografias mostrando o nível de maturação das fibras colágenas no tecido ósseo periimplantar em C15/30D (C), C15/45D (D), C30/45D (E), 5FU15/30D (F), 5FU15/45D (G) e 5FU30/45D (H). Observar a predominância de fibras colágenas imaturas (verde-amareladas) em 5FU15/30D. Símbolos: ¶, Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo C15/30D; †, Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo 5FU15/45D. Coloração: Vermelho Picro Sirius observado em microscopia de luz polarizada. Aumento original: 400x. Barras de escala: 50 µm.

Figura 6: Padrão de imunomarcção para TRAP e OCN no tecido ósseo periimplantar. (A-F) Fotomicrografias evidenciando células multinucleadas TRAP-positivas (setas pretas) no tecido ósseo peri-implantar em C15/30D (A), C15/45D (B), C30/45D (C), 5FU15/30D (D), 5FU15/45D (E) e 5FU30/45D (F). (G-L) Fotomicrografias evidenciando células OCN-positivas (setas azuis) no tecido ósseo peri-implantar em C15/30D (G), C15/45D (H), C30/45D (I), 5FU15/30D (J), 5FU15/45D (K) e 5FU30/45D (L). Abreviações e símbolos: to, tecido ósseo peri-implantar; setas pretas, células TRAP-positivas; setas azuis, células OCN-positivas. Contra-coloração: Hematoxilina de Harris. Aumento original: 1000X. Barras de escala: 20 µm.

---

**Dissertação de Mestrado**

**SUMÁRIO**

1. Introdução .....	14
2. Materiais e Métodos .....	19
3. Resultados.....	28
4. Discussão.....	36
5. Conclusão .....	44
6. Referências.....	46
Anexo I .....	51
Anexo II .....	52



*Artigo preparado para envio ao periódico  
“Journal of Cranio-maxilo-facial Surgery”*

# *Introdução*

---

**Dissertação de Mestrado****INTRODUÇÃO**

Segundo estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2016) haverá 596.070 novos casos de Neoplasias malignas no território nacional, dentre esses 61200 serão tumores de próstata, 57.960 tumores de mama e 22.780 serão lesões de tecido sanguíneo (leucemias e linfomas). Os tumores da cabeça e do pescoço representam o quinto câncer mais frequente no mundo, sendo estimado que anualmente ocorram 500.000 novos casos (GRANSTRÖM, 2005), sendo que só no Brasil as estimativas para 2016 são de 15.490 novos casos (INCA, 2016). A radioterapia, quimioterapia e excisão cirúrgica são as três modalidades terapêuticas que combinadas ou usadas isoladamente constituem o tratamento de tumores malignos (BUDDULA et al, 2012).

A quimioterapia baseia-se na administração sistêmica de fármacos dirigidos contra certos grupos moleculares e o objetivo das drogas usadas em quimioterapia é destruir ou causar um atraso na divisão das células com proliferação acelerada (PETERSON et al., 2005). Os fármacos agem tanto nas células tumorais, como nas células com metabolismo acelerado como, por exemplo, as células do epitélio gastrointestinal, incluindo as da cavidade bucal (PETERSON et al., 2005).

Os agentes quimioterapêuticos atrasam a migração das células para o local danificado, diminuem a formação da matriz de reparo no dano tecidual, reduzem a produção de colágeno, comprometem a proliferação de fibroblastos e inibem a contração das feridas (GUO et al., 2010). Além disto, enfraquecem o sistema imunológico do paciente, impedindo a reposta imuno-inflamatória das feridas aumentando assim a possibilidade de infecção (GUO et al., 2010). Alguns dos efeitos sistêmicos causados pela quimioterapia são: fadiga geral, astenia, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, anorexia, hipotireoidismo, hiperglicemia, toxicidade cardíaca e toxicidade dermatológica (BARTON, 2011). Estes fármacos induzem neutropenia, anemia e trombocitopenia, tornando a zona da ferida mais vulnerável e mais susceptível a hemorragia descontrolada (GARG e GUEZ, 2011). Como efeito secundário tardio, as alterações vasculares, causadas pelos agentes

**Dissertação de Mestrado**

quimioterapêuticos, conduzem à má-nutrição óssea, o que leva a um estado semelhante à osteoporose (KOVÁCS, 2001), tornando assim necessário a investigação sobre seus efeitos na osseointegração.

Os fármacos quimioterapêuticos mais frequentemente administrados são: 5-Fluororacil (5-FU), cisplatina, metotrexato, bleomicina e vincristina (GRANSTRÖM, 2005; GRANSTRÖM, 2007). O 5-FU é o fármaco mais associado à mucosite, durante a quimioterapia, pois é um análogo que interfere na síntese de DNA, provocando a destruição de células que se desenvolvem rapidamente como, por exemplo, células tumorais e também células da mucosa. Estas lesões ulcerativas podem ocorrer ao longo do trato gastrointestinal e, geralmente são tão dolorosas que podem fazer com que o paciente não consiga ingerir alimentos (GARG e GUEZ, 2011). Nas células da linhagem osteoclástica o efeito do 5-FU parece ser diferente de sua ação sobre as células da linhagem osteoblástica. O 5-FU provoca severa mielossupressão, o que pode afetar os precursores dos osteoclastos, no entanto, tais células possuem os denominados precursores quiescentes, os quais são altamente resistentes ao 5-FU e se mantem viáveis e capazes de se diferenciar após tratamento com esta droga (MIZOGUCHI et al., 2009). Além disto, o 5-FU pode induzir uma condição inflamatória no tecido ósseo por alterar os níveis de citocinas pró-inflamatórias capazes de recrutar osteoclastos, sugerindo que este quimioterápico pode aumentar a presença de osteoclastos no tecido ósseo (RAGHU NADHANAN et al., 2012), e pode ser citotóxico para osteoblastos e seus precursores (XIAN et al., 2006).

A osseointegração é essencial para o sucesso clínico dos implantes dentais em longo prazo, envolve a direta ancoragem do implante pela formação óssea sem o crescimento de um tecido fibroso na interface osso/implante, e representa um processo dinâmico tanto em seu estabelecimento quanto em sua manutenção (ALBREKTSSON et al., 2003; BLOCK et al., 2004; BERGLUNDH et al., 2003).

### **Dissertação de Mestrado**

A neoformação óssea requer o recrutamento de células multipotentes do sistema mesenquimal, as quais são capazes de se proliferar e se diferenciar em uma variedade de tipos de células, incluindo os osteoblastos (WALKER et al., 2001). Estas células osteoblásticas, por sua vez, estão envolvidas na diferenciação e função osteoclástica via interação célula a célula (PEREIRA et al., 2010).

Embora alguns estudos tenham avaliado o prognóstico da reabilitação com implantes dentais em pacientes que haviam realizado quimioterapia (JAVED et al., 2010; BARROWMAN et al., 2011), a literatura ainda carece de respostas quando se pensa em indivíduos, que no curso de um tratamento odontológico invasivo, como a instalação de implantes, tenham a necessidade de realizar um tratamento quimioterápico ou quando com implantes já instalados há algum tempo, deverão serem submetidos a quimioterapia, ou ainda em casos de tumores de cabeça e pescoço onde há instalação de implantes junto a cirurgia de ressecção e/ou reconstrução da lesão.

Existem dois estudos clínicos que apontam em direções diferentes na discussão quanto à conduta com esses implantes, Kovacs (2001) mostrou que a quimioterapia, com cisplatina não teve nenhum efeito negativo na manutenção dos implantes ao longo de 10 anos, quando o implante foi colocado em média 10,5 meses após a quimioterapia, enquanto um estudo anterior que investigou implantes convencionais com superfície usinada e implantes tipo lamina (Karr et al., 1992) recomendou a remoção dos implantes antes da quimioterapia. Estes estudos apresentaram opiniões opostas sobre o efeito da quimioterapia na sobrevida dos implantes e revelam pouco sobre os efeitos da quimioterapia sobre o processo de osseointegração primária. Com relação a estudos em animais são escassas as pesquisas que avaliaram a osseointegração em animais submetidos a quimioterapia (AL-MAHALAWYL et al., 2016).

Diante do exposto constitui propósito do presente estudo avaliar a resposta biológica na fase inicial do processo de osseointegração e na fase de maturação do tecido ósseo periimplantar em tíbia

**Dissertação de Mestrado**

de ratos submetidos à quimioterapia com o 5-FU por meio de análises biomecânica, microtomográfica, histométrica, histoquímica, imunoistoquímica.

# *Conclusão*

## **Dissertação de Mestrado**

### **CONCLUSÃO**

Baseado na metodologia utilizada e dentro dos limites deste estudo conclui-se que quando o tratamento quimioterápico com 5-FU é realizado durante a osseointegração ocorre um atraso desse processo, no entanto quando administrado após a osseointegração não exerce influencia negativa sobre os tecidos periimplantares.

### **Agradecimentos**

Ao Departamento de Cirurgia e Clinica Integrada, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”– UNESP, Araçatuba, São Paulo, Brasil. À Fundação de Amparo á Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP pela concessão de bolsa (Processo FAPESP 2014/ 11703-5)

### **Conflito de Interesse**

Não há conflitos de interesse relacionados com este estudo.



# *Referências*

---

**Dissertação de Mestrado**

**REFERÊNCIAS**

1. Albrektsson T, Berglundh T, Lindhe J. Osseointegration: Historic background and current concepts. In: Lindh J, Karring T, Niklaus PL, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 4th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2003. p 809–820.
2. Al-Mahalawyl H, Mareiemail HF, Abuohashishemail H, Alhawajemail H, Alrefaeemail M, Al-Jandanemail B. Effects of cisplatin chemotherapy on the osseointegration of titanium implants. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*. 2016
3. Armencea G, Berce C, Rotaru H, Bran S, Leordean D, Coadă C, Todea M, Jula CA, Gheban D, Baciut G, Baciut M, Campian RS. Micro-CT and histological analysis of Ti6Al7Nb custom made implants with hydroxyapatite and SiO<sub>2</sub>-TiO<sub>2</sub> coatings in a rabbit model. *Clujul Med*. 2015;88(3):408-14. doi: 10.15386/cjmed-479. Epub 2015 Jul 1. PubMed PMID: 26609278; PubMed Central
4. Barrowman, R. ; Wilson, P.; Wiesenfeld, D. Oral rehabilitation with dental implants after cancer treatment, *Australian Dental Journal*, 2011; 56 :160-165
5. Barton D. Oral agents in cancer treatment: the context for adherence. *Semin Oncol Nurs*. 2011 May;27(2):104-15. doi: 10.1016/j.soncn.2011.02.002. Review. PubMed PMID: 21514480.
6. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(3):251-62.
7. Berley J, Yamano S, Sukotho C. The effect of systemic nicotine on osseointegration of titanium implants in the rat femur. *J Oral Implantol* 2010;36(3):185–193.

**Dissertação de Mestrado**

8. Block SM, Achong MR. Osseointegration. In: Miloro M, Ghali GE, Larsen EP, Waite PD, editors. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, 2nd ed. London: BC Decker; 2004. p 189–203.
9. Boldrini C, de Almeida JM, Fernandes LA, Ribeiro FS, Garcia VG, Theodoro LH, et al. Biomechanical effect of one session of low-level laser on the bone-titanium implant interface. *Lasers Med Sci.* 2013;28(1):349-52.
10. Buddula A, Assad DA, Salinas TJ, Garces YI, Volz JE, Weaver AL. Survival of dental implants in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012 Oct;14(5):716-22.
11. de Molon RS, Morais-Camilo JA, Verzola MH, Faeda RS, Pepato MT, Marcantonio E Jr. Impact of diabetes mellitus and metabolic control on bone healing around osseointegrated implants: removal torque and histomorphometric analysis in rats. *Clin Oral Implants Res.* 2013 Jul;24(7):831-7. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02467.x. Epub 2012 Apr 18. PubMed PMID: 22509797.
12. Elias CN, Oshida Y, Lima JH, Muller CA. Relationship between surface properties (roughness, wettability and morphology) of titanium and dental implant removal torque. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2008 Jul;1(3):234-42. doi: 10.1016/j.jmbbm.2007.12.002. Epub 2007 Dec 31. PubMed PMID: 19627788.
13. Estimativa 2016. Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2016.
14. Faeda RS, Tavares HS, Sartori R, Guastaldi AC, Marcantonio E Jr. Biological performance of chemical hydroxyapatite coating associated with implant surface modification by laser beam: biomechanical study in rabbit tibias. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Aug;67(8):1706-15. doi: 10.1016/j.joms.2009.03.046. PubMed PMID: 19615586.

**Dissertação de Mestrado**

15. Fiorellini JP, Nevins ML, Norkin A, Weber HP, Karimbux NY. The effect of insulin therapy on osseointegration in a diabetic rat model. *Clin Oral Impl Res* 1999;10:362–368.
16. Garcia VG, Novaes VC, de Almeida JM, Longo M, Ervolino E, Bomfim SR, Theodoro LH. Evaluation of the progression and treatment of experimental periodontitis in rats subjected to chemotherapy with 5-fluorouracil. *Support Care Cancer*. 2015 Jul;23(7):2007-17. doi: 10.1007/s00520-014-2563-y. Epub 2014 Dec 18. PubMed PMID: 25519757. MCID: PMC4632904.
17. Garg A, Guez G. Head and neck cancer, dental implants, and dental oncology. *Dent Implantol Update*. 2011 Jan;22(1):1-8. PubMed PMID: 21323003.
18. Granström G. Craniofacial osseointegration. *Oral Dis*. 2007 May;13(3):261-9.
19. Granström G. Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 May;63(5):579-85.
20. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010 Mar;89(3):219-29. doi: 10.1177/0022034509359125. Epub 2010 Feb 5. Review. PubMed PMID: 20139336; PubMed Central PMCID: PMC2903966.
21. Javed F, Al-Hezaimi K, Al-Rasheed A, Almas K, Romanos GE. Implant survival rate after oral cancer therapy: a review. *Oral Oncol*. 2010 Dec;46(12):854-9
22. Karr RA, Kramer DC, Toth BB. Dental implants and chemotherapy complications. *J Prosthet Dent*. 1992 May;67(5):683-7. Review. PubMed PMID: 1527756.
23. Klokkevold PR, Johnson P, Dadgostari S, Caputo A, Davies JE, Nishimura RD. Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium: a torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res*. 2001 Aug;12(4):350-7. English, French, German. PubMed PMID: 11488864.

---

**Dissertação de Mestrado**

24. Kovács AF. Influence of chemotherapy on endosteal implant survival and success in oral cancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Apr;30(2):144-7. PubMed PMID: 11405450. .
25. Kovács AF. Influence of chemotherapy on endosteal implant survival and success in oral cancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Apr;30(2):144-7. PubMed PMID: 11405450.
26. Linderbäck P, Agholme F, Wermelin K, Närhi T, Tengvall P, Aspenberg P. Weakeffect of strontium on early implant fixation in rat tibia. *Bone.* 2012 Jan;50(1):350-6. doi: 10.1016/j.bone.2011.10.034. Epub 2011 Nov 12. PubMed PMID: 22108138.
27. Margonar R, Sakakura CE, Holzhausen M, Pepato MT, Alba jR, Marcantonio jE. The influence of diabetes mellitus and insulin therapy on biomechanical retention around dental implants: a study in rabbits. *Implant Dent.* 2003;12(4):333-9. PubMed PMID: 14752970.
28. McDonald AR, Pogrel MA, Sharma A. Effects of chemotherapy on osseointegration of implants: a case report. *J Oral Implantol.* 1998;24(1):11-3. PubMed PMID: 9759035.
29. Medeiros CACX, Leitão RFC, Macedo RN, Barbosa DRMM, Gomes AS, Nogueira NAP, Alencar NMN, Ribeiro RA, Brito GAC. Effect of atorvastatin on 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis. *Cancer Chemother Pharmacol*, v. 67, p. 1085- 1100, 2010.
30. Mizoguchi T, Muto A, Udagawa N, Arai A, Yamashita T, Hosoya A, Ninomiya T, Nakamura H, Yamamoto Y, Kinugawa S, Nakamura M, Nakamichi Y, Kobayashi Y, Nagasawa S, Oda K, Tanaka H, Tagaya M, Penninger JM, Ito M, Takahashi N. Identification of cell cycle-arrested quiescent osteoclast precursors in vivo. *The Journal of Cell Biology.* 2009 184, 541-554.

**Dissertação de Mestrado**

31. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Jul;106(1):5-13. doi: 10.1016/j.tripleo.2008.03.036. Epub 2008 May 27. PubMed PMID: 18504149.
32. Nakahara K, Haga-Tsujimura M, Sawada K, Kobayashi E, Mottini M, Schaller B, Saulacic N. Single-staged vs. two-staged implant placement using bone ring technique in vertically deficient alveolar ridges - Part 1: histomorphometric and micro-CT analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Feb 1. doi: 10.1111/clr.12751. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26833804.
33. Ogawa T, Ozawa S, Shih JH, Ryu KH, Sukotjo C, Yang JM, Nishimura I. Biomechanical evaluation of osseous implants having different surface topographies in rats. *J Dent Res.* 2000 Nov;79(11):1857-63. Erratum in: *J Dent Res* 2001 Jan;80(1):396. PubMed PMID: 11145355.
34. Omar OM, Lennerås ME, Suska F, Emanuelsson L, Hall JM, Palmquist A, Thomsen P. The correlation between gene expression of proinflammatory markers and bone formation during osseointegration with titanium implants. *Biomaterials.* 2011 Jan;32(2):374-86. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.09.011. Epub 2010 Oct 8. PubMed PMID: 20933278.
35. Pereira ML, Carvalho JC, Peres F, Fernandes MH. Simultaneous effects of nicotine, acrolein, and acetaldehyde on osteogenic-induced bone marrow cells cultured on plasma-sprayed titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2010;25(1):112-22.
36. Peterson, LJ, Ellis III, E, Hupp Jr., Tucker, MR. *Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea.* 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2005. 880p.

**Dissertação de Mestrado**

37. Prati AJ, Casati MZ, Ribeiro FV, Cirano FR, Pastore GP, Pimentel SP, Casarin RC. Release of bone markers in immediately loaded and nonloaded dental implants: a randomized clinical trial. *J Dent Res*. 2013 Dec;92(12 Suppl):161S-7S. doi: 10.1177/0022034513504951. Epub 2013 Oct 24.
38. Raghu Nadhanan R, Abimosleh SM, Su YW, Scherer MA, Howarth GS, Xian CJ. Dietary emu oil supplementation suppresses 5-fluorouracil chemotherapy-induced inflammation, osteoclast formation, and bone loss. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolismo*. 2012 302, 1440-1449.
39. Raghu Nadhanan R, Abimosleh SM, Su YW, Scherer MA, Howarth GS, Xian CJ. Dietary emu oil supplementation suppresses 5-fluorouracil chemotherapy-induced inflammation, osteoclast formation, and bone loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab*2012, 302(11):E1440–E1449
40. Silva AN, Oliveira JA, Jamur MC, Junqueira JA, Correa VM, Lima WT. Bone defect. repair on the alveolar wall of the maxillary sinus using collagen membranes and temporal fascia: an experimental study in monkeys. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011 Jul-Aug;77(4):439-46. English, Portuguese. PubMed PMID: 21860969.
41. Takahashi N, Sasaki T, Tsouderos Y, Suda T. S12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res*. 2003; 18(6): 1082–7.
42. Theodoro LH, Caiado R C, Longo M, Novaes VCN, Zanini NA, Ervolino E, Almeida JM, Garcia VG. Effectiveness of the diode laser in the treatment of induced periodontitis in rats: a histopathological, histometric and immunohistochemical study. *Lasers in Medical Science*, 2014

**Dissertação de Mestrado**

43. Theodoro LH, Longo M, Ervolino E, Duque C, Ferro-Alves ML, Assem NZ, Louzada LM, Garcia VG. Effect of low-level laser therapy as an adjuvant in the treatment of periodontitis induced in rats subjected to 5-fluorouracil chemotherapy. *J Periodontal Res.* 2016 Jan 10. doi: 10.1111/jre.12347. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26750739.
44. Walker LM, Preston MR, Magnay JL, Thomas PB, El Haj AJ Nicotinic regulation of c-fos and osteopontin expression in human-derived osteoblast-like cells and human trabecular bone organ culture. *Bone.* 2001;28(6):603-8.
45. Wolf GT. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1991 Jun 13;324(24):1685-90. PubMed PMID: 2034244.
46. Xian, C.J., Cool, J.C., Pyragius, T. & Foster, B.K. (2006) Damage and recovery of the bone growth mechanism in young rats following 5-fluorouracil acute chemotherapy. *Journal of Cellular Biochemistry* 99, 1688-1704.