



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

MARIANA SAAD SILVA

Efeito da quimioterapia na osseointegração de implantes dentários: Revisão sistemática

Araçatuba, SP
2017



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

MARIANA SAAD SILVA

Efeito da quimioterapia na osseointegração de implantes dentários: Revisão sistemática

Trabalho de Conclusão de Curso como parte dos requisitos para obtenção do título de graduado em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"-UNESP.

Orientadora: Prof. Adjunto Letícia Helena Theodoro.

Araçatuba, SP
2017

Dedicatória

Aos meus pais e irmãos, dedico com carinho este trabalho. Obrigada por todo o amor e carinho, além de compreensão e apoio durante estes 6 anos longe de casa. Sem vocês eu não teria chegado até aqui. Obrigada por tudo.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por todas as oportunidades e por tudo o que conquistei até agora. Agradeço por todos os obstáculos e pela força dada para que eu pudesse enfrentá-los.

Agradeço a minha mãe Maria Alice e ao meu pai Celso, por todo o esforço imensurável para que eu pudesse concluir a graduação, além de todo o amor e cuidado durante toda a minha vida.

Agradeço aos meus falecidos avôs Gilberto e Eduardo por todos os ensinamentos passados. Agradeço também minhas queridas avós, Celsa e Alice, por todo o amor, carinho e lições que me acompanharão por toda a vida.

Agradeço a todos os meus professores pelos seus exemplos e ensinamentos.

Agradeço a minha Orientadora, que com toda paciência e compreensão me ajudou a desenvolver este trabalho. Agradeço também a Marina, que se dispôs a me ajudar sempre que eu precisei.

Agradeço aos meus queridos amigos Janaína, Thaynara, Kyanne, Mariana, Hugo e Victor pelo companheirismo nesses anos de faculdade. Agradeço em especial ao meu amigo João Pedro, que esteve comigo desde o primeiro até o último dia de graduação. Nossa amizade é para toda uma vida. Sem eles eu não chegaria até aqui.

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”. (Mãe Teresa de Calcutá)*

SILVA, MARIANA S. **Efeito da quimioterapia na osseointegração de implantes dentários: Revisão sistemática** 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2017.

RESUMO

O número de pacientes afetados pelo câncer vem crescendo. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que serão registrados no país 596 mil novos casos de câncer em 2016. A quimioterapia é o terceiro método de tratamento padrão para pacientes acometidos pela doença. Os agentes quimioterápicos promovem alterações no mecanismo de reparo dos pacientes que são submetidos a este tratamento, que podem ocasionar a má nutrição óssea, levando a um estado semelhante a osteoporose, sendo assim necessária investigação dos seus efeitos na osseointegração. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática, a fim de verificar o efeito da quimioterapia na osseointegração de implantes dentais. Uma busca eletrônica nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Cochrane Library foi realizada, até junho de 2017. Para seleção dos estudos foi definido como critério de inclusão: estudos em humanos, publicados na língua inglesa, que avaliaram o efeito da quimioterapia em implantes dentários. 433 artigos foram encontrados, dos quais 4 foram utilizados para a revisão sistemática. Nesta pesquisa foi analisada a instalação de 134 implantes em pacientes submetidos à quimioterapia, que apresentaram taxa de sucesso próximas a 100% em sua maioria. Porém, apesar da alta taxa de sucesso nos artigos revisados, não foi possível concluir se quimioterapia exerce influência negativa sobre implantes osseointegrados, devido ao número limitado de estudos e de pacientes submetidos à quimioterapia avaliados na literatura.

Palavras chave: quimioterapia, implante e osseointegração

SILVA, MARIANA S. **Chemoterapy effects on osseointegration of dental implants: a systematic review** 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2017.

ABSTRACT

The number of patients with cancer has been growing. The National Institute of Cancer in Brazil (INCA) has estimated that 596 thousand new cases of cancer will be registered. Chemotherapy is the third pattern treatment used in patients with the disease. Chemotherapist agents alters the repair mechanism on patients subjected to this treatment, that may lead to a bad bone nutrition, resulting in a similar state of osteoporosis, being necessary the investigation of its effects on osseointegration. The purpose of this work was to perform a systematic review, with the intent of verify the effects of chemotherapist agents on osseointegration of dental implants. An electronic search at the PubMed/MEDLINE, Scopus and Cochrane Library was made, until June of 2017. For the studies selection was defined as inclusion criteria: human publications in English, that evaluated the chemotherapy effects on dental implants. 433 articles were found, which four were used to this systematic review. In this research were analyzed the installation of 134 implants in patients that has undergone chemotherapy, with a high success rate in most of them. Although, despite the high success rate in those articles, it was not possible to conclude that chemotherapy has a negative effect on osseointegrated implants due to the limited number of studies and patients that were treated with chemotherapists.

Key words: chemotherapy, implant and osseointegration

Sumário

Introdução	1
Proposição	3
Material e Método	4
Resultados	6
Descrição dos estudos	8
Discussão	11
Conclusão	15
Referências	16

LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Fluxograma de descrição do processo de seleção de artigos para a revisão sistemática.....	7
---	---

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA,2016), 596.070 novos casos de neoplasias malignas serão diagnosticados em território nacional, no biênio 2016/2017, sendo o câncer de próstata e de mama os mais comuns. Apesar das neoplasias de cabeça e pescoço se mostrarem em quinto na lista de frequência, apresentam uma estimativa de 500.000 novos casos no mundo, anualmente (GRANSTRÖM, 2005). Só no Brasil, as estimativas são de 15.490 novos casos em 2016/2017 (INCA, 2016).

Atualmente, a excisão cirúrgica, a radioterapia e a quimioterapia são as terapêuticas mais utilizadas no tratamento dos tumores malignos, podendo ser combinadas ou usadas isoladamente. A quimioterapia tem como base a administração sistêmica de fármacos dirigidos contra certos grupos moleculares e o objetivo das drogas usadas neste tratamento é destruir ou causar um atraso na divisão das células com proliferação acelerada (PETERSON et al., 2005).

A quimioterapia tem efeito adverso no *turnover* ósseo fisiológico normal, especialmente na atividade osteoblástica. Os agentes quimioterápicos interferem na migração das células para o local danificado, diminuindo a formação da matriz tecidual e produção de colágeno, além de comprometer a proliferação de fibroblastos e inibir o reparo das feridas (GUO et al., 2010). Com isso, ocorre o enfraquecimento do sistema imunológico do paciente, aumentando 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). Como efeitos colaterais apresentados na cavidade bucal, podemos citar mucosite oral, ulcerações, sangramento gengival (DREIZEN, 1978), além de alterações no tecido conjuntivo e no ambiente microbiano bucal (SULLY et al., 2006) podendo causar uma destruição na mucosa bucal, que é uma barreira física que previne a entrada de bactérias entéricas, vírus e fungos

nos tecidos bucais.

Como efeito secundário tardio, as alterações vasculares, causadas pelos agentes quimioterápicos, conduzem à má-nutrição óssea, o que leva a um estado semelhante à osteoporose (KOVÁCS, 2001). Essa condição pode influenciar diretamente na osseointegração dos implantes dentários, que é um método clínico estabelecido para a reabilitação de pacientes edêntulos (parcial ou totalmente), usado há mais de 20 anos com bons resultados. O sucesso clínico dos implantes dentais no longo prazo depende da osseointegração, pois envolve a direta ancoragem do implante pela formação óssea ao redor de sua estrutura, sem formação de tecido fibroso na interface osso/implante (ALBREKTSSON et al., 2003; BERGLUNDH et al., 2003; BLOCK et al., 2004).

Por outro lado, ainda não há consenso na literatura e nem fortes evidências científicas de quais efeitos os quimioterápicos teriam sobre a osseointegração ou reparo ósseo dos implantes dentais. Desta forma, esta revisão sistemática foi delineada com o intuito de responder a seguinte hipótese: O uso de quimioterápicos influenciam no reparo ósseo peri-implantar e no sucesso à longo prazo da osseointegração.

2. PROPOSIÇÃO

Este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito dos agentes quimioterápicos na osseointegração de implantes dentais, assim como suas consequências clínicas, por meio de uma revisão sistemática.

3. MATERIAL E MÉTODO

A presente revisão sistemática foi conduzida seguindo os princípios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*, Prisma 2009 (MOHER et al., 2009).

3.1 Questões foco

Para a questão foco considerou-se: *Qual a influência dos agentes quimioterápicos na osseointegração de implantes dentários?*

Os estudos selecionados para esta análise seguem os critérios estabelecidos pelo índice PICO:

1. População: Pacientes que receberam quimioterapia.
2. Intervenção: Pacientes que receberam quimioterapia e foram instalados implantes.
3. Comparação: Pacientes que receberam implantes e que não passaram por quimioterapia.
4. Desfecho (*Outcome*): taxas de sobrevivência de implantes.

3.2 Estratégia de busca

A pesquisa teve como objetivo analisar estudos em humanos, que avaliaram o efeito da quimioterapia em implantes dentais. As palavras chaves utilizadas para a busca foram: ("osseointegration"[MeSH Terms] OR "osseointegration"[All Fields]) AND implants[All Fields] AND ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields]). Foram usadas as bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Cochrane Library até junho de 2017.

3.3 Seleção dos estudos

Os critérios de inclusão foram: a) estudos retrospectivos; b) estudos clínicos em humanos; c) estudos que avaliaram o efeito de quimioterápicos em implantes dentais; d) estudos publicados na língua inglesa. Os critérios de exclusão foram: a) estudos que não envolviam o uso de implantes dentários; b) estudos que avaliaram somente o efeito da radioterapia; c) estudos que não foram publicados na língua inglesa; d) casos clínicos, revisões de literatura e estudos em animais.

3.4 Extração de dados

Os principais dados dos estudos foram coletados por um revisor (MS) e a análise destes estudos foi feita por dois revisores (MS e MC). Em caso de dúvidas um terceiro revisor (LT) era solicitado. Os seguintes dados foram extraídos dos estudos selecionados: ano de publicação, país, autores, medicamento, local do estudo, número de implantes instalados avaliados nos estudos, idade dos pacientes, taxa de sucesso dos implantes, tempo de acompanhamento, dados os quais foram apresentados pelos próprios autores, estando estes em tabelas ou no texto.

4. RESULTADOS

Através de uma busca eletrônica foi encontrado um total de 384 artigos na base de dados PubMed. Destes, 4 eram relacionados a radioterapia, 3 não foram publicados na língua inglesa e 360 não tinham relação com o trabalho a ser realizado. Dos 17 artigos selecionados para leitura, 4 não tinham relação com implantes dentários e 5 eram relacionados a apenas radioterapia. 1 dos artigos era relato de caso clínico, outros dois eram revisão literária e meta-análise e um estudo em animal. Na base de dados Scopus foram encontrados 47 resultados, dos quais 4 eram duplicados e 40 artigos não eram relacionados com o assunto. Dos 3 artigos selecionados para a leitura, todos eram relacionados apenas a radioterapia. Na base de dados Cochrane Library foram encontrados 2 artigos que não eram relacionados ao assunto deste trabalho. Dentro dos critérios de inclusão, foram selecionados 4 artigos para a revisão sistemática (Figura 1).

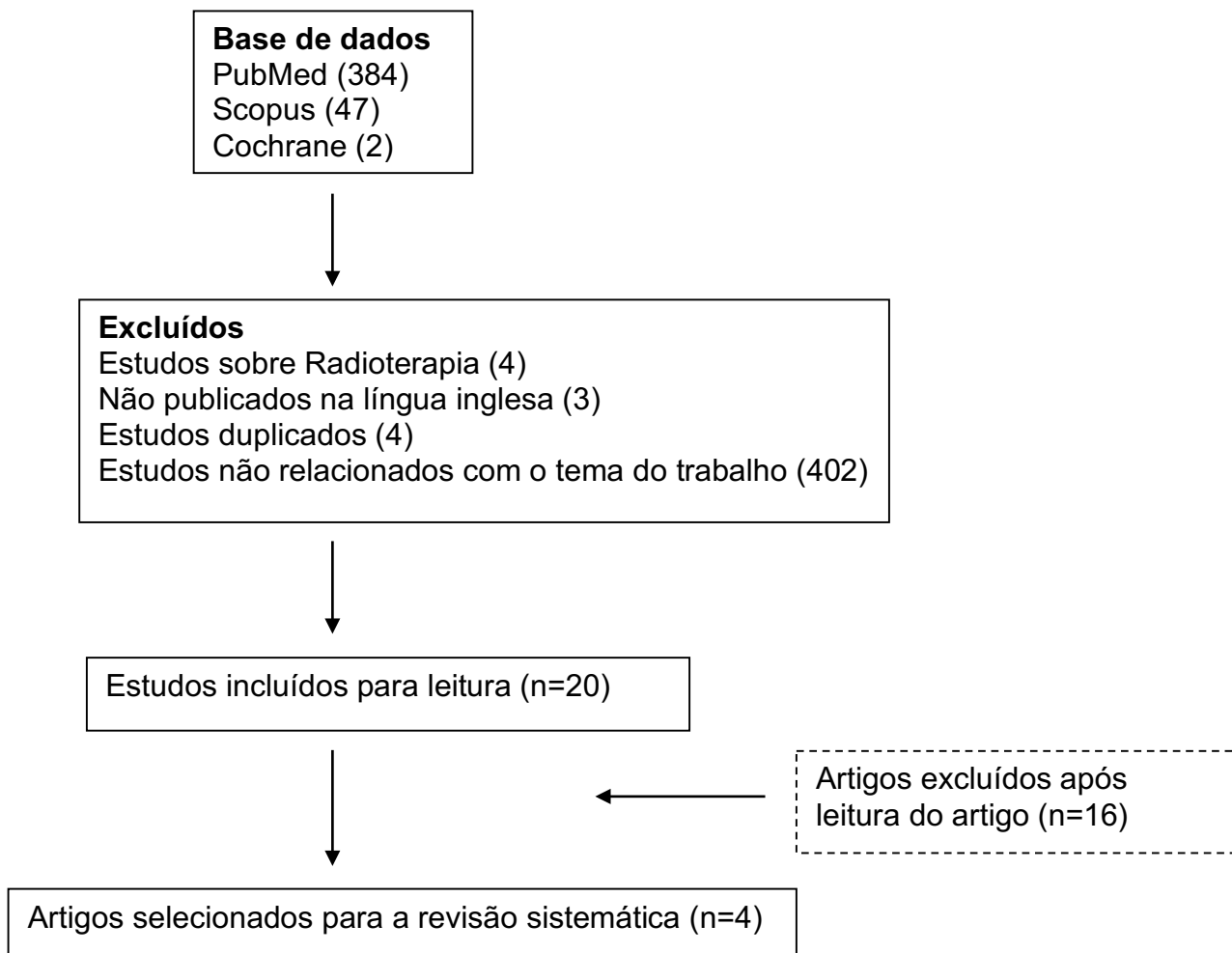


Figura 1 – Fluxograma de descrição do processo de seleção de artigos para a revisão sistemática.

4.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

No artigo publicado por Ihara et al. (1998) relacionado a um estudo retrospectivo, no qual 75 instituições japonesas receberam questionários para avaliar o efeito da quimioterapia, radioterapia, cirurgia e terapia com oxigênio hiperbárico, em pacientes que receberam implantes do tipo Branemark. Obtiveram resposta de 35 locais, nos quais apenas 1 paciente recebeu apenas doses quimioterápicas pós implante. Este paciente instalou 5 implantes, os quais tiveram taxa de sobrevivência de 100% após aproximadamente 27 meses de acompanhamento. Além disto, foi relatado que 7 pacientes que foram submetidos a tratamento combinado de radioterapia e quimioterapia, apresentavam 27 implantes, dos quais foram perdidos 4, apresentando assim uma taxa de sobrevivência de 85,2%.

Kovács et al. (2001) realizaram um estudo retrospectivo entre junho de 1990 e dezembro de 1999, no qual pacientes foram tratados com implantes dentários após ressecção cirúrgica de carcinoma da cavidade oral ou outros tumores. Trinta dos pacientes com idade média de 55,5 anos, com carcinoma, receberam quimioterapia pós cirúrgicas (15 com cisplatina e 15 com associação de cisplatina + 5-Fluorouracil) em três ciclos, e receberam 106 implantes dentários em região mandibular. Outros 17 pacientes, que passaram por cirurgia oncológica oral e após, foram instalados 54 implantes dentários em mandíbula, não passaram por sessões quimioterápicas. Nenhum paciente foi tratado com radioterapia. Como resultado, não houve diferença significativa entre a duração do implante realizado no grupo de 30 pacientes, comparado ao segundo grupo de 17 pacientes.

Steenberghe et al. (2002) descreveram em seu artigo uma pesquisa realizada na Bélgica, com um tempo de acompanhamento de 3 anos, analisando falhas gerais de implantes em humanos. Além de outros critérios, como problemas cardiovasculares e diabetes, o tratamento quimioterápico nos pacientes foi utilizado para analisar o sucesso de 12 implantes, nos quais houveram falha em 11 e sucesso em apenas 1, totalizando uma taxa de sucesso de apenas 8,33%. Os autores detalharam a respeito de apenas um

paciente, que havia sido submetido a quimioterapia para tratamento de carcinoma de pâncreas, cinco anos antes da instalação dos implantes, tendo como resultado a perda de dois implantes. No presente estudo, a influência da quimioterapia parece ser um possível fator que leva à não integração, embora devido ao número pequeno de pacientes avaliados, os autores relatam que não foi possível chegar a uma conclusão definitiva sobre a influência da quimioterapia na sobrevivência de implantes ósseointegrados.

Kourtis et al. (2014) avaliaram causas gerais de falhas dos implantes. O objetivo deste estudo foi apresentar as taxas de falha de implantes que foram colocados e restaurados em quatro consultórios particulares independentes, e associar a causa de falha com alguns parâmetros clínicos. Neste estudo realizado na Grécia, com tempo de observação variando de 1 a 12 anos, acompanharam pacientes com idade média de 54 anos submetidos a tratamento quimioterápico prévio a instalação dos implantes de titânio. No total, 11 implantes foram analisados, tendo uma taxa de sucesso dos mesmos de 99,3%.

Tabela 1- Principais características demográficas e resultados dos artigos selecionados.

Autores	Medicação	Local do Estudo	Tipo de estudo	Numero de implantes avaliados	Idade dos pacientes	Taxa de sucesso	Tempo de acompanhamento
<i>Kourtis et al. (2014)</i>	NR	Grécia	Retrospectivo	11	Média 54,3 anos	99,3 % de sucesso	1 a 12 anos
<i>Kovacs et al. (2001)</i>	Cisplatina/ Carboplatina/ 5- Fluorouracil	Alemanha	Retrospectivo	106	Média 55 anos	99,05% de sucesso	9 anos
<i>Ihara et al. (1998)</i>	NR	Japão	Retrospectivo	5	Média 64 anos	100% de sucesso	27,6 meses
<i>Steenberghe et al. (2002)</i>	NR	Bélgica	Retrospectivo	12	-	8,33% de sucesso	3 anos

NR = não relatado

5. DISCUSSÃO

O objetivo do tratamento do câncer com agentes quimioterápicos é evitar que as células cancerosas se multipliquem, metastasiando e, em última instância, promovendo o óbito do paciente. A multiplicação é uma característica de muitas células normais e também de células cancerosas, sendo que a maioria dos agentes quimioterápicos tem efeitos tóxicos sobre células normais, em particular aquelas com taxa de proliferação alta, como células de membrana de mucosas e medula óssea, tendo como efeito colateral tardio alterações nas células vasculares, causando danos no tecido ósseo (CHRCANOVIC et al., 2016)

Os implantes de titânio tornaram-se uma opção de tratamento padrão durante a fase de reconstrução de pacientes com tumores orofaciais. Esses pacientes podem receber quimioterapia antes, durante ou após o processo de osseointegração dos implantes de titânio. A osseointegração pode ser definida como o contato estrutural e funcional entre os ossos vivos ordenados e a superfície dos implantes de titânio (AL-MAHALAWY et al., 2016)

Os efeitos biológicos da quimioterapia na osseointegração de implantes ainda não estão bem estabelecidos. No estudo de Friedlaender et al. (1984) sobre os efeitos dos agentes quimioterápicos em osso, realizado em modelo de rato, concluiu-se que a quimioterapia tem efeito adverso no *turnover* ósseo fisiológico normal, especialmente na atividade osteoblástica, podendo assim interferir na osseointegração de implantes dentários. Ambas as drogas usadas no estudo em animais geraram significativamente uma diminuição nas taxas de formação óssea, em aproximadamente 60%. O efeito tóxico nos osteoblastos também refletiu na redução do volume e espessura do osteóide, apesar de não ser relatado uma variação na quantidade de osteoblastos e no percentual de superfície trabeculada coberta por células formadoras de osso. Assim como no estudo anterior, Young et al. (1997) investigaram a influência da quimioterapia com cisplatina no *turnover* ósseo em cães, tendo como resultado efeitos significativos da cisplatina no local de indução e proliferação celular ativa, como a interface implante-hospedeiro, e com menos efeitos observados em locais

com *turnover* ósseo normal. Assim, sugere-se que os agentes quimioterápicos tenham um efeito adverso no *turnover* ósseo fisiológico, especialmente na atividade osteoblástica. Em uma segunda publicação, Young et al. (1997) avaliou o efeito da quimioterapia por meio de análises biomecânica e histológica em cães, observando os efeitos da quimioterapia em pré-operatório ou pós-operatório. Os resultados destas análises demonstraram que a quimioterapia pós-operatória resultou em menor formação óssea, enquanto a quimioterapia pré-operatória não alterou a formação de um novo osso.

Nesta revisão sistemática propor-se avaliar o efeito dos quimioterápicos sobre implantes dentais osseointegrados. Dos 4 estudos selecionados, apesar do número limitado de pacientes avaliados que foram submetidos a quimioterapia, observou-se em 3 estudos retrospectivos uma alta taxa de sucesso/sobrevivência (99 a 100 %) em implantes osseointegrados acompanhados num período 1 a 12 anos (IHARA et al., 1998; KOVACS et al., 2001; KOURTIS et al., 2014). Um dos estudos retrospectivos analisou a duração de implantes em pacientes oncológicos, que receberam tratamento quimioterápico prévio a instalação dos implantes, com Cisplatina, Carboplatina e 5-Fluorouracil, e teve como resultado uma diferença não significativa, quando comparado ao grupo de 17 pacientes que passaram apenas por cirurgia oncológica, e não receberam doses quimioterápicas, com uma taxa de sucesso de 99,05% (KOVÁCS et al., 2001). No entanto, outro estudo selecionado na revisão analisou causas gerais de falhas nos implantes dentários, sendo que o efeito do agente quimioterápico, não especificado no trabalho, foi considerado negativo, causando falha em 11 implantes de 12, nos levando a acreditar que a influência da quimioterapia pode ser negativa na osseointegração e duração dos implantes devido a taxa de sucesso ter sido de apenas 8,33%, apesar do estudo não permitir tal conclusão. Além disso, no presente estudo não é feita menção do período em que a medicação foi aplicada em relação a cirurgia de instalação dos implantes dentais (STEENBERGHE et al., 2002).

Diferente do estudo anterior, um relato de caso clínico no qual uma paciente passou por uma cirurgia de remoção de osteosarcoma mandibular, associadas a 6 sessões de quimioterapia pós implantes e após a cicatrização inicial da reconstrução imediata com osso de fíbula, evidenciou que, apesar

dos efeitos citotóxicos dos quimioterápicos, não houve alteração na sobrevivência dos implantes nesta paciente (MCDONALD et al., 1998). Outro estudo descreveu uma taxa de 100% de sobrevivência, analisando apenas 1 paciente que recebeu doses quimioterápicas, após instalação de 5 implantes, em um tempo de acompanhamento de 27 meses (IHARA et al., 1998).

Entretanto, um estudo experimental em coelho para analisar o efeito da quimioterapia com cisplatina na osseointegração dos implantes dentários demonstrou que a cisplatina promove efeito negativo na osseointegração de implantes em osso femoral. Neste estudo análises micro computadorizada tomográfica e histomorfométrica avaliaram o volume total de osso e contato osso-implante. (AL-MAHALAWY et al., 2016). Outro estudo em animal sobre o efeito da quimioterapia com 5-Fluorouracil (5-FU), em modelo de rato, para avaliar a influencia do quimioterápico no processo inicial de osseointegração e maturação óssea de implantes dentários teve como resultado um efeito negativo do 5-FU quando administrado durante a osseointegração dos implantes, ocorrendo um atraso da mesma. Porém, quando administrado durante a maturação óssea não apresentou influência negativa sobre os tecidos periimplantares (FERRO-ALVES, 2016). Além disto, outro estudo em animais concluiu que a quimioterapia com cisplatina exerce um efeito negativo no reparo ósseo, afetando por consequência a osseointegração dos implantes de titânio (MATHEUS, 2016).

O efeito da quimioterapia nos estudos realizados em animais mostra-se negativo, apesar da alta taxa de sucesso em humanos. As experiências em animais são difíceis de traduzir em um cenário clínico, mas a formação de tecido conjuntivo periimplantar seria prejudicial para a osseointegração de implantes dentários (CHRCANOVIC et al., 2016). No entanto, os estudos apresentados nesta revisão têm algumas limitações, como o reduzido número de pacientes avaliados, os medicamentos utilizados como tratamento quimioterápico estão em constante alteração, além do fato de cada paciente ser submetido a doses diferentes de medicação, duração do tratamento, idade e fatores sistêmicos individuais (CHRCANOVIC et al., 2016), não sendo possível concluir que a instalação de implantes dentários em pacientes que receberam quimioterapia prévia pode ou não afetar as taxas de duração dos

implantes, ou que a quimioterapia após a osseointegração de implantes dentários afeta a taxa de sobrevivência dos mesmos.

6. CONCLUSÃO

Apesar da alta taxa de sucesso nos artigos revisados, não foi possível concluir se quimioterapia exerce influencia negativa sobre implantes osseointegrados, devido ao número limitado de estudos e de pacientes submetidos à quimioterapia avaliados na literatura.

Referências

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.

BARTON D. Oral agents in cancer treatment: the context for adherence. **Semin Oncol Nurs**,(2011)May; 27(2):104-15

BERGLUNDH T, ABRAHAMSSON I, LANG NP, LINDHE J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. **Clin Oral Implants Res.** (2003) Jun;14(3):251-62.

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.

CHRCANOVIC, BR, ALBREKTSSON, T. AND WENNERBERG, A., Reasons for failures of oral implants. **J Oral Rehabil**, (2014) 41: 443–476.

CHRCANOVIC, BR, ALBREKTSSON, T. AND WENNERBERG, A. Dental Implants in Patients Receiving Chemotherapy: A Meta-Analysis; **Implant Dentistry/ Volume 25, number 2;** (2016)

FERRO-ALVES, ML. Influência a quimioterapia com 5-fluorouracil na osseointegração de implantes instalados em tíbias de ratos: avaliação biomecânica, histomorfométrica, imunoistoquímica E microtomográfica. **[Dissertação de Mestrado]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP;** 2016.

FRIEDLAENDER GE, TROSS RB, DOGANIS AC, et al. Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. **J Bone Joint Surg Am.** (1984) 66:602–607

GRANSTRÖM G. Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. **J Oral Maxillofac Surg** (2005) May;63(5):579–85.

GUO S, DIPIETRO LA. Factors affecting wound healing. **J Dent Res.** J Oral Maxillofac Surg. (2010) May; 63(5):579-85.

KOICHIRO IHARA, MASAOKI GOTO, DDS, AKIRA MIYAHARA, JUNICHIRO TOYOTA, TAKESHI KATSUKI, Multicenter experience with maxillary prostheses supported by Branemark implants: A clinical report. **Int J Oral Maxillofacial Implants.** (1998) 13:531–538

KOURTIS SG, SOTIRIADOU S, VOLIOTIS S, CHALLAS A. Private practice results of dental implants. Part I: Survival and evaluation of risk factors Part II: Surgical and prosthetic complications. **Implant Dent.** (2004) Dec, 13(4):373-85.

KOVÁCS AF. Influence of chemotherapy on endosteal implant survival and success in oral cancer patients. **Int J Oral Maxillofac Implants.** (2000) 30:144–147.

MATHEUS, HR. Influência da Cisplatina na osseointegração de implantes de titânio: estudo histológico e histométrico. **Trabalho de conclusão de curso – Faculdade de Odontologia de Araçatuba: UNESP - Univ. Estadual Paulista;** (2016)

MCDONALD AR, POGREL MA, SHARMA A. Effects of chemotherapy on osseointegration of implants: a case report. **J Oral Implantol** (1998) 24: 11–13.

KOURTIS SG, SOTIRIADOU S, VOLIOTIS S, et al. Private practice results of dental implants. Part I: Survival and evaluation of risk factors Part II: Surgical and prosthetic complications. **Implant Dent.** 2004; 13:373–385.

VAN STEENBERGHE D1, JACOBS R, DESNYDER M, MAFFEI G, QUIRYNEN M. The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage. **Clin Oral Implants Res.**(2002) 13: 617–622.

YOUNG DR, SHIH LY, ROCK MG, et al. Effect of cisplatin chemotherapy on extracortical tissue formation in canine diaphyseal segmental replacement. **J Orthop Res.** (1997) 15:773–780