

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 29/03/2020.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Marcos Vinícius Mendes Dantas

Influência do quimioterápico Cisplatina sobre o reparo e mineralização ao redor de implantes dentários e sobre a qualidade do tecido ósseo: estudo mecânico e histométrico in vivo

Araraquara

2018



**UNESP - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho"
Faculdade de Odontologia de Araraquara**



Marcos Vinícius Mendes Dantas

Influência do quimioterápico Cisplatina sobre o reparo e mineralização ao redor de implantes dentários e sobre a qualidade do tecido ósseo: estudo mecânico e histométrico in vivo

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara, para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas, na Área de Diagnóstico e Cirurgia

Orientador: Profa. Dra. Marisa Ap. Cabrini Gabrielli

Araraquara

2018

Dantas, Marcos Vinícius Mendes

Influência do quimioterápico Cisplatina sobre o reparo e mineralização ao redor de implantes dentários e sobre a qualidade do tecido ósseo: estudo mecânico e histométrico in vivo / Marcos Vinícius Mendes Dantas. -- Araraquara: [s.n.], 2018

85 f. ; 30 cm.

Tese (Doutorado em Ciências Odontológicas) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientadora: Profa. Dra. Marisa Aparecida Cabrini Gabrielli

1. Osseointegração 2. Tratamento farmacológico 3. Implantação dentária 4. Cisplatino I. Título

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Ana Cristina Jorge, CRB-8/5036
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

Influência do quimioterápico Cisplatina sobre o reparo e mineralização ao redor de implantes dentários e sobre a qualidade do tecido ósseo: estudo mecânico e histométrico in vivo

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor em Ciências Odontológicas

Presidente e Orientadora: Profa. Dra. Marisa Aparecida Cabrini Gabrielli

2º Examinador Prof. Dr. Alexandre Elias Trivellato

3º Examinador Prof. Dr. Alexander Tadeu Sverzut

4º Examinador Prof. Dr. Eduardo Hochuli Vieira

5º Examinador Prof. Dr. Marcelo Silva Monnazzi

Araraquara, 29 de Março de 2018

Dados Curriculares

Marcos Vinícius Mendes Dantas

NASCIMENTO	19/01/1982 – Cáceres, Mato Grosso
FILIAÇÃO	Luiz Emídio Dantas Vanilda Castrillon Mendes Dantas
2003 a 2006	Curso de Graduação pela Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP
2007 a 2008	Estágio Oficial na Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP
2009 a 2012	Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial na Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP
2015 a 2017	Estágio docência na Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP
2015 a 2018	Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Área de concentração em Diagnóstico e Cirurgia, nível de Doutorado, pela Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

Com todo meu carinho, dedico este trabalho...

À **Deus**,

Por ter me dado uma família maravilhosa, permitindo vivenciar as mais diversas situações de vida e poder aprender com cada uma delas...

Aos meus pais **Luiz Emídio** (In memoriam) e **Vanilda**...

Desde sempre, observei-os dando-me exemplos de vida, caráter, profissionalismo, princípios, união, respeito, fé e perseverança. Se hoje estou aqui, conquistando mais essa etapa de minha vida profissional, muito devo a vocês dois.

À minha esposa **Paula**...

...pelo incentivo, apoio incondicional e paciência nesses 4 anos, sem você esse caminho teria sido muito mais sinuoso. Obrigado amor, te amo!!

Ao meu maior tesouro, minha filha **Catarina**...

Você chegou há quase 3 anos, no início deste curso de Doutorado, e me mostrou o maior amor, mais incondicional, que pode existir. Me ensinou a ter mais força, mais paciência, a ser mais responsável e a ser uma pessoa melhor. Espero ser o pai que você merece. Te amo, minha filha!

*“O universo é livro aberto, livro enorme, infinito
Livro vivo, operante, aberto até o proscrito.
Se esse livro é tão grande, maior é o seu Autor
Dentro dele somos letras que frases devem compor.
Somos, pois, peça importante duma obra sempiterna.
Partimos de um mero nada para viver vida eterna.”*

Natalino Ferreira Mendes

Agradecimentos

À minha orientadora **Profa. Dra. Marisa Aparecida Cabrini Gabrielli...**

Obrigado pela oportunidade e confiança! Até este momento de vitória, foram anos de ótima convivência! Aprendi muito com sua orientação, sugestões e críticas! Obrigado por estar presente, sempre que possível! Sabemos que não foi fácil chegar até aqui, porém, conseguimos juntos superar as dificuldades e obstáculos. Tenho muito orgulho de ser seu orientado, muito obrigado!!

Aos Professores **Mário Gabrielli, Eduardo, Valfrido, José Scarso, Roberto Barbeiro e Marcelo Monnazzi...**

Queridos professores e amigos da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, obrigado pelo apoio, ensinamentos, ótima convivência e companhia. Cada um, com seu jeito próprio, me ajudou, sempre que precisei, ao longo desses anos!

A todos os **Professores** do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, pelos ensinamentos e ótima convivência!

Aos **Professores** do Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas pela orientação, dedicação e ensinamentos, essenciais para minha formação profissional.

Aos Funcionários do Departamento de Diagnóstico Bucal e Cirurgia desta Faculdade, em especial ao **Toninho, Thelminha, Silvana, Isabela, Priscila, Suleima, Marcos e Edneide**, pelo convívio agradável e disposição em sempre me ajudar.

Ao Professor Dr. **Paulo Cerri** pela atenção e sempre ter sido solícito em ajudar neste trabalho. Muito obrigado!!

À Professora Dra. **Lívia Nordi Dovigo** por realizar a análise estatística deste estudo. Muito obrigado, Lívia!!

Ao meu colega e amigo **Mário Verzola** pela ajuda no desenvolvimento da metodologia deste trabalho. Obrigado, Verzola!!

Aos meus amigos e companheiros da turma de Doutorado, por todos esses anos de convívio!

À **Ana Cláudia Gregolim Costa Miranda** por ter sido essencial com seu auxílio e ajuda, prontamente prestados durante a utilização do Laboratório de Análise Histopatológica para cortes não-descalcificados. Muito obrigado, Claudinha!!

Ao **Lucas Alves Pagliarini**, técnico responsável pelo Laboratório de Ensaios Mecânicos da Faculdade de Odontologia de Araraquara, e **Diego Luis Tita**, técnico responsável pelo Laboratório de Microscopia Eletrônica de Alta Resolução do Instituto de Química da UNESP de Araraquara, pela ajuda na realização das análises.

À empresa **Conexão Sistema de Prótese** pelo fornecimento dos implantes utilizados nesta pesquisa, obrigado pela colaboração!

Aos **Professores Membros da Banca Examinadora**, por terem aceitado o convite para participar da avaliação deste trabalho.

À **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pela bolsa de estudo.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP , representada pela diretora desta Instituição, Profa. Dra. **Elaine Maria Sgavioli Massucato** e pelo vice-diretor Prof. Dr. **Edson Alves de Campos** e demais funcionários pelo suporte oferecido.

A todos que, embora não tenham sido citados, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

*“Abençoados os que possuem amigos, os que os têm sem pedir.
Porque amigo não se pede, não se compra, nem se vende. Amigo a gente sente!
Benditos os que sofrem por amigos, os que falam com o olhar.
Porque amigo não se cala, não questiona, nem se rende.
Amigo a gente entende!
Benditos os que guardam amigos, os que entregam o ombro pra chorar.
Porque amigo sofre e chora. Amigo não tem hora pra consolar!
Benditos sejam os amigos que acreditam na tua verdade
ou te apontam a realidade.
Porque amigo é a direção. Amigo é a base quando falta o chão!
Benditos sejam todos os amigos de raízes, verdadeiros.
Porque amigos são herdeiros da real sagacidade.
Ter amigos é a melhor cumplicidade!
Há pessoas que choram por saber que as rosas têm espinho.
Há outras que sorriem por saber que os espinhos têm rosas!”*

Machado de Assis

Agradecimentos especiais

À toda minha **Família**, em especial minha avó Olga, meus amados tios, tias e primos, que me incentivaram sempre e torceram por mim!

Aos meus irmãos, **Júnior e Linnet**, por torcerem por mim e acreditarem na minha capacidade.

À toda **Família Volpato e Sanitá**, pelo carinho e apoio incondicional. Vocês são demais!

Ao meu sogro **Paulo** e minha sogra **Rosângela**, que, além de terem me “adotado” há quase 20 anos, foram e ainda são referências de profissionais no exercício da Odontologia!

Às minha esposa **Paula** e sogra **Rosângela**, por confiarem em minha competência para a reabilitação dos seus pacientes! Obrigado pela parceria!

Aos meus cunhados, **Rafael e Sara, Pedro e Clarissa...** Obrigado por torcerem por mim e fazerem parte da minha vida.

Aos meus afilhados **Lucas e Rafael** e sobrinhos **Murilo, João Henrique, José Luis e João** pelo carinho e fazerem parte da minha vida!

Ao meu amor **Paula...** Você esteve sempre ao meu lado! Confiou em minhas decisões e me apoiou em todos os momentos! Você foi essencial para que eu seguisse em frente: deu-me forças sempre que precisei de estímulos e me acolheu nos momentos de desânimo e cansaço! Obrigado por tudo!

*Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas,
que já têm a forma do corpo,
e esquecer os nossos caminhos,
que nos levam sempre aos mesmos lugares.*

*É o tempo da travessia:
e se não ousarmos fazê-la, teremos ficado,
para sempre,
à margem de nós mesmos".*

Fernando Pessoa

Dantas MVM. Influência do quimioterápico Cisplatina sobre o reparo e mineralização ao redor de implantes dentários e sobre a qualidade do tecido ósseo: estudo mecânico e histométrico in vivo [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

RESUMO

A maioria dos pacientes submetidos a tratamentos de câncer bucal são impossibilitados de receber reabilitação com próteses dentais convencionais. Assim, a confecção de próteses suportadas por implantes dentários osseointegráveis tem sido considerada uma alternativa. Apesar dos elevados índices de sucesso destes tratamentos, pode haver um inconveniente em se reabilitar esses pacientes. Alguns quimioterápicos, como a Cisplatina, apresentam efeitos colaterais como redução na remodelação óssea e/ou alteração na nutrição desse tecido, o que pode interferir com a osseointegração dos implantes. O presente estudo avaliou, em ratos, o efeito da terapia em longo prazo com Cisplatina sobre o processo de reparo e mineralização óssea ao redor de implantes e sobre as propriedades mecânicas do tecido ósseo. Para isso, 43 ratos foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: cisplatina (CIS, n=23), no qual os animais receberam administração intraperitoneal de cisplatina uma vez a cada semana durante 4 semanas, totalizando 4 administrações, e controle (CTL, n=20), no qual os animais receberam administração a cada 1 semana de placebo, durante todo o período experimental. Após 28 dias do início do tratamento, um implante de titânio foi instalado na metáfise tibial, em ambas as pernas. Os animais foram sacrificados 30 e 60 dias após a instalação dos implantes, sendo retirados os fêmures e as tíbias. Os fêmures foram submetidos aos testes mecânicos de força máxima (N), força de ruptura (N), força máxima (mm) e ruptura (mm). As tíbias contendo os implantes foram avaliadas quanto ao torque de remoção, arranjo e distribuição do colágeno, análise histométrica (%BIC e %BAFO) e Microscopia Eletrônica de Varredura com Fonte de Emissão de Campo (MEV/FEG) para determinar a quantidade de Cálcio e proporção Cálcio/Fósforo. Os resultados obtidos foram tabulados e submetidos às análises descritiva e estatística por ANOVA (a 2 ou 3 critérios) ou MANOVA, seguidos dos testes pós-hoc de Tukey e Games-Howell, respectivamente ($\alpha=0,05$). Os resultados mostraram que os espécimes dos grupos CTL apresentaram valores significativamente maiores ($0,0001 \leq p \leq 0,036$) dos que aqueles dos grupos CIS nos testes mecânicos de força máxima (N) e força de ruptura (N), bem como no torque de remoção e análise histométrica (%BIC e %BAFO), sendo que os maiores parâmetros obtidos sempre foram no grupo CTL, 60 dias após a instalação dos implantes. Não foram encontradas diferenças significantes ($p > 0,05$) entre os grupos para os valores de força máxima (mm), ruptura (mm), quantidade de Cálcio e proporção Cálcio/Fósforo. Nos grupos CIS, houve uma redução na organização do colágeno na interface osso/implante, resultando em um trabeculado ósseo com finas trabéculas com colágeno birrefringente e arranjo irregular. Com base nestes resultados, foi concluído que, de forma geral, a Cisplatina interferiu negativamente no reparo e na mineralização ao redor de implantes dentários, bem como sobre a qualidade do tecido ósseo, principalmente no período de 30 dias após a instalação dos implantes.

Palavras-chave: Osseointegração. Tratamento Farmacológico. Implantação dentária. Cisplatino.

Dantas MVM. The influence of Cisplatin-based chemotherapy on the healing and mineralization of the tissue in the peri-implant region and on the bone quality: an in vivo mechanical and histometrical study [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

ABSTRACT

Most of patients undergoing oral cancer treatments are unable to receive rehabilitation with conventional dental prostheses. Thus, the use of prostheses supported by osseointegrated implants has been considered as an alternative. Despite the high rate of success of the dental treatments, there may be an inconvenience to rehabilitate these patients. Some chemotherapeutic agents as Cisplatin exhibit undesirable side effects, such as the reduction in bone remodeling and/or changes in nutrition of tissue, which can interfere with the osseointegration of implants. This study evaluated, in rats, the effect of the long-term therapy with Cisplatin on bone healing and mineralization around implants and on the mechanical properties of bone tissue. Forty-three rats were randomly divided into two groups: Cisplatin (CIS, n=23), in which the animals received subcutaneous administration of Cisplatin once a week for 4 weeks (a total of 4 administrations) and control (CTL, n=20), in which the animals received a placebo solution once a week throughout the trial period. After 28 days of treatment initiation, a titanium implant were installed in the tibial metaphysis, on both legs. The animals from each group were sacrificed 30 and 60 days after the implant placement, and their femurs and tibias removed. Femurs were subjected to mechanical tests of maximum strength (N), maximum rupture force (N), maximum strength (mm), and rupture (mm). The tibias with the implants were assessed for removal torque, arrangement and distribution of collagen fibers, histometric analysis (%BIC and %BAFO) and Scanning Electron Microscopy with Field Emission Gun (SEM/FEG) to determine the percentage of Calcium and Calcium/Phosphorus ratio. The results were submitted to descriptive and statistical analysis by means of ANOVA (2 or 3-way) or MANOVA, followed by Tukey and Games-Howell post-hoc tests, respectively ($\alpha=0,05$). The results showed that the specimens from CTL groups had significantly higher values ($0,0001 \leq p \leq 0,036$) than those from CIS groups in relation to maximum strength (N), maximum rupture force (N), removal torque, and histometric analysis (%BIC and %BAFO), being the best results obtained for CTL groups, 60 days after implant placement. No significantly differences were found between the groups regarding the values of maximum strength (mm), rupture (mm), percentage of Calcium, and Calcium/Phosphorus ratio. In CIS groups, there was a reduction in the organization of collagen at the bone/implant interface, resulting in a trabecular bone with thin trabeculae and birefringent collagen and irregular arrangement. Based on these results, it was concluded that, in general, Cisplatin interfered negatively in the repair and mineralization around dental implants, as well as on the quality of the bone tissue, mainly in the period of 30 days after the implant placement.

Keywords: Osseointegration. Drug Therapy. Dental Implantation. Cisplatin.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAFO: área de tecido ósseo entre as roscas

BIC: contato osso/implante

Ca: cálcio

Ca/P: proporção entre Cálcio e Fósforo

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: hidroxiapatita

CIS: grupo Cisplatina

CTL: grupo Controle

cm/min: centímetro por minuto

g: grama

Gy: Gray

kg: quilograma

kN: quilonewton

MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão

MEV/FEG: Microscopia Eletrônica de Varredura com Fonte de Emissão de Campo

Micro CT: Micro Tomografia Computadorizada

mg: miligrama

mg/m^2 : miligrama por metro quadrado

$\text{mg/m}^2/\text{d}$: miligrama por metro quadrado por dia

mg/kg : miligrama por quilo

mg/kg/dia : miligrama por quilo por dia

mg/kg/semana : miligrama por quilo por semana

mg/ml : miligrama por mililitro

ml: mililitro

ml/kg: mililitro por quilo

mm: milímetro

n: número amostral

N: newton

N/cm²: newton por centímetro quadrado

RUNX-2: fator de transcrição relacionado a Runt 2

SEM/FEG: Scanning Electron Microscopy with Field Emission Gun

T: estadiamento do câncer

T0: nenhuma evidência de tumor primário

Tcis: carcinoma in situ

Ta: tumor superficial

T2: tumor com mais de 3cm no maior diâmetro ou invadindo tecidos próximos causando comprometimento moderado

T3: tumor de qualquer dimensão invadindo tecidos próximos e causando sério comprometimento

T4: tumor de qualquer tamanho invadindo e comprometendo órgãos vitais

TGF-beta: Fator de Crescimento Transformador Beta

TRAP: fosfatase ácida resistente ao tartarato

μm: micrômetro

μ: média

σ: desvio padrão

η_{2p}: efeito

ICs: intervalos de confiança

%: porcentagem

°C: grau Celcius

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 PROPOSIÇÃO.....	18
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3.1 Uso de Quimioterápicos e Seus Efeitos.....	19
3.2 Efeito de Quimioterápico na Remodelação Óssea.....	23
3.3 Quimioterápicos X Osseointegração de Implantes Dentários.....	24
4 MATERIAL E MÉTODO.....	33
4.1 Desenho do Estudo.....	33
4.2 Cirurgia para Instalação dos Implantes.....	34
4.3 Eutanásia dos Animais.....	36
4.4 Preparação dos Espécimes.....	36
4.4.1 Preparação dos cortes não descalcificados de tecido ósseo das tíbias direitas..	37
4.5 Análises.....	37
4.5.1 Análise biomecânica.....	38
4.5.2 Ensaio mecânico.....	38
4.5.3 Análise do arranjo e distribuição do colágeno.....	40
4.5.4 Análise histométrica.....	40
4.5.5 Análise por Microscopia Eletrônica de Varredura com Fonte de Emissão de Campo (MEV/FEG).....	41
4.6 Análise Estatística.....	42
4.6.1 Análise biomecânica (torque de remoção).....	42
4.6.2 Ensaio mecânico.....	43
4.6.3 Análise histométrica.....	44
4.6.4 Análise por MEV/FEG.....	44
5 RESULTADO.....	46
5.1 Análise Biomecânica.....	46
5.2 Ensaio Mecânico.....	50
5.3 Análise Histométrica.....	57
5.3.1 Resultados BIC.....	57
5.3.2 Resultados BAFO.....	60
5.4 Análise por MEV/FEG.....	64
5.5 Análise do Arranjo e Distribuição do Colágeno.....	70
6 DISCUSSÃO.....	74
7 CONCLUSÃO.....	80
REFERÊNCIAS.....	81
ANEXO.....	85

1 INTRODUÇÃO

Os diversos tipos de câncer têm sido considerados um relevante problema de saúde em todo o mundo devido às suas altas taxas de morbidade e mortalidade, especialmente nos países em desenvolvimento¹. A prevalência dos tumores malignos é elevada. Um recente estudo da Sociedade Americana de Câncer estimou que, em 2014, 14,5 milhões de americanos foram diagnosticados com a doença². Além disso, devido ao aumento da expectativa de vida e do envelhecimento da população, estima-se que, em 2024, este número aumente para aproximadamente 19 milhões de americanos². No Brasil, foi estimado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) a ocorrência de aproximadamente 1 milhão de novos casos da doença no ano de 2016³. Apesar deste aumento na prevalência, o número de pacientes que sobrevivem após o tratamento de câncer também têm aumentado, pois os diagnósticos tem ocorrido mais precocemente e as modalidades terapêuticas estão mais efetivas².

Existem diversas modalidades terapêuticas para o tratamento do câncer, incluindo ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia. Devido a estes tratamentos, a condição pós-operatória dos pacientes com câncer oral envolve frequentemente alterações anatômicas, alterações qualitativas e quantitativas de mucosa oral, xerostomia, distúrbios musculares e relações inter-oclusais desfavoráveis⁴⁻⁶. Como consequência, muitos pacientes não possuem uma dentição funcional, fonética e esteticamente satisfatórias e são incapazes de receber uma reabilitação oral com próteses dentais convencionais. Dessa forma, esses pacientes são candidatos em potencial a receberem reabilitações com próteses suportadas por implantes dentais osseointegráveis, melhorando sua qualidade de vida⁴.

A utilização de implantes dentais osseointegráveis é uma tendência na Odontologia moderna para a substituição de dentes perdidos. Esta maior demanda para a reabilitação com implantes dentais pode ser atribuída a vários fatores, como o desempenho deficiente e limitações das próteses convencionais, a expectativa dos pacientes e a previsibilidade dos tratamentos protéticos implanto-suportados. No geral, as taxas de sucesso de implantes em longo prazo têm variado em torno de 90% a 95% após um⁷, dois⁸, cinco⁷ ou dez⁹ anos de acompanhamento. Um estudo recente revelou índices ainda maiores (98.5%) após cinco anos de acompanhamento dos pacientes implantados¹⁰. O sucesso do tratamento com implantes dentários é caracterizado por aspectos funcionais, que incluem mastigação e fonética, aspectos fisiológicos, que incluem a manutenção do nível ósseo marginal sem perda de osseointegração ou inflamação, e também aspectos psicológicos, que incluem a satisfação

estética do paciente¹¹. Apesar dos altos índices de sucesso, alguns fatores relacionados à condição sistêmica dos pacientes são considerados de risco e podem deixar o indivíduo mais suscetível ao fracasso neste tipo de tratamento por meio de falha em um ou mais dos aspectos anteriormente citados. Neste contexto, podemos apontar como fatores de risco a presença de diabetes mellitus descompensada, alcoolismo, tabagismo, deficiente higiene oral, imunocomprometimento, câncer de cabeça e pescoço, dentre outros^{12,13}. De fato, nestes pacientes, os índices de sucesso dos implantes osseointegráveis não são tão otimistas¹³, especialmente em indivíduos portadores de câncer que estão sendo submetidos ou irão se submeter a tratamentos oncológicos¹⁴⁻²⁰. De la Plata et al.⁴ verificaram que o índice de sucesso de implantes em pacientes com osteorradionecrose foi de apenas 48.3%. Ainda, um recente estudo clínico relatou que o índice de sucesso de implantes instalados em pacientes com câncer bucal submetidos à quimio e/ou radioterapia, após cinco anos de controle posterior, foi de 84.2%²¹.

Na tríade do protocolo dos tratamentos de câncer (radioterapia, quimioterapia e ressecção cirúrgica), uma abordagem sistêmica pode ser efetuada em cerca de 60 a 70% dos casos com a quimioterapia²². Em estudo multicentro, Al-Sarraf et al.²³ provaram a superioridade do tratamento integrado radioquimioterápico com relação à sobrevida dos pacientes em comparação ao tratamento radioterápico isoladamente. A Cisplatina é um quimioterápico antineoplásico ciclo-celular não específico e seu mecanismo de ação está relacionado com a inibição seletiva da síntese do DNA. Suas propriedades citotóxicas têm sido atribuídas à habilidade de formar ligações cruzadas do tipo inter-filamentares como também intra-filamentares. Seu principal sítio de ação é o N7 da guanosina, embora também ocorra interação covalente com a adenosina e a citosina. Mais recentemente, tem-se dado particular ênfase à capacidade da Cisplatina em provocar mutações no DNA e alterar a ligação DNA-proteína. Tem sido apontada uma acentuada atividade antitumoral da Cisplatina contra diversos tipos de câncer, incluindo os de ovário, endometrial, testículo, bexiga, pâncreas, estômago, esôfago, cabeça e pescoço, cérvix, tireóide, pulmão, garganta, boca e sarcomas^{22,24}. Ainda, tem sido relatado que esta droga tem efeito sinérgico com outros agentes antitumorais. Antes da década de 70, os osteossarcomas eram considerados tumores quimiorresistentes e a taxa de sobrevida desses pacientes era bastante baixa. Um regime poliquimioterápico eficaz incluindo a Cisplatina melhorou drasticamente a sobrevida dos pacientes em longo prazo^{25,26}.

Todos os diferentes agentes antineoplásicos causam severos efeitos colaterais agudos em vários tecidos, como medula óssea, rins e mucosa oral. Como efeitos colaterais

tardios pode haver uma alteração nas células vasculares, interferindo na nutrição óssea²⁷. Este efeito pode induzir um estado similar à osteoporose, levando a uma possível redução nas taxas de sobrevivência de implantes dentais, mesmo quando uma reposição hormonal é realizada²⁸. Outro efeito colateral decorrente de quimioterapia, especificamente com Cisplatina, é uma redução na remodelação óssea²⁹⁻³⁴. Experimentos in vivo em cães verificaram que, quando esta droga foi administrada após cirurgia ortopédica, houve uma menor quantidade de osso neoformado³⁰. Outros autores avaliaram o efeito da droga na osseointegração de implantes dentais com diferentes protocolos e observaram redução na qualidade e quantidade do osso neoformado^{32,33}. Apesar desses efeitos sistêmicos, um estudo clínico de Kovács³¹, de 2001, avaliou a influência da Cisplatina associada com Fluorouracil no sucesso de reabilitações com implantes dentais. De acordo com o autor, houve a perda de um implante (num total de 106) nos 30 pacientes operados. Os seguintes critérios clínicos foram considerados: mobilidade, função, dor, infecção ou radiolucência peri-implantar. Além disso, dos 104 implantes avaliados, apenas 68 foram reabilitados com próteses³¹, o que pode ter influenciado os resultados positivos obtidos. De acordo com essas informações, pode-se verificar que os efeitos deste quimioterápico sobre o tecido ósseo ainda não estão bem estabelecidos na literatura, pois não está claro se a Cisplatina age diretamente na morte celular, reduzindo a capacidade de mitose das células formadoras de osso, ou com um efeito sistêmico secundário para reduzir o metabolismo ósseo²⁹. Além disso, a literatura nesta área de conhecimento é bastante limitada, havendo a necessidade da realização de mais estudos in vivo, especialmente aqueles que possam realizar uma análise mais aprofundada. Assim, o objetivo do presente estudo é avaliar a osseointegração, reparo e mineralização de implantes dentários e a qualidade óssea após a administração do quimioterápico Cisplatina em modelo animal.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados do presente estudo, foi possível concluir que o tratamento com Cisplatina:

1. Alterou de forma importante a neoformação óssea ao redor dos implantes.
2. Alterou também a estrutura do osso neoformado ao redor dos implantes.
3. De forma geral, alterou o metabolismo ósseo.
4. Não exerceu influência na quantidade de íons da formação mineral do osso ao redor dos implantes ou à distância.
5. De forma geral, a Cisplatina interferiu negativamente no reparo ao redor de implantes dentários, bem como sobre a qualidade do tecido ósseo, principalmente no período de 30 dias após a instalação dos implantes.

REFERÊNCIAS*

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009; 45(4-5): 309-16.
2. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(4): 252-71.
3. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas 2016: incidência de câncer no Brasil. 2016. [acesso 2018 Jan 08]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>.
4. Mancha de la Plata M, Gías LN, Díez PM, Muñoz-Guerra M, González-García R, Lee GY et al. Osseointegrated implant rehabilitation of irradiated oral cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70(5): 1052-63.
5. Mizbah K, Dings JP, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Koole R, Meijer GJ et al. Interforaminal implant placement in oral cancer patients: during ablative surgery or delayed? A 5-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 42(5): 651-5.
6. Speksnijder CM, van der Bilt A, van der Glas HW, Koole R, Merkx MA. Tongue function in patients treated for malignancies in tongue and/or floor of mouth; a one year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40(12): 1388-94.
7. Smith LP, Ng M, Grubor D, Chandu A. Outcomes of dental implants placed in a surgical training programme. *Aust Dent J.* 2009; 54(4): 361-7.
8. Melo MD, Shafie H, Obeid GJ. Implant survival rates for oral and maxillofacial surgery residents: a retrospective clinical review with analysis of resident level of training on implant survival. *Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64(8): 1185-9.
9. Spiekermann H, Jansen VK, Richter EJ. A 10-year follow-up study of IMZ and TPS implants in the edentulous mandible using bar-retained overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995; 10(2): 231-43.
10. Cakarar S, Selvi F, Can T, Kirli I, Palancioglu A, Keskin B et al. Investigation of the risk factors associated with the survival rate of dental implants. *Implant Dent.* 2014; 23(3): 328-33.
11. Han HJ, Kim S, Han DH. Multifactorial evaluation of implant failure: a 19-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014; 29(2): 303-10.
12. Jang HW, Kang JK, Lee K, Lee YS, Park PK. A retrospective study on related factors affecting the survival rate of dental implants. *J Adv Prosthodont.* 2011; 3(4): 204-15.

*De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

13. Diz P, Scully C, Sanz M. Dental implants in the medically compromised patient. *J Dent*. 2013; 41(3): 195-206.
14. August M, Bast B, Jackson M, Perrott D. Use of the fixed mandibular implant in oral cancer patients: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 56(3): 297-301.
15. Visch LL, van Waas MA, Schmitz PI, Levendag PC. A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients. *J Dent Res*. 2002; 81(12): 856-9.
16. Harrison JS, Stratemann S, Redding SW. Dental implants for patients who have had radiation treatment for head and neck cancer. *Spec Care Dentist*. 2003; 23(6): 223-9.
17. Nishimura RD, Roumanas E, Beumer J, Moy PK, Shimizu KT. Restoration of irradiated patients using osseointegrated implants: current perspectives. *J Prosthet Dent*. 1998; 79(6): 641-7.
18. Sclaroff A, Haughey B, Gay WD, Paniello R. Immediate mandibular reconstruction and placement of dental implants. At the time of ablative surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 78(6): 711-7.
19. Werkmeister R, Szulczewski D, Walteros-Benz P, Joos U. Rehabilitation with dental implants of oral cancer patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 1999; 27(1): 38-41.
20. Yerit KC, Posch M, Seemann M, Hainich S, Dörtbudak O, Turhani D et al. Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients. *Clin Oral Implants Res*. 2006; 17(3): 337-44.
21. Fierz J, Hallermann W, Mericske-Stern R. Patients with oral tumors. Part 1: Prosthetic rehabilitation following tumor resection. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2013; 123(2): 91-105.
22. Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim Nova*. 2005; 28(1): 118-29.
23. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol*. 1998; 16(4): 1310-7.
24. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu CL, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracilcisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(9): 863-72.
25. Aho AJ, Ekfors T, Dean PB, Aro HT, Ahonen A, Nikkanen V. Incorporation and clinical results of large allografts of the extremities and pelvis. *Clin Orthop Relat Res*. 1994; Oct; (307): 200-13.

26. Bacci G, Picci P, Ferrari S, Ruggieri P, Casadei R, Tienghi A et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer*. 1993; 72(11): 3227-38.
27. Weiss RB. Miscellaneous Toxicities. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds: *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. New York: Lippincott-Raven; 1997. p.2804.
28. Minsk L, Polson AM. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compend Contin Educ Dent*. 1998; 19(9): 859-62.
29. Young DR, Virolainen P, Inoue N, Frassica FJ, Chao EY. The short-term effects of cisplatin chemotherapy on bone turnover. *J Bone Miner Res*. 1997; 12(11): 1874-82.
30. Young DR, Shih LY, Rock MG, Frassica FJ, Virolainen P, Chao EY. Effect of cisplatin chemotherapy on extracortical tissue formation in canine diaphyseal segmental replacement. *J Orthop Res*. 1997; 15(5): 773-80.
31. Kovács AF. Influence of chemotherapy on endosteal implant survival and success in oral cancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 30(2): 144-7.
32. Al-Mahalawy H, Marei HF, Abuhashish H, Alhawaj H, Alrefaee M, Al-Jandan B. Effects of cisplatin chemotherapy on the osseointegration of titanium implants. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016; 44(4): 337-46.
33. Matheus HR, Ervolino E, Faleiros PL, Novaes VCN, Theodoro LH, Garcia VG et al. Cisplatin chemotherapy impairs the peri-implant bone repair around titanium implants: An in vivo study in rats. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(2): 241-52.
34. Monsell FP, Barnes JR, Bellemore MC, Biston L, Goodship A. Cytotoxic agents are detrimental to bone formed by distraction osteogenesis. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2013; 8(3): 173-80.
35. Herlofson BB, Norman-Pedersen K, Redfors M, Fosså SD. Oral mucosal side effects of cytotoxic chemotherapy of testicular cancer. A retrospective study. *Eur J Oral Sci*. 1997; 105(5 Pt 2): 523-6.
36. Wilberg P, Hjerstad MJ, Ottesen S, Herlofson BB. Chemotherapy-associated oral sequelae in patients with cancers outside the head and neck region. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 48(6): 1060-9.
37. McDonald AR1, Pogrel MA, Sharma A. Effects of chemotherapy on osseointegration of implants: a case report. *J Oral Implantol*. 1998; 24(1): 11-3.
38. Javed F, Al-Hezaimi K, Al-Rasheed A, Almas K, Romanos GE. Implant survival rate after oral cancer therapy: a review. *Oral Oncol*. 2010; 46(12): 854-9.

39. Wong NL, Sutton RA, Dirks JH. Effect of cisplatin on proximal straight tubule transport of divalent cations in the rabbit. *Nephron*. 1988; 49(1): 62-6.
40. Verzola MHA. Efeito da administração de alendronato, a longo prazo, sobre as propriedades mecânicas do tecido ósseo, sua reparação e mineralização ao redor de implantes osseointegráveis: estudo em ratas [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da Unesp; 2014.
41. Donath K, Breuner G. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues: the Sage-Schliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol*. 1982; 11(4): 318-26.
42. Giro G, Sakakura CE, Gonçalves D, Pereira RM, Marcantonio E Jr, Orrico SR. Effect of 17beta-estradiol and alendronate on the removal torque of osseointegrated titanium implants in ovariectomized rats. *J Periodontol*. 2007; 78(7): 1316-21.
43. Marôco J. Análise estatística com o PASW Statistics. [S.l.]: Report Number; 2010.
44. Stine KC, Wahl EC, Liu L, Skinner RA, Vanderschelden J, Bunn RC, et al. Cisplatin inhibits bone healing during distraction osteogenesis. *J Orthop Res*. 2014; 32(3): 464-70.
45. Guchelaar HJ, Vermes I, Koopmans RP, Reutelingsperger CP, Haanen C. Apoptosis- and necrosis-inducing potential of cladribine, cytarabine, cisplatin, and 5-fluorouracil in vitro: a quantitative pharmacodynamic model. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998; 42(1): 77-83.
46. Arias JL. Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery systems. *Molecules*. 2008; 13(10): 2340-69.
47. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand*. 1981; 52(2): 155-70.
48. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*. 2005; 36(7-8): 630-44.
49. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem*. 2003; 88(5): 873-84.
50. Paschalis EP, Mendelsohn R, Boskey AL. Infrared assessment of bone quality: a review. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469(8): 2170-8.
51. Viguier-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int*. 2006; 17(3): 319-36.
52. Quinn R. Comparing rat's to human's age: how old is my rat in people years? *Nutrition*. 2005; 21(6): 775-7.
53. Platistine® CS [bula]. Bentley: Pfizer; 2014.