

Susana Valbom Rocha Chaves

Osteointegração em Doentes com Cancro Oral

Faculdade Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2021

Susana Valbom Rocha Chaves

Osteointegração em Doentes com Cancro Oral

Faculdade Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2021

Osteointegração em Doentes com Cancro Oral

Susana Valbom Rocha Chaves

(assinatura)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob orientação da Professora Doutora Maria João da Rocha Coelho Rodrigues.

Sumário:

Globalmente, a expressão de cancro oral tem acometido cada vez mais pacientes. Classificado internacionalmente como um conjunto de neoplasias malignas com desenvolvimento na cavidade oral, o mais prevalente é o carcinoma espinocelular ou carcinoma das células escamosas. Com a descoberta, aperfeiçoamento e efetivação do processo osteointegrativo, os implantes orais tornaram-se um ganho precioso no campo da evolução e manutenção da reabilitação oncológica oral.

Esta revisão bibliográfica pretende debater os aspetos determinantes à sobrevivência e eficácia implantológica, assim como, do seu insucesso. Desta forma, ao longo desta redação serão descritas, de um modo mais detalhado, as implicações da radioterapia e quimioterapia, das cirurgias, local anatómico, tempo adequado à colocação, biocompatibilidade dos materiais, reabilitação protética ou dos fatores relacionados com a vulnerabilidade individual de cada paciente e que possam influenciar o processo osteointegrativo. Na generalidade dos casos, o sucesso da osteointegração de implantes endósseos em pacientes oncológicos orais, demonstram que continua a ser a melhor opção da reabilitadora, uma vez que a causalidade dos insucessos não significa a não reabilitação destes pacientes.

Palavras-chave: Implantes Dentários, Radioterapia, Quimioterapia, Cancro Oral, Insucesso Osteointegrativo, Carcinoma das células escamosas, Reabilitação do cancro oral.

Abstract

Globally, the expression of oral cancer has affected more and more patients. Internationally, it figures as a set of malignant neoplasms with development in the oral cavity, the most prevalent is the squamous cell carcinoma. With the learning, improvement and effectiveness of the osseointegrative process, oral implants have become a precious gain in the field of evolution and maintenance of oral cancer rehabilitation.

This bibliographical review intends to debate the determinant aspects of implantology priority effectiveness, as well as its failure. Thus, throughout this writing, it will be concluded, in more detail, as result of radiotherapy and chemotherapy, surgeries, anatomical location and adequate time for placement, biocompatibility of materials, prosthetic rehabilitation or factors related to the individual vulnerability of each patient and that induce the osseointegrative process. In most cases, the successful osseointegration of endosseous implants in oral cancer patients demonstrates that it remains the best option, since the causality of failures does not mean that these patients will not be rehabilitated.

Key words: “Dental implants”, “Radiotherapy”, “Chemotherapy”, “Oral cancer”, “Osseointegration failure”, “Osseointegration”, “Squamous Cell Carcinoma”, “ Oral cancer rehabilitation”.

Agradecimentos

Aos meus pais por todo o apoio, carinho, dedicação e disponibilidade que sempre me transmitiram ao longo da vida, particularmente nesta fase de concretização pessoal.

À restante família, namorado e amigos pela força transmitida, carinho e companheirismo.

A todos os meus Professores, pelo conhecimento transmitido, auxílio e pela dedicação que colocam diariamente no seu trabalho, por vezes nada fácil, mas que me fez chegar a esta etapa com um sentimento de gratidão.

E um agradecimento profundo e sincero à Professora Doutora Maria João Coelho por toda a compreensão, dedicação e ajuda e por ter sido, sempre, quer em palavras quer pessoalmente, muito disponível e atenciosa ao longo do processo de elaboração deste trabalho.

“E num coração grato ninguém manda, pois ele fica onde se encanta.”

Aqui deixo, o meu muito obrigada a todos.

Índice Geral

Sumário:	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos	iii
Abreviaturas.....	vi
I. Introdução.....	1
II. Osteointegração	4
III. Carcinoma das Células Escamosas da Cabeça e Pescoço (HN-SCC).....	7
IV. Fatores que afetam o insucesso osteointegrativo de implantes em doentes com cancro oral	10
1. Radioterapia.....	10
1.1. Dose radioterápica.....	11
1.2. Qualidade e quantidade óssea após radioterapia	13
1.3. Local da colocação do implante	13
1.4. Radioterapia antes da colocação do implante e intervalo de tempo.....	14
1.5. Radioterapia após colocação do implante	15
2. Quimioterapia.....	15
3. Cirurgia de reabilitação	17
3.1. Trauma cirúrgico	17
3.2. Enxertos ósseos	17
3.3. Reabilitação protética	18
3.4. Experiência do cirurgião	19
4. Biocompatibilidade do material	20
5. Fatores intrínsecos ao paciente.....	20
5.1. Idade	21
5.2. Higiene Oral	21
5.3. Tabaco	22
5.4. Doenças sistémicas.....	22

V. Conclusão	25
VI. Referências	30

Abreviaturas

CID - Classificação Internacional de Doenças

DNA - Ácido Desoxirribonucleico, do inglês *Deoxyribonucleic Acid*

EBRT - Radioterapia de Raio Externo, do inglês *External Beam Radiotherapy*

Gy - do inglês *Gray*

HBV - Vírus da Hepatite B, do inglês *Hepatitis B Virus*

HPV - Vírus do Papiloma Humano, do inglês *Human Papilloma Virus*

HN-SCC - Carcinoma das Células Escamosas da Cabeça e do Pescoço, do inglês *Head and Neck Squamous Cell Carcinome*

IMRT - Radioterapia de Intensidade Modulada, do inglês *Intensity Modulated Radiotherapy*

ORN - Osteorradioneecrose

QT - Quimioterapia

RT - Radioterapia

SCC - Carcinoma das Células Escamosas, do inglês *Squamous Cell Carcinome*

UICC- União Internacional Contra o Cancro

WHO - Organização Mundial de Saúde, do inglês *World Health Organization*

I. Introdução

São numerosos os tipos de cancro que podem afetar a saúde humana e qualquer célula, tecido ou órgão pode ser o seu berço.

De acordo com as projeções da *World Health Organization* (WHO) a emergência de novos casos de cancro oral está estimada em 657,000 por ano dos quais mais de 330,000 podem ser fatais (World Health Organization, 2019).

A Classificação Internacional de Doenças (CID) apresenta o cancro oral como um conjunto de neoplasias malignas que têm a sua origem e desenvolvimento em qualquer parte da cavidade oral como os lábios, língua, garganta (inclusive as amígdalas e a faringe), zona lateral e pavimento da boca e o palato mole (Warnakulasuriya, 2009).

Ao longo da história do cancro oral tem-se registado uma maior suscetibilidade masculina normalmente após a 5ª década de vida, assim como uma maior prevalência na população envelhecida ou pertencente a países menos desenvolvidos ou com baixo poder económico (Montero e Patel, 2015).

Entre os cancros que afetam a cabeça e o pescoço, com cerca 90% de incidência, destaca-se o carcinoma espinocelular ou carcinoma das células escamosas, como a neoplasia maligna que é mais diagnosticada na cavidade oral (Scutti *et al.*, 2016; World Health Organization, 2019).

Durante todo o processo de sobrevivência, a esta doença oncológica, a qualidade de vida é afetada e pode surgir o comprometimento de funções fisiológicas vitais como, mastigação, deglutição, salivação, comunicação e expressão facial, bem como a diminuição do bem-estar físico e psicossocial.

O tratamento é complexo com vantagens e desvantagens e abarca normalmente os processos de ressecção cirúrgica do tumor, radioterapia e quimioterapia, que usados quer isoladamente ou em conjunto e consoante o tempo de exposição podem traduzir disfunções e deformações anatómicas e fisiológicas que irão constituir o desafio primordial da reabilitação oral.

A osteointegração de implantes em doentes oncológicos tornou-se o principal método de reabilitação e é realizado como uma prática comum há mais de 15 anos (Cuesta-Gil *et al.*, 2009).

Este processo ativo e dinâmico pressupõe uma fixação mecânica e biológica onde se estabelece uma interligação estrutural e funcional entre os tecidos de suporte e o implante (Chang e Giannobile, 2012).

Apesar do sucesso ainda há fatores que influenciam de forma negativa a taxa de sobrevivência dos implantes osteointegrados podendo restringir o seu sucesso tais como a radioterapia, ou o método reconstrutivo usado, o material usado, o tempo decorrido entre a radioterapia e a aplicação do implante, os efeitos secundários ligados ao uso de quimioterápicos, ou o uso de oxigénio hiperbárico, entre outros (Cuesta-Gil *et al.*, 2009).

Sobre esta patologia oncológica, que apesar de todos os esforços realizados, ainda está na origem de uma elevada mortalidade e morbilidade, torna-se imperativo a reunião e escrutínio do conhecimento.

Face ao exposto, a contribuição deste trabalho reside na apreciação dos fatores que influenciam a eficácia da osteointegração tais como efeitos imediatos e tardios da quimioterapia e radioterapia, taxa de sobrevivência dos implantes ósseos em pacientes afetados por doença oncológica oral, e tentar perceber as possíveis causas de insucesso.

Em relação à metodologia este é um trabalho de revisão bibliográfica, para o qual foram usadas ferramentas de pesquisa on-line, tais como as base de dados *Pubmed*, *Scielo*, *Science direct*, e motores de busca como o Google Académico, cuja pesquisa foi realizada em idiomas diferentes como inglês, português e espanhol, com as seguintes palavras-chave e combinações entre as mesmas: “*Dental implants*”, “*Radiotherapy*”, “*Chemotherapy*”, “*Oral cancer*”, “*Osseointegration*”, “*Osseointegration failure*”, “*Squamous Cell Carcinoma*”, “*Oral cancer rehabilitation*”. A recolha bibliográfica teve lugar nas bases de dados acima assinaladas devido ao facto de reunirem um elevado número de informação científica, na área da saúde passível de ser recolhida, estudada e usada.

A informação coletada teve como critérios de seleção/inclusão a concordância com os objetivos delineados e elevado interesse para o tema desta dissertação. Assim, foram incluídos artigos relacionados com a osteointegração de implantes em pacientes com cancro oral ou com as terapias usadas na recuperação destes pacientes (cirurgia, radioterapia, quimioterapia) e a sua influência em todo o processo, bem como, os que mencionavam conteúdo que compreendia ítems/tópicos relativos à reabilitação oral oncológica e discernimento sobre os diferentes fatores que afetassem o processo osteointegrativo implantológico e sobre cancro oral.

Em relação ao tipo de artigos incluídos vão desde *Case Reports*, *Comparative Studies*, *Journal Articals*, *Reviews and Systematic Reviews*.

Relativamente aos critérios de exclusão, na presente revisão bibliográfica, não foram incluídos artigos sem disponibilidade completa de texto e cujo intervalo de datas de publicação não estivesse compreendido entre o ano 2000 até ao ano presente, 2021. Além disso, os artigos que não cumprissem os critérios de inclusão anteriormente referidos foram excluídos.

II. Osteointegração

O conceito de Osteointegração surgiu no decorrer da década de 1950 quando, o médico ortopedista sueco Per-Ingvar Brånemark, Professor da Universidade de Gothenburg, através de pesquisa e trabalho experimental orientado para a área de cirurgia ortopédica, nomeadamente para a resolução de deficiências físico-funcionais em seres humanos, descobriu num estudo sobre a microcirculação sanguínea em tíbias de coelho, realizado com ajuda de uma câmara de observação em titânio, que este metal se integrava e ancorava direta e perfeitamente no osso sem rejeição (Buser *et al.*, 2017; European Association For Osseointegration, 2020).

Nos anos que se seguiram, até ao final da década de 1960, a equipa liderada pelo Professor André Schroeder da Universidade de Berna, na Suíça, avaliou o comportamento de diferentes materiais com a finalidade de serem usados em implantes tendo observado e relatado em primeira mão alguns pontos importantes como por exemplo, a reação dos tecidos moles aos implantes de titânio, entre outros (Buser *et al.*, 2017).

Em meados dos anos 80 ambas as equipas pioneiras nesta área, que se encontravam sob a alçada destes dois Professores (P.I. Brånemark e André Schroeder), delinearam em conjunto as primeiras orientações para uma implantação cirúrgica bem sucedida e o devido alcance osteointegrativo. (Buser *et al.*, 2017).

Estes acontecimentos marcam um novo ponto de partida na área da reabilitação oral, abrindo portas a uma inovadora fase para a terapêutica implantológica, fazendo com que todas as ações relacionadas, desde a pesquisa de materiais, à indústria, análise dos resultados clínicos, mudanças e aperfeiçoamento dos procedimentos cirúrgicos, fossem direcionadas para o aprimorar das técnicas de regeneração óssea e diminuir o risco de surgirem possíveis complicações.

Como resultado do desenvolvimento científico inerente da evolução dos tempos, a pesquisa bibliográfica realizada levou a que fossem encontradas definições e perspetivas diferentes sobre o termo osteointegração. A principal divergência encontrada assenta na seguinte questão: será a osteointegração um processo de reparo ou de resposta

imunológica contra o implante (Trindade *et al.*, 2015). No entanto, e devido ao enorme sucesso clínico da implantologia endóssea, a primeira opção é apontada como sendo a mais razoável e a que oferece, para já, maior consenso literário.

Assim sendo a definição de osteointegração sofreu algumas modificações. Atualmente retrata o processo dinâmico em que se verifica uma união estrutural e funcional osso-implante, sem crescimento de tecido fibroso e que irá permitir uma fixação mecânica e biológica estável do implante de suporte de carga (Guglielmotti *et al.*, 2019; von Wilmsky *et al.*, 2014).

O osso é um tecido conjuntivo rígido de estrutura ativa e constituição peculiar onde 60 a 70% corresponde à matriz inorgânica (cristais de hidroxiapatite) e os restantes 30 a 40% à matriz orgânica (fibras de colagénio) e células como osteoblastos (formação de matriz óssea), osteoclastos (reabsorção da matriz óssea) e osteócitos (células maduras derivadas dos osteoblastos).

A osteointegração tem o seu início imediatamente após a incorporação do implante no osso hospedeiro, com fixação mecânica entre o osso alveolar e o implante, designando-se por fase de estabilidade primária. Na fase de estabilidade secundária a fixação biológica é desenvolvida ao longo do processo de regeneração que envolve cicatrização e subsequente remodelação óssea (Chang e Giannobile, 2012).

A inserção cirúrgica representa um episódio traumático e de readaptação para a zona peri-implantar, impondo que uma série de reações biológicas se articulem de forma sequencial, estimulando inicialmente uma ação inflamatória local que começa com o contacto do sangue com a interface osso-implante (Fini *et al.*, 2004).

Posteriormente é promovida a formação de um coágulo com células sanguíneas (eritrócitos, neutrófilos, macrófagos) e fibrina que mais tarde irá dar lugar a novas estruturas vasculares (angiogénese), tecido mesenquimal e que por fenómenos de osteocondução (capacidade das células osteogénicas migrarem ao longo da rede de fibrina e de aderirem à superfície do implante) e de osteoindução (diferenciação das células osteogénicas), se dá a osteogénese (formação de osso) (Mavrogenis *et al.*, 2009).

Quando os osteoblastos desenvolvem a formação de tecido ósseo afastados da superfície do implante (mas para lá direcionados) designa-se por osteogénese à distância. Na

osteogénese por contacto os osteoblastos estão perto do implante e a formação de tecido ósseo dá-se diretamente na superfície do mesmo. Consequentemente a mais demorada em induzir algum grau de osteointegração é a osteogénese à distância (Mavrogenis *et al.*, 2009).

A neoformação óssea necessita de 8 a 12 semanas para a cicatrização peri-implantar, e substituição por osso maduro na área de interface osso-implante. As maiores contrariedades poderão surgir posteriormente na preservação da inalterabilidade do metabolismo ósseo.

O sucesso e eficácia clínica revelada têm sido enormes, no entanto em pacientes oncológicos que já realizaram tratamento, a reabilitação é complexa e pode ser acompanhada de efeitos que podem levar ao seu fracasso. Seria ideal perceber e antever de forma assertiva os fatores que podem influenciar negativamente o equilíbrio osteointegrativo e limitar o tempo de vida útil dos implantes. Nos capítulos seguintes, o propósito será abordar e discutir com mais pormenor as possíveis causas de insucesso que condicionam a dinâmica osteointegrativa e a taxa de sobrevivência dos implantes osteointegrados em doentes com cancro oral.

III. Carcinoma das Células Escamosas da Cabeça e Pescoço (HN-SCC)

Como referido anteriormente a título introdutório, o cancro oral designa uma ampla fração, de um conjunto de cancros biologicamente semelhantes, que são intitulados de cancros da região da cabeça e do pescoço (Scutti *et al.*, 2016). Destes, cerca de 90% são carcinomas das células escamosas ou carcinomas espinocelulares (HN-SCC) e apenas 10% são carcinomas das células não escamosas, entre os quais, os mais raros são o carcinoma adenóide cístico e o carcinoma mucoepidermóide (Jawad *et al.*, 2015; Oral Cancer Foundation, 2019).

Os HN-SCC afetam as células epiteliais do revestimento escamoso da mucosa do trato aerodigestivo superior, que proliferam de forma descontrolada, por mutações sofridas no DNA celular que surgem espontaneamente ou são potenciadas por outros fatores (Scully e Bagan, 2009). Esses fatores etiológicos que podem agilizar o seu desenvolvimento são, predominantemente, o tabaco, álcool, alimentação deficiente, pobre higiene oral, vírus (como o HPV ou HBV), predisposição genética, imunossupressão, riscos ocupacionais, entre outros (Kumar *et al.*, 2016; Warnakulasuriya, 2009).

A avaliação e inspeção clínica da área relativa á cavidade oral é de acesso fácil e permite um reconhecimento visual e tátil, quer por parte do próprio paciente num autoexame, quer de forma mais especializada por parte do clínico, que mediante suspeita deve fazer o devido encaminhamento e/ou posterior acompanhamento nas fases de diagnóstico, tratamento e reabilitação oral (Jawad *et al.*, 2015).

A identificação precoce de neoplasias potencialmente malignas da cavidade oral é fundamental para a redução da sua incidência e da taxa de mortalidade, por vezes proveniente de diagnósticos tardios normalmente causados pela ausência de sintomatologia específica, os quais revelam estadiamentos tumorais avançados e cujas taxas de sobrevida estão severamente diminuídas. Por outro lado, quando há um reconhecimento numa fase precoce a taxa de sobrevivência está entre os 80 a 90% (D'Souza e Addepalli, 2018; Montero e Patel, 2015).

A realização do diagnóstico no HN-SCC passa sobretudo pelo exame clínico, biópsia e confirmação histopatológica. Através do sistema TNM de classificação de tumores malignos, da União Internacional Contra o Cancro (UICC), é realizada a categorização do estadiamento com base em atributos relativos ao tumor primário (T), aos linfonodos do órgão em que se localiza (N) e da presença ou ausência de metástases (M), traduzindo respetivamente a extensão local, a extensão regional e a extensão à distância (Mupparapu e Shanti, 2018).

Parafraseando alguns dos artigos revistos, os doentes com cancro oral apresentam desafios complexos de resolução melindrosa, devido às características anatomo-histológicas das diversas sub-regiões intraorais, suas regiões anexas e ao grau de evolução da doença. Estes aspetos ditam maioritariamente a dimensão e comprometimento das condições físico-funcionais do doente e influenciam as opções terapêuticas (Kaidar-Person et al., 2018; Wong e Wiesenfeld, 2018).

O tratamento do HN-SCC para além de ter em conta as condições mencionadas nos parágrafos acima, passa normalmente pela cirurgia de ressecção de tumor com a possibilidade, de conciliar terapias adjuvantes pós-operatórias (radioterapia e quimioterapia), muitas vezes empregues de forma isolada ou combinada, consoante o que apresente maior possibilidade curativa e preventiva (em relação ao aparecimento de novos tumores), mediante as características particulares do tumor e a individualidade e recetividade do doente ao tratamento (Kaidar-Person *et al.*, 2018; Wong e Wiesenfeld, 2018).

Desta forma, podem definir-se dois grupos principais (baseados na evolução tumoral e consoante a ação), tratamento loco-regional e tratamento sistémico. Assim em cancros que se encontrem em estádios iniciais (I/II), o tratamento passa essencialmente pela cirurgia de ressecção de tumor e radioterapia, em monoterapia ou em terapia de associação. Os cancros com estádios mais avançados (III/IV) podem necessitar das intervenções terapêuticas definidas para o primeiro grupo, bem como fazer uso da quimioterapia, e mais recentemente da imunoterapia (Santos e Teixeira, 2011).

É cada vez mais preciosa uma abordagem multidisciplinar no desempenho da escolha terapêutica desta patologia oncológica, que não seja estática, pois é fundamental que a fase de tratamento conserve o dinamismo necessário que possibilite haver alterações,

consoante as informações clínicas e patológicas que vão surgindo (D'Souza e Addepalli, 2018).

Os capítulos seguintes irão debater possíveis fatores encontrados na literatura e que foram apontados, (quer de forma isolada ou em combinação), ao longo dos artigos revistos como possíveis interferentes e/ou causadores do insucesso osteointegrativo em doentes com cancro oral.

IV. Fatores que afetam o insucesso osteointegrativo de implantes em doentes com cancro oral

1. Radioterapia

A radioterapia (RT) pode ser retratada numa esfera de âmbito curativo ou como um adjuvante paliativo. Relativamente ao seu papel “curativo”, muitas vezes surge associada à quimioterapia e pode ser escolhida como tratamento primário em tumores que alcançam a cavidade oral, nunca descurando a opção cirúrgica onde a remoção do tumor alcança as melhores taxas de sucesso e cura dos mesmos. No que diz respeito ao seu papel como paliativo, a RT em pacientes com história prolongada e por vezes incurável de cancro oral, pode auxiliar na amenização sintomática após irradiados, contribuir para a diminuição tumoral, prevenção em caso de ulceração e hemorragias ou apenas como analgésico (Newbold e Harrington, 2010).

Este recurso não cirúrgico faz uso de radiação ionizante eletromagnética ou fotões (raios-x e raios gama) e de radiação corpuscular (neutrões, prótons, eletrões) que ao incidir, promove um ambiente eletricamente instável atuando no DNA nuclear levando à morte celular ou à perda de reprodutividade por parte das células (Jham e da Silva Freire, 2006; Newbold e Harrington, 2010).

Relativamente à administração radioterápica em pacientes com cancro oral é maioritariamente empregue a radioterapia externa ou convencional na forma de radioterapia de raio externo (EBRT), na qual a aplicação de radiação faz-se exteriormente ao corpo atingindo na mesma proporção tumor e tecidos adjacentes e mais recentemente a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) que através do planeamento a 3 dimensões permite identificar e delimitar espacialmente a região tumoral, reduzindo a dose que alcança os tecidos adjacentes (Glastonbury *et al.*, 2010; Pompa *et al.*, 2015).

Atua preferencialmente em células que proliferam rapidamente. O tipo de radiação e a dose é administrada por um determinado período de tempo e adequada á dimensão

tumoral, segundo a capacidade de penetração da mesma, tentando que haja o mínimo alcance dos tecidos adjacentes saudáveis, pois é através destes que se pretende a regeneração da área afetada. Apesar de todos os cuidados, há sempre células sãs que por apresentarem, também, taxas de metabolismo aceleradas, serão inevitavelmente afetadas (células hematopoiéticas, epiteliais, endoteliais, ósseas, ...) (Colella *et al.*, 2007; Nooh, 2013).

O tratamento radioterápico em monoterapia ou em terapia de associação com cirurgia (antes ou depois da mesma) ou com quimioterapia, tem ao longo dos anos elevado as taxas de cura e de maior sobrevida em cancros da cabeça e pescoço (Nooh, 2013; Tolentino Ede *et al.*, 2011).

Não obstante aos benefícios da RT, também há a considerar nos efeitos colaterais (mucosite, xerostomia, infeções secundárias fúngicas e bacterianas, osteoradionecrose, entre outros), as causas que os originam, e que são por vezes apontadas na literatura como possíveis obstáculos ao completo sucesso osteointegrativo. Nos vários artigos revistos, existe ainda debate científico sobre os agentes que levam ao aparecimento de tais efeitos e o porquê de estarem posteriormente associados a uma maior taxa de insucesso osteointegrativo em pacientes submetidos à RT, do que em pacientes não irradiados, embora ainda não exista um consenso absoluto (Kawashita *et al.*, 2020).

1.1. Dose radioterápica

A dose radioterápica é apresentada em alguns artigos, como um dos prováveis fatores relacionados à inviabilidade osteointegrativa (Pompa *et al.*, 2015).

Gray (Gy) representa a quantidade de radiação absorvida pelos tecidos e corresponde a 1 joule de energia por quilograma (1 Gy = 100 cGY = 100 rad) (Jham e da Silva Freire, 2006).

O padrão *standard* para o uso de RT em doentes com cancro oral consiste normalmente na aplicação de radiação externa cuja dose total de radiação ionizante varia entre os 50 e 70 Gy, fracionada em doses diárias de 2 Gy, compreendendo um total de 4 a 7 semanas de tratamento (Jham e da Silva Freire, 2006; Mancha de la Plata *et al.*, 2012; Nooh, 2013).

Como tal, o processo osteointegrativo envolve a interação entre células sanguíneas, osteoblastos e matriz osteóide com suprimento vascular sanguíneo na interface osso-implante, no entanto após a RT, toda esta articulação biológica pode ser dificultada pelo comprometimento da rede vascular e pelo decréscimo na regeneração celular (Buddula *et al.*, 2012; Mancha de la Plata *et al.*, 2012).

Alguns estudos e revisões bibliográficas suportam que dosagens radioterápicas máximas entre os 50 a 65Gy não influenciam negativamente o processo osteointegrativo, uma vez que o consideraram 100% completo, enquanto outros, afirmam que doses radioterápicas acima dos 55Gy provocam uma diminuição da regeneração óssea podendo inclusive elevar a taxa de insucesso relativa à osteointegração (Granström, 2003; Javed *et al.*, 2010).

Os registos dos efeitos associados à RT e que põem em causa o equilíbrio dos tecidos adjacentes, podem resultar da desarmonização metabólica celular causada, não havendo distinção entre células benignas e tumorais, causando a destruição de tecido saudável. No que ao tecido ósseo diz respeito, verifica-se que muitos autores observaram um desequilíbrio geral da mineralização óssea com aumento do metabolismo destrutivo do osso (maior atividade osteoclástica), enquanto o metabolismo de formação matricial se mantém estático e resulta numa diminuição de osteócitos e osteoblastos (mais radiosensíveis que os osteoclastos), abrindo portas a possíveis complicações como a osteorradionecrose, fraturas ósseas, recessão óssea... Em relação à angiogénese, a possibilidade de existir fibrose nos tecidos vasculares irradiados aumenta, podendo causar hipovascularização e hipoxia dos tecidos adjacentes, apoiando também, o comprometimento do dinamismo ósseo, a regeneração dos tecidos e consequentemente os resultados do processo de osteointegração (Buddula *et al.*, 2011; Hu *et al.*, 2010; Reuther *et al.*, 2003).

Seguir um esquema de dosagem radioterápica adequada é um fator importante, no entanto, ainda não se consegue estipular com inabalável certeza a partir de que dosagem radioterápica os pacientes podem sofrer de um maior risco de insucesso osteointegrativo. Parece haver por parte da comunidade científica o reconhecimento de que a radiação pode, eventualmente, induzir alterações no osso, tecidos moles, mucosa oral e não só, precisando de especial apreciação quando se está perante pacientes

oncológicos necessitados que haja sucesso osteointegrativo numa subsequente reabilitação (Buddula *et al.*, 2012; Granström, 2003; Jokstad, 2011).

1.2. Qualidade e quantidade óssea após radioterapia

A osteointegração de implantes veio permitir o aperfeiçoamento da reabilitação oral e melhoria da qualidade de vida dos pacientes sujeitos ao impacto das alterações cirúrgicas. Na prática clínica, a fraca qualidade e quantidade óssea é, por vezes, referida como um dos potenciais inoculadores do insucesso osteointegrativo, predispondo o implante a futuras implicações (Sakka *et al.*, 2012).

O processo de osteointegração exige um enorme esforço biológico conjunto tanto do próprio tecido ósseo como dos tecidos adjacentes e estruturas anatómicas que com estes estão em contacto, podendo ser comparado ao mecanismo de regeneração óssea em caso de existência de fratura. A base da osteointegração começa, fixa-se e acaba no osso, assim sendo o estado do mesmo é de extrema importância para o seu sucesso ou insucesso (Sakka *et al.*, 2012).

O reconhecimento de que os tratamentos radioterápicos podem levar a um défice na regeneração tecidual e no estado de mineralização do tecido ósseo, através da hipoxia tecidual, da hipocelularidade, hipovascularização e da mielossupressão, observadas em vários estudos, pode contribuir para a redução das células periosteais e endoteliais (Ihde *et al.*, 2009).

O osso irradiado apresenta uma maior probabilidade de osteorradionecrose (ORN). A ORN (necrose do tecido ósseo provocada pela hipoxia e hipoceluridade devido à RT), após instalada pode, em algum estágio de recuperação ou *à posteriori*, inviabilizar a sobrevivência do implante (Mancha de la Plata *et al.*, 2012).

1.3. Local da colocação do implante

O local anatómico de colocação do implante também parece suscitar, segundo alguns artigos, apreciação como possível fator influenciador no sucesso ou insucesso osteointegrativo, uma vez que os efeitos negativos da radioterapia fazem-se sentir,

principalmente, na região craniofacial, seguida da maxila devido a um maior grau de suscetibilidade, comparativamente com a apresentada pela região mandibular, característica que lhe é possivelmente conferida pela sua arquitetura anatómica, maior densidade óssea (que promove uma melhor estabilidade primária do implante) e pela artéria facial que pode aportar a essa zona um suprimento vascular periosteal, adicional. (Linsen *et al.*, 2012; Tanaka *et al.*, 2013; Visch *et al.*, 2002).

1.4. Radioterapia antes da colocação do implante e intervalo de tempo

A maioria das publicações revistas fazem alusão a pacientes que fizeram uso do tratamento radioterápico antes da colocação do implante e qual o intervalo de tempo ideal que deverá ocorrer entre os dois procedimentos. Assim, muitos autores, aconselham a que haja intervalos de tempo alargados após a RT e a colocação na região afetada, esperando por uma recuperação maior nessa área, enquanto outros referem intervalos de tempo mais curtos, havendo ainda a considerar os que não apontam diferenças significativas sobre uma colocação quase imediata ou mais tardia.

Alguns artigos descrevem o intervalo de tempo decorrido entre o fim da radioterapia e a colocação do implante como um parâmetro que não teve influência nas suas observações, relativamente ao processo de osteointegração e sucesso do implante (Landes e Kovács, 2006; Nooh, 2013).

Outros afirmam que pacientes implantados com um intervalo de 6 a 12 meses após radioterapia obtiveram um risco mais elevado de alcançarem a falha do implante (Claudy *et al.*, 2015; Granström, 2005).

Estes últimos estudos reforçam os que referem, que entre o tratamento radioterápico e a colocação do implante deveria existir uma diferença de 6 a 24 meses, possibilitando o aumento da taxa de regeneração óssea e permitindo o despiste da presença de metástases, que aparecem habitualmente nos primeiros dois anos após o tratamento (Colella *et al.*, 2007; Linsen *et al.*, 2012; Visch *et al.*, 2002).

1.5. Radioterapia após colocação do implante

A RT após a colocação do implante é menos comum que a RT pré-implante e parece induzir algum grau de insucesso, uma vez que pode estar ligada ao aparecimento de ORN, principalmente quando há ausência da mucosa na superfície implantada (Nooh, 2013).

2. Quimioterapia

A quimioterapia (QT) é uma das metodologias empregues no tratamento de doenças neoplásicas. Atuando de forma isolada ou em combinação com outras modalidades, recorre a fármacos com atividade anti tumoral, com dose e por períodos de tempo adequados.

A ação sistémica destes agentes quimioterapêuticos é preferencialmente canalizada para as células malignas visando o bloqueio da proliferação ou destruição das mesmas (atividade citostática e citotóxica, respetivamente), uma vez que estas podem alcançar a corrente sanguínea, atingir outros tecidos e órgãos instituindo novas lesões. De forma indireta, estes fármacos também podem envolver as células sãs (células da medula óssea, células foliculares do cabelo, células epiteliais ou gastrointestinais...), levando à sua lise, como consequência de compartilharem características comuns com as células neoplásicas, como por exemplo, um ciclo celular pequeno ou acelerado (com um *turnover* elevado), ou por possuírem co-propriedades alvo do mecanismo de ação destes fármacos (Epstein *et al.*, 2012; López-Galindo *et al.*, 2006; Toscano *et al.*, 2009).

O esquema de tratamento quimioterápico pode diferir no número de ciclos, na forma e altura em que será empregue e nos fármacos administrados, mediante a finalidade terapêutica adaptada ao tipo de tumor, localização e extensão do mesmo, pensando sempre no benefício do paciente, quer relativamente a sintomas, prolongamento da vida e/ou a cura da doença. Alguns exemplos de quimioterápicos frequentemente envolvidos na terapia do cancro oral são a cisplatina, bisfosfonatos, metotrexato, 5-fluoruracilo, vinblastina, entre outros. A associação terapêutica sinérgica destes fármacos produz

resultados mais significativos que a monoquimioterapia (Caribé-Gomes *et al.*, 2003; Toscano *et al.*, 2009).

O impacto biológico e as manifestações adversas relativas à terapia com agentes citotóxicos não são sentidos na mesma escala e da mesma forma por todos os pacientes, podendo exibir uma expressão imediata ou tardia, com diferentes magnitudes, mas a relação direta existente entre as consequências do tratamento quimioterápico e a osteointegração e sobrevivência implantológica é sobejamente aceite pela generalidade dos artigos revistos. Apesar da necessidade de acompanhamento científico, há o reconhecimento de que a quimioterapia possa ser citotóxica para a mucosa oral (que apresenta um grau de vulnerabilidade celular que poderá estar relacionado com a célere taxa de renovação cujo ciclo demora entre 7 a 14 dias a ser finalizado), e que os principais efeitos sentidos possam manifestar-se durante ou após o tratamento, com a indução da apoptose celular e instigação de danos ao nível do DNA, acabando por diminuir a remodelação óssea (decréscimo da atividade osteoclástica e osteoblástica) e celular, interferindo na neovascularização, na mielossupressão com a perda de imunidade e aumento do risco de infeção que se deve à fraca seletividade dos fármacos usados no tratamento (Chaveli-López, 2014; Franz *et al.*, 2007; Guo e Dipietro, 2010; López-Galindo *et al.*, 2006; Rahnama *et al.*, 2015).

A imunossupressão, por vezes sentida, pode levar a infeções de etiologias diferentes (bacterianas, víricas ou fúngicas) ou à quebra da integridade do epitélio oral (eritema e ulcerações locais, hemorragias epiteliais, doença periodontal), interferindo na reparação tecidual envolvente com possível aparecimento de osteonecrose devido à incapacidade de renovação condicionada pela falta de vascularização e défice da reestruturação óssea na interface osso-implante, que além de inapropriadas, passam a comprometer o processo osteointegrativo potenciando a perda do implante e em último caso, convidar à toxicidade geral do paciente (encaminhando por vezes para a interrupção do tratamento) (Bologna-Molina *et al.*, 2013; Caribé-Gomes *et al.*, 2003; Carneiro-Neto *et al.*, 2017; Guo e Dipietro, 2010; Kovács, 2001; Lerman *et al.*, 2013; Rahnama *et al.*, 2015).

3. Cirurgia de reabilitação

A complexidade anatómica oral desdobra-se num conjunto de estruturas fisiológicas e histologicamente diferenciadas (tecido epitelial, osso, tecidos subcutâneos, glandulares, dentes, cartilagens...), cuja resposta a possíveis alterações pode ser completamente discordante do teoricamente esperado. Contudo os benefícios da cirurgia de reconstrução e reabilitação oral são fundamentais e de elevada importância para os pacientes oncológicos, no entanto, prendem-se aos desafios reconstitutivos das deformidades, por vezes deixadas, pela cirurgia de ressecção/excisão tumoral da cavidade oral.

3.1. Trauma cirúrgico

O trauma cirúrgico deve ser mínimo, uma vez que um leito ósseo cirurgicamente estigmatizado torna-se propício a uma regeneração celular e vascular menos favorável ao sucesso osteointegrativo (Mavrogenis *et al.*, 2009).

3.2. Enxertos ósseos

Quando a cirurgia de remoção tumoral afeta uma vasta área da cavidade oral, poderá tornar-se necessária a utilização de enxertos ósseos (vascularizados ou avasculares), para que a colocação de implantes seja praticável. De uma forma geral, os mais usados nestas situações são enxertos da crista ilíaca, perónio, fémur e omoplata (Buddula *et al.*, 2011).

As taxas de cura estão ligadas à possível morbilidade que acompanha as zonas de adoção destes enxertos, devido ao trauma cirúrgico induzido nos tecidos moles, à radioterapia e às necessidades de aporte vascular e de almofada tecidual que podem ser maiores ou menores consoante a área enxertada (Klein *et al.*, 2009).

A utilização de osso vascularizado mantém taxas de viabilidade mais favoráveis que os avasculares, sobrevivendo a períodos isquémicos, principalmente em locais irradiados ou com vascularização diminuta (Carbiner *et al.*, 2012; Vu e Schmidt, 2008).

A sobrevivência implantológica em enxertos ósseos é menor que em osso nativo ou residual existente dos maxilares após a cirurgia ablativa. Uma das justificativas poderá ser a fraca estabilidade primária necessária ao sucesso osteointegrativo, devido às diferenças existentes entre o osso nativo e o enxertado como a diferente qualidade e volume ósseo, ou no facto do enxerto sofrer terapia de radiação após enxertia condicionando a sua vascularização, densidade e possível reabsorção (Chiapasco *et al.*, 2008; Linsen *et al.*, 2012; Nooh, 2013; Schiegnitz *et al.*, 2014).

3.3. Reabilitação protética

A reabilitação oral destes pacientes, para a maioria dos autores, está ligada à arquitetura anatómica intraoral mas também às deformidades próprias do processo de tratamento, que muitas vezes, constituem obstáculos ao restabelecimento e reconstituição funcional e estética (Cuesta-Gil *et al.*, 2009).

Há que realçar a influência tecidual (tanto dos tecidos duros como dos tecidos moles), que quando sujeitos a intervenções terapêuticas como cirurgia, radioterapia, com colocação de enxertos ósseos, poderá resultar numa série de alterações ao nível da elasticidade e reparação tecidual, espessamento, alterações musculares, perda de sensibilidade, perda de espaço intra cavitário ou aparecimento de irregularidades de contorno, alterações na mobilidade, xerostomia, entre outras, que são amenizadas graças à implantologia osteointegrada (com próteses fixas implanto-suportadas ou próteses removíveis implanto-suportadas), em detrimento das próteses removíveis convencionais, que passaram a ser uma opção reabilitadora mais desadequada que as anteriores pois, contrariamente às outras, estas apoiam-se na mucosa oral (que devido a vários fatores relacionados com o tratamento e tratados nesta revisão), se pode encontrar debilitada e eventualmente predisposta a um maior desproveito regenerativo ou ao

aparecimento de complicações tardias que levem ao insucesso reabilitacional (Cuesta-Gil *et al.*, 2009; Mancha de la Plata *et al.*, 2012; Petrovic *et al.*, 2018).

A viabilidade do osso reter um implante com sucesso (ou seja completa e perfeita osteointegração) pode ser comprometida não só pelos fatores anteriormente referidos como também pelo stress causado no implante e tecidos circundantes, pelas sucessivas restaurações protéticas de suporte, retenção e estabilização (Ihde *et al.*, 2009).

3.4.Experiência do cirurgião

Ao longo das últimas décadas, inúmeros foram os avanços que a área da implantologia acolheu. Na literatura, têm sido generosamente apreciados os principais motivos que se prendem ao sucesso e insucesso osteointegrativo, no entanto e comparativamente, mais raros são os estudos que associam o insucesso implantológico ao treino clínico e à especialização do cirurgião, mas dos quais se podem retirar observações discordantes.

Alguns dos estudos revistos relatam que não houve influência significativa na osteointegração de implantes no que se refere à experiência profissional do cirurgião, uma vez que a taxa de sobrevivência implantológica foi bastante parecida quando o ato cirúrgico foi realizado por profissionais com vasta ou pouca experiência (Cosyn *et al.*, 2012).

No entanto outros autores expõem que a experiência cirúrgica é fundamental para a diminuição de imprecisões, como problemas com o calor excessivo durante a perfuração, a não adequada estabilização do implante ou lacunas no planeamento clínico de reabilitação, que são praticamente inexistentes em profissionais mais experientes, e que podem comprometer o sucesso final osteointegrativo (Kohavi *et al.*, 2004; Melo *et al.*, 2007; Zoghbi *et al.*, 2011).

4. Biocompatibilidade do material

Classicamente os biomateriais são categorizados de polímeros, metais, cerâmicas e naturais, onde a junção de dois, pode ser usada para obter um outro, conhecido como biomaterial composto (Guglielmotti *et al.*, 2019).

Os biomateriais utilizados na implantologia foram objetivamente criados para ajudar a regenerar e recolocar tecidos e funções que lhes são inatas, aparentemente perdidas. Incorporados num sistema vivo com uma biologia particularmente característica, surgem intimamente ligados ao mecanismo de osteointegração onde as características imperativas são a biocompatibilidade, a osteocondução, a osteoindução e a compatibilidade mecânica óssea e/ou tecidual com a dinâmica biológica hospedeira (Guglielmotti *et al.*, 2019).

Para que tal aconteça, o material usado deve fornecer às células a possibilidade de estabelecerem uma ancoragem mecânica conveniente (com porosidade ou rugosidade adequadas à superfície em questão, pois superfícies moderadamente ásperas favorecem a osteointegração), bem como uma estabilidade mecânica apropriada (uma vez que o stress mecânico e o micro-movimento estão associados ao fracasso de implantes osteointegrados) (Chang *et al.*, 2010; Guglielmotti *et al.*, 2019; Mavrogenis *et al.*, 2009).

As características da interface do implante podem ajudar a determinar o sucesso ou insucesso do mesmo. Desta forma continuam a ser necessários mais estudos clínicos que relacionem a integração de estruturas peri-implantares com o mecanismo de osteointegração relativamente ao modo como influenciam histologicamente a regeneração óssea em implantes orais.

5. Fatores intrínsecos ao paciente

Não podendo deixar de fazer referência aos parâmetros relativos à suscetibilidade individual de cada paciente que podem condicionar a reabilitação do mesmo e interferir

de forma direta ou indireta no sucesso ou infortúnio osteointegrativo, como a idade, a fraca higiene oral, consumo de álcool e tabaco durante os tratamentos antineoplásicos, assim como o estado nutricional ou condições sistémicas, comorbidades associadas (diabetes *mellitus*, osteoporose, doenças cardiovasculares...) e até o estado psicológico do paciente, podem funcionar como gatilho isolado ou em junção com os tratamentos de forma a criarem condições mais, ou menos, ideais ao aparecimento de complicações osteointegrativas que afetam a taxa de sobrevivência dos implantes (Chaveli-López, 2014; Hadi *et al.*, 2011; Keefe *et al.*, 2007; López-Castaño *et al.*, 2005).

5.1. Idade

Teoricamente, alterações das condições sistémicas são mais evidentes à medida que avançamos na idade, mas ao que parece a literatura é unanime em não classificar a idade como um fator que possa, por si só, inviabilizar a osteointegração de implantes (Dudley, 2015).

No entanto, em idosos sujeitos à reabilitação osteointegrativa e que apresentem outras condições sistémicas, devem ser encaminhados ao diagnóstico e tratamento de eventuais doenças que possam surgir como forma de não suscitar interferência implantológica.

5.2. Higiene Oral

Pacientes oncológicos orais submetidos a terapia, antes, durante e depois desta não devem abandonar os devidos cuidados higiénicos relativos à cavidade oral, pois são mais suscetíveis de desenvolver alguma contrariedade ou patologia oral que afete a devida recuperação tecidual e implantológica (Yokota *et al.*, 2016).

Pacientes com higiene oral deficiente comprometem a reabilitação oral devido ao acúmulo de bactérias e inflamação dos tecidos peri-implantares (peri-implantite) que circundam o implante podendo causar reabsorção óssea e condicionar a resposta do hospedeiro (Dudley, 2015).

5.3.Tabaco

O tabaco destaca-se como um dos fatores intensamente apontado como perturbador do trajeto osteointegrativo na reabilitação com implantes. Com mais de 4 mil agentes químicos (alguns dos quais com potencial carcinogénico), o fumo do tabaco exerce sobre os tecidos efeitos vasoconstritores, manipulação da agregação plaquetária, com prejuízo para a reparação e cicatrização tecidual, além de interferir com o metabolismo ósseo, também exerce disfunção nos leucócitos e fibroblastos e promove resistência à calcitonina (hormona tiroideia que impede a reabsorção óssea). Reconhecida a possível relação do tabaco com a inflamação tecidual, reabsorção óssea ao redor dos implantes e a influência adversa em enxertos ósseos, é regular a manifestação de gengivites, periodontite e acúmulo de placa bacteriana em pacientes em uso tabágico (Levin e Schwartz-Arad, 2005; Sham *et al.*, 2003; Strietzel *et al.*, 2007).

Desta forma, o pós-operatório pode tornar-se sinuoso podendo afetar os resultados do tratamento subsequente, associando a falha do implante endósseo com o uso corrente do tabaco e que a cessão tabágica é fortemente indicadora de uma osteointegração próspera, já preconizada pela taxa de sucesso osteointegrativo em pacientes não fumantes (Hinode *et al.*, 2006; Jones, 2000; Sham *et al.*, 2003).

5.4.Doenças sistémicas

A avaliação da implicação de algumas doenças sistémicas na osteointegração de implantes, pela comunidade científica, sugere que de uma forma geral é baixa e que contrariamente ao proposto em épocas anteriores, a implantologia não as pode definir como contra-indicadas à reabilitação osteointegrativa (Mombelli e Cionca, 2006).

Não obstante, ainda há quem as mencione como potenciais fatores que afetam a osteointegração e a longevidade dos implantes, e para as quais foi muitas vezes desaconselhada qualquer tipo de terapia reabilitacional com os mesmos (Hwang e Wang, 2007).

Serão seguidamente resumidos os resultados encontrados na literatura relativamente a esta temática, com destaque para as mais preponderantes (osteoporose e diabetes *mellitus*).

a) Osteoporose

A osteoporose caracteriza-se como uma deterioração micro estrutural do tecido ósseo que se identifica pela diminuição de massa óssea por unidade de volume, aumentando a fragilidade e risco de fratura óssea (von Wowerm, 2001).

É mencionada na literatura como um fator sistémico que pode afetar a osteointegração uma vez que esta é dependente da qualidade óssea e da capacidade de cicatrização tecidual que consequentemente se podem ver alteradas.

No entanto, o risco de perda do implante por fratura óssea derivada da osteoporose parece ser uma consequência pouco incidente, uma vez que os ossos que compõem a cavidade oral não experimentam, a osteoporose, na mesma proporção que os ossos longos (Hadi *et al.*, 2011; von Wowerm, 2001).

Porém, contrariando o acima descrito há literatura que revela que se associada a outras doenças ou a fatores como a qualidade óssea ou rugosidade da superfície do implante, pode concorrer na ajuda à falha do mesmo (Hwang e Wang, 2007).

b) Diabetes *mellitus*

A diabetes *mellitus* é uma das doenças crónicas que afeta uma ampla percentagem de indivíduos e está relacionada com o défice intracelular de glicose (deficiência insulínica e consequente hiperglicemia). Ao longo da recente história implantológica os pacientes com diabetes *mellitus* viram-se desaconselhados de poderem usufruir de tratamento reabilitacional osteointegrativo com implantes endósseos devido à familiaridade da doença com complicações microvasculares, dificuldades na cicatrização e vulnerabilidade a infeções (Farzad *et al.*, 2002).

Hoje em dia sabe-se que pacientes diabéticos controlados podem receber tratamento implantológico sem comprometimento osteointegrativo. No entanto há que realçar que os resultados não são tão promissores em pacientes diabéticos não compensados, uma vez que a espessura óssea e o contacto deste com o implante é menor (Dowell *et al.*, 2007; Hadi *et al.*, 2011).

V. Conclusão

A constante e crescente investigação relativamente à temática do cancro oral tem sido bastante inspiradora quer do ponto de vista científico, clínico e humano, o que nos sugere uma preocupação na partilha do conhecimento, na obtenção de respostas, no cuidado do desenvolvimento de novos tratamentos e aprimoração de técnicas que sejam ostentadoras e de um maior benefício para o doente, com a menor exposição possível a eventuais contrariedades que possam surgir.

A descoberta, exploração e aplicação clínica do mecanismo de osteointegração proporciona aos pacientes que sofreram de cancro oral uma significativa oportunidade de elevar a qualidade de vida dos mesmos. Devido ao carácter delicado do fenómeno de osteointegração e aos contornos multifatoriais e desafiadores da terapia oncológica, a taxa de sobrevivência e o sucesso implantológico observados na reabilitação destes pacientes são uma demanda difícil, com exigências particulares, mas que abordada cuidadosamente e trabalhada no horizonte da multidisciplinaridade pode prever-se, reproduzir-se, e tornar-se consistente.

Desta forma, o processo osteointegrativo num paciente submetido a terapia antineoplásica vislumbra-se mais árduo que para um paciente que não tenha sido afetado por estas variantes. No entanto, atualmente a reabilitação implantológica em pacientes com cancro oral é uma opção de sucesso.

Apesar do reconhecimento, há ainda contratempos relacionados com os tratamentos oncológicos preventivos e terapêuticos que interferem com a reabilitação osteointegrativa implantológica oral.

A exposição radioterápica e as consequências para o mecanismo de osteointegração continuam a ser alvo de alguma especulação e sobre as quais ainda há discussão. No entanto foram vários os fatores apresentados como possíveis condicionadores do sucesso osteointegrativo. Assim conclui-se, com a razoabilidade necessária, que o risco de insucesso do implante é superior em pacientes irradiados, do que em pacientes não irradiados, uma vez que, o tecido ósseo exposto á radiação apresenta atraso na

remodelação e na neoformação de matriz óssea. Isto, deve-se à diminuição da atividade osteoblástica em detrimento do aumento da atividade osteoclástica.

A angiogénese também se vê comprometida, com os vasos sanguíneos a acusarem fibrose vascular e a restringirem o suprimento nutricional e o aporte de oxigénio ao osso, que além de contribuírem para o atraso regenerativo e cicatrizacional deste e dos tecidos adjacentes podem favorecer o aparecimento de osteorradionecrose. A crescer a estas complicações, surge a influência da dose radioterápica que devido à hipovascularização que causa, pode também atrapalhar o fenómeno de osteointegração.

O ponto-chave do mecanismo osteointegrativo está no osso, no seu metabolismo e capacidade regenerativa, onde a qualidade e a quantidade óssea, após a radioterapia é relevante para o sucesso clínico dos implantes.

Um maior ou menor sucesso osteointegrativo também parece estar relacionado com o local anatómico onde o implante é colocado e respetiva densidade óssea de suporte. Desta forma, o local que oferece uma melhor estabilidade primária é a mandíbula, apontada por muitos como indicadora de sucesso osteointegrativo, seguida da maxila e por último a região craniofacial.

Como forma de optar pela situação mais segura, a radioterapia deve realizar-se antes da colocação do implante e com intervalo de 6 a 24 meses, como tempo decorrido entre a última sessão radioterápica e a colocação do implante, para que toda a área se possa considerar substancialmente recuperada.

As repercussões quimioterápicas alcançam vasos sanguíneos, tecido ósseo, e causam imunossupressão do paciente com a possibilidade de poder sofrer de infeções posteriores a este tratamento. No entanto a hipovascularização causada e o défice inadequado de reestruturação óssea na interface osso-implante podem vir a comprometer, mas não incapacitam de forma absoluta o mecanismo osteointegrativo, querendo dizer com isto que há a possibilidade de se conseguir o sucesso implantológico em pacientes que passaram por esta terapia.

Conclui-se então, que a reabilitação com implantes em pacientes com cancro oral, sujeitos à radioterapia e à quimioterapia pode apresentar dificuldades e comprometimento osteointegrativo acrescidos, em relação a pacientes que não passam

por estas terapias, no entanto permanecem como uma opção viável e de sucesso na maioria dos casos.

A cirurgia de excisão tumoral e a de reconstrução e reabilitação oral, devem ser empreendidas com recurso à menor estigmatização local possível, como forma de favorecer a osteointegração e com a noção de que o aproveitamento (sempre que possível) de osso nativo apresenta os melhores resultados ao sucesso implantológico. Caso seja necessário recorrer ao uso de enxertos ósseos, os que obtêm uma expressão mais favorável são os enxertos vascularizados, com taxa de sobrevivência a períodos de hipoxia superior aos enxertos ósseos avasculares que conquistam piores resultados osteointegrativos. Para além disto, a inviabilização deste fenómeno é mais evidente quando o implante é sujeito a elevado grau de stress ou pelas exaustivas tentativas de estabilização e restaurações protéticas. As próteses com maior aplicação, nesta área, são as próteses removíveis implanto-suportadas e próteses fixas implanto-suportadas.

Em relação ao facto da experiência profissional do cirurgião afetar ou não, o insucesso osteointegrativo é de notar os poucos estudos que tencionam verificar a existência de uma conexão. Empiricamente, a repetição de um ato tende a melhorar a execução do mesmo com maior mestria, sensibilidade, desempenho e minimização de possíveis imprecisões, o que nos leva a supor que a maior oportunidade de sucesso, jaz no profissional mais experiente.

Desta forma é apropriado realçar que a falta de experiência cirúrgica quando relacionada com o número de implantes instalados, pode em certa medida, afetar o sucesso osteointegrativo, mas se a basearmos na especialidade não se obtêm um impacto significativo na falha do implante.

Os biomateriais empregues na implantologia devem obedecer ao propósito osteointegrativo, apresentando biocompatibilidade adequada e características que privilegiem a osteocondução e osteoindução, como a porosidade e aspereza da superfície do implante. A harmonização da dimensão biológica e implantar relativiza o possível stress mecânico e a micro-movimentação que muitas vezes são associadas ao infortúnio implantológico.

Relativamente ao facto da idade, não constituir, *per se*, um fator com risco de inviabilizar a osteointegração de implantes, quer em doentes saudáveis ou oncológicos,

é necessário ter em consideração que o avançar da mesma pode trazer consigo uma multiplicidade de condições que podem interagir entre si e levar a alterações biológicas, que eventualmente possam interferir com o sucesso implantológico.

No que à higiene oral concerne, a osteointegração e reabilitação oral podem ver-se comprometidas devido ao acúmulo de placa bacteriana e a inflamação nos tecidos circundantes do implante e possibilidade de reabsorção óssea.

Depreende-se, que em referência aos fatores relacionados com o paciente um dos que mais reuniu unanimidade no malefício osteointegrativo devido à possibilidade de interferir na cicatrização dos tecidos moles, no metabolismo ósseo e na inflamação peri-implantar e da mucosa epitelial, é o tabaco, manifestamente prejudicial a todo o processo.

As considerações finais gerais relativamente á temática das doenças sistémicas abordadas (osteoporose e diabetes *mellitus*), baseiam-se no facto de que, contrariamente ao que aconteceu no passado, atualmente a literatura não é indicativa de que não seja possível recorrer à reabilitação oral com implantes osteointegrados, desde que estas contrariedades sistémicas se encontrem controladas.

Ainda assim, é razoável salvaguardar que pacientes que sofreram terapia antineoplásica oral podem estar sujeitos a descompensações metabólicas, histológicas, anatomofisiológicas, imunitárias, psicológicas, entre outras e embora um fator isolado possa não constituir qualquer risco, há que ter em conta que, nestes casos, há uma combinação de vários aspetos independentes que podem impactar negativamente a osteointegração.

Relativamente aos fatores relacionados com o paciente nenhum se apresenta como contrariedade absoluta (à exceção da perpetuação do hábito tabágico durante os tratamentos), mas sim como contrariedades relativas suscetíveis de se tornarem contra-indicações necessitadas de apreciação por parte do profissional ao longo do processo terapêutico e de reabilitação oral.

A única dificuldade encontrada na elaboração desta revisão bibliográfica que se mostrou transversal à literatura científica revista entra em confronto com a fiabilidade implantológica e a sua taxa de sobrevivência osteointegrativa, que deveriam retratar

com a devida segurança e objetividade os aspetos relativos às limitações no que respeita à sua aplicação em pacientes oncológicos orais mas permanecem, muitas vezes, delineadas de forma incompleta e imprecisa, com leituras científicas discordantes, devido ao facto de por vezes, os dados das publicações revistas não refletirem exatamente como foram recolhidos ou como aplicaram os diferentes parâmetros de avaliação e que ao serem comparados podem suscitar confusão. Entre eles estão, registos superficiais, estudos retrospectivos com situações clínicas pouco controladas, pequenas amostras, ausência de dados, variabilidade no tempo de acompanhamento, parâmetros avaliadores iguais com definições diferentes entre os estudos, foram algumas das variáveis suscetíveis à ambiguidade, encontradas.

Em virtude da variada informação na área da osteointegração, implantologia e cancro oral, ainda é de notar a quantidade de perguntas que não têm uma resposta assertiva e que são suscetíveis de apresentarem variabilidade da mesma.

VI. Referências

Bologna-Molina, R. E., *et al.* (2013). World Journal of Stomatology Stomatological management of head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiotherapy. 2, pp. 71-78.

Buddula, A., *et al.* (2011). Survival of dental implants in native and grafted bone in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis. *Indian J Dent Res*, 22, pp. 644-648.

Buddula, A., *et al.* (2012). Survival of dental implants in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*, 14, pp. 716-722.

Buser, D., Sennerby, L. e De Bruyn, H. (2017). Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol 2000*, 73, pp. 7-21.

Carbiner, R., *et al.* (2012). Analysis of the compatibility of dental implant systems in fibula free flap reconstruction. *Head Neck Oncol*, 4, pp. 37.

Caribé-Gomes, F., *et al.* (2003). Dental management of the complications of radio and chemotherapy in oral cancer. *Med Oral*, 8, pp. 178-187.

Carneiro-Neto, J. N., *et al.* (2017). Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 22, pp. e15-e23.

Chang, P. C. e Giannobile, W. V. (2012). Functional assessment of dental implant osseointegration. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 32, pp. e147-153.

Chang, P. C., Lang, N. P. e Giannobile, W. V. (2010). Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants. *Clin Oral Implants Res*, 21, pp. 1-12.

Chaveli-López, B. (2014). Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent*, 6, pp. e81-90.

Chiapasco, M., *et al.* (2008). Long-term results of mandibular reconstruction with autogenous bone grafts and oral implants after tumor resection. *Clin Oral Implants Res*, 19, pp. 1074-1080.

Claudy, M. P., *et al.* (2015). Time interval after radiotherapy and dental implant failure: systematic review of observational studies and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*, 17, pp. 402-411.

Colella, G., *et al.* (2007). Oral implants in radiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 22, pp. 616-622.

Cosyn, J., *et al.* (2012). Factors associated with failure of surface-modified implants up to four years of function. *Clin Implant Dent Relat Res*, 14, pp. 347-358.

Cuesta-Gil, M., *et al.* (2009). Oral rehabilitation with osseointegrated implants in oncologic patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, pp. 2485-2496.

D'souza, S. e Addepalli, V. (2018). Preventive measures in oral cancer: An overview. *Biomed Pharmacother*, 107, pp. 72-80.

Dowell, S., Oates, T. W. e Robinson, M. (2007). Implant success in people with type 2 diabetes mellitus with varying glycemic control: a pilot study. *J Am Dent Assoc*, 138, pp. 355-361; quiz 397-358.

Dudley, J. (2015). Implants for the ageing population. *Aust Dent J*, 60 Suppl 1, pp. 28-43.

Epstein, J. B., *et al.* (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*, 62, pp. 400-422.

European Association for Osseointegration. History of Osseointegration. [Em Linha]. Disponível em <<https://www.eao.org/page/History>> [Consultado em 20 de Fevereiro de 2020].

Farzad, P., Andersson, L. e Nyberg, J. (2002). Dental implant treatment in diabetic patients. *Implant Dent*, 11, pp. 262-267.

Fini, M., *et al.* (2004). Osteoporosis and biomaterial osteointegration. *Biomed Pharmacother*, 58, pp. 487-493.

Franz, M. G., Steed, D. L. e Robson, M. C. (2007). Optimizing healing of the acute wound by minimizing complications. *Curr Probl Surg*, 44, pp. 691-763.

Glastonbury, C. M., Parker, E. E. e Hoang, J. K. (2010). The postradiation neck: evaluating response to treatment and recognizing complications. *AJR Am J Roentgenol*, 195, pp. W164-171.

Granström, G. (2003). Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. *Periodontol 2000*, 33, pp. 145-162.

Granström, G. (2005). Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. *J Oral Maxillofac Surg*, 63, pp. 579-585.

Guglielmotti, M. B., Olmedo, D. G. e Cabrini, R. L. (2019). Research on implants and osseointegration. *Periodontol 2000*, 79, pp. 178-189.

Guo, S. e Dipietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *J Dent Res*, 89, pp. 219-229.

Hadi, S. A., *et al.* (2011). Biological factors responsible for failure of osseointegration in oral implants. *Biology and Medicine*, 3, pp. 164-170.

Hinode, D., *et al.* (2006). Influence of smoking on osseointegrated implant failure: a meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*, 17, pp. 473-478.

Hu, W. W., *et al.* (2010). Bone regeneration in defects compromised by radiotherapy. *J Dent Res*, 89, pp. 77-81.

Hwang, D. e Wang, H. L. (2007). Medical contraindications to implant therapy: Part II: Relative contraindications. *Implant Dent*, 16, pp. 13-23.

Ihde, S., *et al.* (2009). Effects of radiation therapy on craniofacial and dental implants: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 107, pp. 56-65.

Javed, F., *et al.* (2010). Implant survival rate after oral cancer therapy: a review. *Oral Oncol*, 46, pp. 854-859.

Jawad, H., Hodson, N. A. e Nixon, P. J. (2015). A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 1. *Br Dent J*, 218, pp. 65-68.

Jham, B. C. e Da Silva Freire, A. R. (2006). Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol*, 72, pp. 704-708.

Jokstad, A. (2011). Can dental implants osseointegrate in oral cancer patients? *Evid Based Dent*, 12, pp. 82-83.

Jones, R. B. (2000). Tobacco or oral health: past progress, impending challenge. *J Am Dent Assoc*, 131, pp. 1130-1136.

Kaidar-Person, O., Gil, Z. e Billan, S. (2018). Precision medicine in head and neck cancer. *Drug Resist Updat*, 40, pp. 13-16.

Kawashita, Y., *et al.* (2020). Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. *Jpn Dent Sci Rev*, 56, pp. 62-67.

Keefe, D. M., *et al.* (2007). Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*, 109, pp. 820-831.

Klein, M. O., *et al.* (2009). Functional rehabilitation of mandibular continuity defects using autologous bone and dental implants - prognostic value of bone origin, radiation therapy and implant dimensions. *Eur Surg Res*, 43, pp. 269-275.

Kohavi, D., *et al.* (2004). Retrospective clinical review of dental implants placed in a university training program. *J Oral Implantol*, 30, pp. 23-29.

Kovács, A. F. (2001). Influence of chemotherapy on endosteal implant survival and success in oral cancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 30, pp. 144-147.

Kumar, M., *et al.* (2016). Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther*, 12, pp. 458-463.

Landes, C. A. e Kovács, A. F. (2006). Comparison of early telescope loading of non-submerged ITI implants in irradiated and non-irradiated oral cancer patients. *Clin Oral Implants Res*, 17, pp. 367-374.

Lerman, M. A., *et al.* (2013). Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral Oncol*, 49, pp. 977-983.

Levin, L. e Schwartz-Arad, D. (2005). The effect of cigarette smoking on dental implants and related surgery. *Implant Dent*, 14, pp. 357-361.

Linsen, S. S., Martini, M. e Stark, H. (2012). Long-term results of endosteal implants following radical oral cancer surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Clin Implant Dent Relat Res*, 14, pp. 250-258.

López-Castaño, F., *et al.* (2005). Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 10, pp. 412-421.

López-Galindo, M. P., *et al.* (2006). Clinical evaluation of dental and periodontal status in a group of oncological patients before chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11, pp. E17-21.

Mancha De La Plata, M., *et al.* (2012). Osseointegrated implant rehabilitation of irradiated oral cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 70, pp. 1052-1063.

Mavrogenis, A. F., *et al.* (2009). Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 9, pp. 61-71.

Melo, M. D., McGann, G. e Obeid, G. (2007). Survey of implant training in oral and maxillofacial surgery residency programs in the United States. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, pp. 2554-2558.

Mombelli, A. e Cionca, N. (2006). Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implants Res*, 17 Suppl 2, pp. 97-103.

Montero, P. H. e Patel, S. G. (2015). Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am*, 24, pp. 491-508.

Mupparapu, M. e Shanti, R. M. (2018). Evaluation and Staging of Oral Cancer. *Dent Clin North Am*, 62, pp. 47-58.

Newbold, K. e Harrington, K. (2010). Overview of complications of radiotherapy (radiation therapy). In: Epstein, J. (Ed.). *Oral Complications of Cancer and Its Management*. United States, Oxford University Press, pp. 89-96.

Nooh, N. (2013). Dental implant survival in irradiated oral cancer patients: a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 28, pp. 1233-1242.

Oral Cancer Foundation. Oral Cancer Facts. [Em Linha]. Disponível em <<https://oralcancerfoundation.org/facts/>> [Consultado em 9 de Agosto de 2020].

Petrovic, I., et al. (2018). Oral rehabilitation of the cancer patient: A formidable challenge. 117, pp. 1729-1735.

Pompa, G., et al. (2015). Survival of dental implants in patients with oral cancer treated by surgery and radiotherapy: a retrospective study. *BMC Oral Health*, 15, pp. 5.

Rahnama, M., et al. (2015). Analysis of the influence of parenteral cancer chemotherapy on the health condition of oral mucosa. *Contemp Oncol (Pozn)*, 19, pp. 77-82.

Reuther, T., et al. (2003). Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 32, pp. 289-295.

Sakka, S., Baroudi, K. e Nassani, M. Z. (2012). Factors associated with early and late failure of dental implants. *J Investig Clin Dent*, 3, pp. 258-261.

Santos, L. L. e Teixeira, L. M. (2011). *Oncologia oral*, Lidel.

Schiegnitz, E., *et al.* (2014). Oral rehabilitation with dental implants in irradiated patients: a meta-analysis on implant survival. *Clin Oral Investig*, 18, pp. 687-698.

Scully, C. e Bagan, J. (2009). Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol*, 45, pp. 301-308.

Scutti, J. A. B., *et al.* (2016). Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC): desvendando os mistérios do microambiente tumoral. *Revista da Associação Paulista de Cirurgios Dentistas*, 70, pp. 156-163.

Sham, A. S., *et al.* (2003). The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong Med J*, 9, pp. 271-277.

Strietzel, F. P., *et al.* (2007). Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 34, pp. 523-544.

Tanaka, T. I., *et al.* (2013). Updated clinical considerations for dental implant therapy in irradiated head and neck cancer patients. *J Prosthodont*, 22, pp. 432-438.

Tolentino Ede, S., *et al.* (2011). Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *J Appl Oral Sci*, 19, pp. 448-454.

Toscano, N., *et al.* (2009). JIACD Continuing Education Oral Implications of Cancer Chemotherapy. *Ridge Reconstruction for Implant Placement*, 1, pp. 51-69.

Trindade, R., Albrektsson, T. e Wennerberg, A. (2015). Current concepts for the biological basis of dental implants: foreign body equilibrium and osseointegration dynamics. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 27, pp. 175-183.

Visch, L. L., *et al.* (2002). A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients. *J Dent Res*, 81, pp. 856-859.

Von Wilmowsky, C., *et al.* (2014). Implants in bone: part I. A current overview about tissue response, surface modifications and future perspectives. *Oral Maxillofac Surg*, 18, pp. 243-257.

Von Wowern, N. (2001). General and oral aspects of osteoporosis: a review. *Clin Oral Investig*, 5, pp. 71-82.

Vu, D. D. e Schmidt, B. L. (2008). Quality of life evaluation for patients receiving vascularized versus nonvascularized bone graft reconstruction of segmental mandibular defects. *J Oral Maxillofac Surg*, 66, pp. 1856-1863.

Warnakulasuriya, S. (2009). Causes of oral cancer-an appraisal of controversies. *Br Dent J*, 207, pp. 471-475.

Wong, T. e Wiesenfeld, D. (2018). Oral Cancer. *Aust Dent J*, 63 Suppl 1, pp. S91-s99.

World Health Organization. Oral cancer. [Em Linha]. Disponível em <<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/oral-cancer/en/>> [Consultado em 3 de Dezembro de 2019].

Yokota, T., *et al.* (2016). Multicenter phase II study of an oral care program for patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy. *Support Care Cancer*, 24, pp. 3029-3036.

Zoghbi, S. A., *et al.* (2011). Surgical experience influences 2-stage implant osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg*, 69, pp. 2771-2776.