

## CAPÍTULO 13

# ASSOCIAÇÃO DE QUIMIOTERÁPICOS FLUOROURACIL E CISPLATINA COM DOENÇA PERIODONTAL



<https://doi.org/10.22533/at.ed.6231125260213>

*Data de aceite: 16/05/2025*

**Amanda Bandeira**

A Academia Americana de Periodontia (AAP) classificou em 2018 a Doença Periodontal como uma doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental (1). A patogênese da doença periodontal pode ser influenciada tanto por fatores etiológicos locais como sistêmicos, em que há utilização de drogas que interagem com a resposta imune do hospedeiro e alteraram sua progressão (2-4). Entre alguns fármacos tem-se os quimioterápicos. Estudos clínicos demonstraram que a quimioterapia provocou aumento do índice gengival (5, 6), alterações na resposta inflamatória gengival, aumento na profundidade de sondagem (6) e aumento dos índices de placa e sangramento (6).

Ogawa et al., 2013 constataram que a periodontite ocorreu com maior frequência em pacientes que receberam tratamento quimioterápico (7). Além disso, estudos

concluíram que o tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes submetidos a quimioterapia para tratamento de câncer é capaz de promover melhorias na condição periodontal (8, 9), porém com resultados menos favoráveis comparados aos pacientes com periodontite sem câncer (9).

Dentre os diversos quimioterápicos empregados no tratamento de câncer, o Fluorouracil (5- FU) e a Cisplatina (CIS) são drogas amplamente utilizadas durante a quimioterapia (10, 11, 12), sendo que a CIS também pode ser utilizada durante a radioterapia em razão do seu potencial radiossensibilizador (13). A CIS é um composto com ampla atividade antineoplásica, sendo utilizada no tratamento de vários tipos de cânceres, dentre os quais os de testículo, pulmão, ovário, esôfago, cabeça e pescoço, mama e o carcinoma de bexiga (14, 15, 16). A molécula de cisplatina possui um átomo central de platina rodeado por dois átomos de cloro e dois grupos amônia e torna-se ativa pela reação de moléculas de água com os íons cloreto, reagindo, assim, com biomoléculas como DNA, RNA, proteínas e membranas fosfolipídicas (14, 17).

Sabe-se que a atividade antitumoral da cisplatina é resultado da sua interação com o DNA. Esta molécula ao entrar na célula, sofre reações que deixam a platina disponível para se ligar a bases do DNA e formar vários tipos de aductos que podem dar origem a ligações cruzadas intra e intercadeia (14, 18, 19). As alterações mais frequentemente observadas no DNA são os aductos entre guaninas adjacentes, que representam cerca de 65% de todas as lesões; 25% são representadas por aductos entre guanina e adenina e o restante é formado por ligações cruzadas intercadeias (19, 20, 21). Os aductos cisplatina-DNA podem inibir processos celulares fundamentais que incluem replicação, transcrição, tradução e reparo de DNA (17, 18).

Com relação ao 5-FU, este é um antimetabólito do tipo análogo da pirimidina, com amplo espectro de ação contra tumores sólidos de cabeça e pescoço, trato gastrointestinal, ovário, fígado, cérebro e mama (22). Após sua entrada na célula, o 5-FU interfere com o metabolismo dos nucleosídeos e é incorporado a todas as classes de RNA por meio da RNA-polimerase. Adicionalmente, o fluorouracil forma o monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP), que incorporado a timidilato sintase leva a inibição desta enzima impedindo a síntese de timidilato, que é um precursor necessário do DNA. A ação do 5-FU sobre o DNA e o RNA promove a toxicidade e morte celular (NOORDHUIS et al., 2004; 22 ; WISNIEWSKA-JAROSINSKA et al.; 2011).

Os quimioterápicos antineoplásicos atuam no metabolismo das células que possuem rápido crescimento e proliferação, como as células cancerígenas, induzindo sua apoptose (22, 23). A falta de especificidade na sua biodistribuição sistêmica faz com que estas drogas atinjam tanto as células alvo como as células saudáveis que possuem alto índice mitótico (22). Desta forma, a cavidade oral é alvo frequente dos efeitos tóxicos dos agentes antineoplásicos por apresentar tecidos com rápida divisão celular, comparável aos tumores malignos. (24, 25, 26).

No periodonto, o epitélio juncional é responsável pela adesão dentogengival e tem um papel fundamental na defesa dos tecidos periodontais (27). Por ser um tecido com rápida proliferação ele pode ter sua renovação comprometida pela ação dos quimioterápicos, o que pode favorecer a penetração e contaminação dos tecidos mais profundos, incluindo os que compõem o periodonto de inserção. Por outro lado, o 5-FU pode bloquear a proliferação de osteoblastos e induzir sua apoptose em placas de crescimento ósseo (28). Além desta ação, o 5-FU pode afetar o sistema RANK- RANKL-OPG, um dos sistemas reguladores do metabolismo ósseo, resultando no aumento das células clásticas TRAP-positivas (29, 30). Com relação a CIS, esta promove um efeito negativo sobre a resposta tecidual frente a inflamação em defeitos ósseos (STINE et al., 2014). Desta forma, estas alterações podem favorecer o desenvolvimento da doença periodontal (DP).

Dentre os poucos estudos experimentais realizados, Garcia e colaboradores (2015) e Theodoro e colaboradores (2016) avaliaram que o tratamento sistêmico com quimioterápico 5-FU em animais portadores de PE resultou em maior destruição do osso

alveolar na região de furca, maior infiltrado inflamatório e maior padrão de imunomarcação para RANKL (30, 31), demonstrando que o 5-FU é capaz de agravar o desenvolvimento da PE. Além disso, foi demonstrado que o tratamento mecânico convencional de raspagem e alisamento radicular (RAR) não foi capaz de estabelecer adequado processo de reparo no periodonto comparado aos animais que não receberam aplicação sistêmica de 5-FU (30), porém o uso de terapia coadjuvante à RAR como múltiplas sessões Terapia com Laser de Baixa Intensidade (TLBI) obteve uma melhor resposta ao tratamento da PE em ratos submetidos ao tratamento com 5-FU (31, 32). Entretanto, além de maiores esclarecimentos com relação a influência do 5-FU na patogênese da DP, que irá colaborar com a fundamentação das terapias coadjuvantes adequadas às condições estabelecidas pelo quimioterápico, também existe a necessidade da avaliação da influência de outras drogas quimioterápicas sobre a patogênese da DP, dentre as quais a CIS que é amplamente utilizado no tratamento de cânceres. Desta forma, é de suma importância o entendimento da influência dos quimioterápicos sobre a patogênese da DP para que se possa entender seu potencial modificador na etiologia do desenvolvimento da DP.

A quantidade de estudos avaliando as condições da saúde periodontal nos pacientes oncológicos diagnosticados antes da oncoterapia é atualmente limitada. Tendo em vista o aumento na prevalência do câncer pelo envelhecimento da população, a enfermidade periodontal constitui-se como um fator de risco que pode afetar a qualidade de vida dos pacientes antes, durante e após o tratamento oncológico, sendo necessário investigar sua ocorrência e seu padrão de acometimento nestes pacientes, para que se possa estimar a demanda e desenvolver estratégias de intervenção dirigidas ao seu controle (33).

Uma avaliação, adequada manutenção e tratamento do estado da saúde periodontal, previamente ao tratamento quimioterápico, fazem parte dos procedimentos que podem ajudar a evitar infecções, necroses e dores subsequentes (33). Neste caso, uma íntima cooperação entre o periodontista e o oncologista é essencial para que o paciente receba os benefícios do tratamento oncológico sem sofrer com as sérias complicações e o desconforto das sequelas (34).

## REFERÊNCIAS:

1. TONETTI MS, GREENWELL H, KORNMAN KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.*;45(Suppl 20):S149-61. 2018.
2. NASSAR, P.O.; NASSAR, C.A.; GUIMARÃES, M.R.; AQUINO, S.G.; ANDIA, D.C.; MUSCARA, M.N.; SPOLIDORIO, D.M.; ROSSA, C.JR.; SPOLIDORIO, L.C. Simvastatin therapy in cyclosporine A-induced alveolar bone loss in rats. *Journal of Periodontal Research* v. 44, p. 479-488, 2009.
3. FERNANDES, L.A.; de ALMEIDA, J.M.; THEODORO, L.H.; BOSCO, A.F.; NAGATA, M.J.; MARTINS, T. M.; OKAMOTO, T.; GARCIA, V.G. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats. *J Clin Periodontol* v.36, n.3, p. 219-228, 2009.

4. ALANI, A.; SEYMOUR, R. Systemic medication and the inflammatory cascade. *Periodontol* 2000, p. 198–210, 2014.
5. JENSEN, S. B.; MOURIDSEN, H.T.; BERGMANN, O. J.; REIBEL, J.; BRÜNNER, N.; NAUNTOFTE, B. Oral mucosal lesions, microbial changes, and taste disturbances induced by adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral radiology, and Endodontics* v. 106, p. 217-26, 2008.
6. DJURIC, M.; CAKIC, S.; HADZI-MIHAILOVIC, M.; PETROVIC, D.; JANKOVIC, L. Oral status in patients receiving 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology* v. 15, p. 475- 479, 2010.
7. OGAWA, K.; UENO, T.; KATO, K.; NISHITANI, H.; AKIYOSHI, K.; IWASA, S.; NAKAJIMA, T.E.; HAMAGUCHI, T.; YAMADA, Y.; HOSOKAWA, A.; SUGIYAMA, T.; SHIMADA, Y. A retrospective analysis of periodontitis during bevacizumab treatment in metastatic colorectal cancer patients. *Int J Clin Onc* v. 18, p. 1020-4, 2013.
8. VOZZA, I.; CALDARAZZO, V.; POLIMENI, A.; OTTOLENGHI, L. Periodontal disease and cancer patients undergoing chemotherapy. *Int Dent J.*, v. 65, p. 45-48, 2015.
9. VARGAS-VILLAFUERTE, K.R.; DANTAS, F.T.; MESSORA, M.R.; et al. Preliminary Results of Non-Surgical Periodontal Treatment in Patients With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy. *J Periodontol.*, v. 87, p. 1268-1277, 2016.
10. TAYLOR, S.G. 4TH; MURTHY, A.K.; VANNETZEL, J.M.; COLIN, P.; DRAY, M.; CALDARELLI, D.D.; SHOTT, S.; VOKES, E.; SHOWEL, J.L.; HUTCHINSON, J.C.; et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* v. 12, p. 385-395, 1994.
11. LORCH, J.H.; GOLOUBEVA, O.; HADDAD, R.I.; CULLEN, K.; SARLIS, N.; TISHLER, R.; TAN, M.; FASCIANO, J.; SAMMARTINO, D.E.; POSNER, M.R; TAX 324 Study Group. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* v. 12, p. 153-9, 2011.
12. VERMORKEN, J.B.; PEYRADE, F.; KRAUSS, J.; MESÍA, R.; REMENAR, E.; GAULER, T.C.; et al. Cisplatin, 5-fluorouracil, and cetuximab (PFE) with or without cilengitide in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the randomized phase I/II ADVANTAGE trial (phase II part). *Ann Oncol.* v. 25, p. 682-688, 2014.
13. DEWIT, L. Combined treatment of radiation and cisdiamminedichloroplatinum (II): a review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* v. 13, p. 403–426, 1987.
14. WANG, D.; LIPPARD, S.J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov.* v. 4, p. 307-20, 2005.
15. PANG, S.K.; YU, C.W.; AU-YEUNG, S.C.F.; HO, Y.P. DNA damage induced by novel demethylcantharidin-integrated platinum anticancer complexes. *Biochem Biophys Res Commun.* v. 363, p. 235–240, 2007.
16. ZHANG, J.; LIU, L.; GONG, Y.; ZHENG, X.; YANG, M.; CUI, J.; SHEN, S. Synthesis, characterization and antitumor activity of new type binuclear platinum(II) complexes. *Eur J Med Chem.*v. 44, p. 2322-2327, 2009.

17. CHO, J.M.; MANANDHAR, S.; LEE, H.R.; PARK, H.M.; KWAK, M.K. Role of the Nrf2-antioxidant system in cytotoxicity mediated by anticancer cisplatin: Implication to cancer cell resistance. *Cancer Lett.* v. 260, p. 96–108, 2008.
18. WOZNIAK, K.; CZECHOWSKA, A.; BLASIAK, J. Cisplatin-evoked DNA fragmentation in normal and cancer cells and its modulation by free radical scavengers and the tyrosine kinase inhibitor ST1571. *Chem Biol Interact.* v. 147, p. 309–318, 2004.
19. RABIK, C.A.; DOLAN, M.E. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev.* v. 33, p. 9–23, 2007.
20. KARTALOU, M.; ESSIGMANN, J.M. Mechanisms of resistance to cisplatin. *Mutat Res.* v. 478, p. 23–43, 2001.21. KÖBERLE, B.; TOMICIC, M.T.; USANOVA, S.; KAINA, B. Cisplatin resistance: Preclinical findings and clinical implications. *Biochim Biophys Acta.* In press, 2010.
22. ARIAS, J.L. Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery system. *Molecules* v. 13, p. 2340-2369, 2008.
23. GUCHELAAR, H.J.; VERMES, I.; KOOPMANS, R.P.; REUTELINGSPERGER, C.P.; HAANEN, C. Apoptosis- and necrosis-inducing potential of cladribine, cytarabine, cisplatin, and 5-fluorouracil in vitro: a quantitative pharmacodynamic model. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* v. 42, p. 77-83, 1998.
24. GUGGENHEIMER, J.; VERBIN, R.S.; APPEL, B.N.; SCHMUTZ, J. Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* v. 44, p. 58-63, 1977.
25. McGUIRE, D.B. Mucosal tissue injury in cancer therapy. More than mucositis and mouthwash. *Cancer Pract.* v. 10, p. 179-91, 2002.
26. NAIDU, M.U.; RAMANA, G.V.; RANI, P.U.; MOHAN, I.K.; SUMAN, A.; ROY, P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* v. 6, p. 423-431, 2004.
27. TSUKAMOTO, Y.; USUI, M.; YAMAMOTO, G.; TAKAGI, Y.; TACHIKAWA, T.; YAMAMOTO, M.; NAKAMURA, M. Role of the junctional epithelium in periodontal innate defense and homeostasis. *Journal of Periodontal Research* v. 47, p. 750-757, 2012.
28. XIAN, C.J.; COOL, J.C.; PYRAGIUS, T.; FOSTER, B.K. Damage and recovery of the bone growth mechanism in young rats following 5-fluorouracil acute chemotherapy. *Journal of Cellular Biochemistry* v. 99, p. 1688-1704, 2006.
29. RAGHU NADHANAN, R.; ABIMOSLEH, S.M.; SU, Y.W.; SCHERER, M.A.; HOWARTH, G.S.; XIAN, C.J. Dietary emu oil supplementation suppresses 5fluorouracil chemotherapy-induced inflammation, osteoclast formation, and bone loss. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* v. 302, p. 1440-1449, 2012.
30. GARCIA, V.G.; NOVAES, V.C.; DE ALMEIDA, J.M.; LONGO, M.; ERVOLINO, E.; BOMFIM, S.R.; THEODORO, L.H. Evaluation of the progression and treatment of experimental periodontitis in rats subjected to chemotherapy with 5-fluorouracil. *Support Care Cancer.* v. 23, p. 2007-2017, 2015.

31. THEODORO, L.H.; LONGO, M.; ERVOLINO, E.; DUQUE, C.; FERRO-ALVES, M.L.; ASSEM, N.Z.; LOUZADA, L.M.; GARCIA, V.G. Effect of low-level laser therapy as an adjuvant in the treatment of periodontitis induced in rats subjected to 5-fluorouracil chemotherapy. *J Periodontal Res.* V. 51, p. 669-680, 2016.32. THEODORO, L.H.; LONGO, M.; NOVAES, V.C.N.; et al. Low-level laser and antimicrobial photodynamic therapy on experimental periodontitis in rats submitted to chemotherapy by 5-fluorouracil. *Support Care Cancer*, 2017. doi: 10.1007/s00520-017- 3738-0. [Epub ahead of print]

33. Oliveira, L. R., Macedo, L. D., Ferrari, T., Mamede, R. C. M., Chufi, E. S.-., & Zucoloto, S. Ocorrência, extensão e gravidade da doença periodontal em pacientes que serão submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia. *Arquivos Em Odontologia*, 44(1), 2016.

34. Souza EW, Barbosa JRA. Procedimentos odontológicos em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço. *Odontol Mod.* 1991; 18:23-5.