FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Noélia Aparecida Ferraz de Abreu

AÇÃO DOS BIFOSFONATOS NA OSSEOINTEGRAÇÃO EM IMPLANTODONTIA

SÃO PAULO

2021

Noélia Aparecida Ferraz de Abreu

AÇÃO DOS BIFOSFONATOS NA OSSEOINTEGRAÇÃO EM IMPLANTODONTIA

Monografia apresentada ao Curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para a conclusão do Curso de Especialização em Implantodontia.
Orientador: Prof. Dário Paterno Júnior.

SÃO PAULO
2021

FACULDADE SETE LAGOAS- FACSETE

Monografia intitulada “**Ação dos bifosfonatos na osseointegração em Implantodontia**” de autoria da aluna **Noélia Aparecida Ferraz de Abreu**,aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

_____

Orientador Prof.

_____

Examinador (a) Prof.

_____

Examinador (a) Prof.

SÃO PAULO

2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho com muito carinho ao meu esposo, Dr. Pompeu Antelmi Júnior e as minhas queridas filhas , Lara e Júlia de Abreu Antelmi.

AGRADECIMENTOS

De imediato a Deus, por ter me proporcionado condições e saúde para realizar o meu sonho.

A minha família por toda dedicação e paciência contribuindo diretamente para que eu pudesse concluir o curso que tanto almejei.

Em especial ao meu orientador Prof. Dário Paterno e aos demais professores do Curso de Especialização em Implantodontia que sempre estiveram dispostos a ajudar e contribuir para um melhor aprendizado.

A NEO(Núcleo de Estudos Odontológicos) por ter me dado a chance e todas as ferramentas que me permitiram chegar ao final desse ciclo de maneira satisfatória.

RESUMO

Esta revisão de literatura teve como objetivo principal apresentar evidências científicas e diretrizes disponíveis sobre os bifosfonatos e os possíveis efeitos deletérios na Implantodontia. Foi realizada uma busca em bases de dados eletrônicos nacionais e internacionais no período de 2011 a 2020. A reabilitação da função oral com implantes dentários é clinicamente eficaz e altamente previsível. Tanto a quantidade quanto a qualidade do osso no local do implante afetam o sucesso do procedimento. Os bisfosfonatos têm sido utilizados como agentes antirreabsortivos no tratamento de pacientes com osteoporose ou neoplasia metastática óssea, cada um dos quais caracterizado por perda óssea devido ao aumento da reabsorção. Como a osseointegração depende fortemente da renovação óssea e do comportamento dos osteoblastos e osteoclastos, segue-se que a ação do bifosfonato nesse processo pode ter um efeito na fase inicial impedindo, assim, a osseointegração, ou mesmo na etapa posterior retardando a cicatrização, podendo ocorrer perda de integração. Devido à falta de ensaios clínicos randomizados que abordem esse tema, são necessários estudos com acompanhamento em longo para elucidar as questões remanescentes. É aconselhável planejar cuidadosamente a cirurgia de reabilitação com implantes dentários em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos devido ao risco de desenvolver osteonecrose, bem como ocorrer a falha ou perda do implante.

Palavras-chaves: difosfonatos; osseointegração; implantação dentária.

ABSTRACT

This literature review had as main objective to present scientific evidence and available guidelines on bisphosphonates and the possible deleterious effects on Implantology. A search was carried out in national and international electronic databases in the period from 2011 to 2020. The rehabilitation of oral function with dental implants is clinically effective and highly predictable. Both the quantity and the quality of the bone at the implant site affect the success of the procedure. Bisphosphonates have been used as antiresorptive agents in the treatment of patients with osteoporosis or metastatic bone neoplasia, each of which is characterized by bone loss due to increased resorption. As osseointegration strongly depends on bone renewal and the behavior of osteoblasts and osteoclasts, it follows that the action of bisphosphonate in this process can have an effect in the initial phase, thus preventing osseointegration, or even in the later step, delaying healing. loss of integration occurs. Due to the lack of randomized clinical trials that address this topic, studies with long-term follow-up are needed to elucidate the remaining questions. It is advisable to carefully plan rehabilitation surgery with dental implants in patients undergoing bisphosphonate therapy due to the risk of developing osteonecrosis, as well as failure or loss of the implant.

Key Words: diphosphonates; osseointegration; dental implantation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	*American Dental Association*
BFs	Bifosfonatos
CPEs	Células Progenitoras Endoteliais
CTMs	Células-Tronco Mesenquimais
DMO	Densidade Mineral Óssea
FPS	Farnesil Pirofosfato Sintase
FRP	Fibrina Rica em Plaquetas
GPF	Geranil Pirofosfato
MC	Meio Condicionado
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
OMBF	Osteonecrose Mandibular relacionada ao Bifosfonato
PDGF-BB	*Platelet-Derived Growth Factor*-BB
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
QEI	Quociente de Estabilidade do Implante
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*

LISTA DE SÍMBOLOS

h	hora
mg	miligrama
mg/mL	miligrama por mililitro
mm	milímetro
n	número
pg/mg	picograma por miligrama
µg/L	micrograma por litro
=	igual
±	mais ou menos
≥	maior ou igual
%	porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10

2 REVISÃO DE LITERATURA 12

3 DISCUSSÃO 22

4 CONCLUSÃO 26

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 27

1 INTRODUÇÃO

O tecido ósseo apresenta uma matriz orgânica intercelular mineralizada, células e líquido intersticial, sendo que a matriz mineralizada está em constante remodelação, possibilitando a regeneração tecidual. Isto é possível em virtude da atividade integrada dos osteoblastos na produção de tecido neoformado, e dos osteoclastos para destruição do tecido, ambos os eventos essenciais ao transcorrer do processo de crescimento ósseo normal, ou posteriormente a uma lesão (ROBLING; CASTILLO; TURNER, 2006).

A remodelação óssea é um processo metabólico dinâmico que inclui a interação de diversos eventos biológicos que determinarão a restauração da integridade do tecido ósseo. A destruição ou reabsorção óssea pré-existente pelos osteoclastos maduros é seguida pela formação de osso novo pelos osteoblastos, que são derivados de células-tronco mesenquimais pleiotrópicas na medula óssea. No entanto, existem condições clínicas complexas em que a regeneração óssea é necessária em grande quantidade como na reconstrução esquelética de extensos defeitos ósseos causados por trauma, infecção, ressecção tumoral e anomalias esqueléticas, ou casos em que o processo regenerativo é comprometido incluindo avasculares, necrose, não união atrófica e osteoporose (DIMITRIOU *et al*., 2011).

A regulação da regeneração óssea é complexa e envolve uma série de hormônios sistêmicos e fatores de transcrição que regulam a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos e osteoclastos. Além disso, a comunicação celular indireta entre grupos de células ósseas é fisiologicamente fundamental para o crescimento e remodelação óssea (MARTIN; SIMS, 2005).

Durante o processo de reparo ósseo podem ocorrer alterações que irão culminar na deficiência da regeneração óssea. Em decorrência disso, avanços biofísicos e bioquímicos têm sido estudados na tentativa de minimizar o tempo de consolidação óssea e reduzir possíveis complicações advindas do processo anormal de formação óssea (SENA *et al*., 2005).

As propriedades farmacológicas clássicas dos bifosfonatos (BFs) estão relacionadas a matriz óssea e aos efeitos inibitórios sobre os osteoclastos. As afinidades de ligação mineral diferem entre os BFs usados clinicamente e podem influenciar na distribuição óssea, potência biológica e duração da ação. Os efeitos

antirreabsortivos dos bifosfonatos contendo nitrogênio incluindo alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato parecem resultar da inibição da farnesil pirofosfato sintase (FPF) em osteoclastos. Esta enzima chave na via do mevalonato gera lipídios isoprenóides utilizados na modificação pós-traducional de pequenas proteínas de ligação ao geranil pirofosfato (GPF) que são essenciais para a função dos osteoclastos (RUSSELL *et al*., 2008).

Os bifosfonatos compartilham propriedades comuns como uma classe de drogas, no entanto, existem diferenças químicas, bioquímicas e farmacológicas entre eles. Cada fármaco possui características próprias as quais podem explicar as potenciais diferenças clínicas em termos de velocidade e duração da ação, e os efeitos nos processos de reabsorção e remodelação óssea. Os BFs são indicados no tratamento da osteoporose, osteopenia, hipercalcemia maligna, pacientes oncológicos, mieloma múltiplo, crianças com osteogênese imperfeita e osteoporose juvenil ideopática ou induzida por esteroides, e na redução da perda óssea associada à doença periodontal (GREENBERG, 2004).

Apesar de todos os benefícios da terapia com bifosfonatos, essas drogas vêm sendo associadas a uma debilitante complicação que afeta a mandíbula denominada osteonecrose (MARTINS *et al.*, 2009). Neste contexto, surgiram questões sobre a eficácia da reabilitação com implantes dentários em pacientes que utilizam BFs no tratamento de doenças ósseas.

O objetivo principal deste estudo é apresentar evidências científicas e diretrizes disponíveis sobre os bifosfonatos e os possíveis efeitos deletérios na Implantodontia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

ZAHID, WANG e COHEN (2011) investigaram se pacientes que tomam BF apresentam maior risco de falha do implante. Foram selecionados registros de 362 pacientes (135 do gênero masculino e 227 do feminino) com idade média de 56 anos, atendidos na Universidade de Buffalo entre 1997 e 2008. As informações demográficas coletadas incluíram idade, gênero e tabagismo, além de condições sistêmicas e uso de medicamentos. As características do implante analisadas foram: sistema, data de colocação e das radiografias de acompanhamento, complicações cirúrgicas e falha do implante. Vinte e seis pacientes que faziam tratamento com BF receberam um total de 51 implantes. Três implantes falharam, resultando em taxa de sucesso de 94,11%.

MEMON, WELTMAN e KATANCIK (2012) compararam a taxa geral de sucesso e as alterações ósseas de implantes dentários em pacientes que tomaram BFs orais no momento da colocação do implante. A amostra constou de 200 pacientes do gênero feminino distribuídas, igualmente, em dois grupos: G1 (153 implantes), terapia com BFs orais, e G2 (132 implantes), controle. Imagens radiográficas de 73 pacientes de ambos os grupos foram tiradas no momento da colocação do implante e na cirurgia de dois estágios, para avaliar e comparar as alterações na crista óssea ao redor dos implantes. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação as taxas de sucesso dos implantes na cirurgia de dois estágios (G1, 93,5%, e G2, 95,5%). A alteração na altura da crista óssea foi significativa desde o momento da colocação do implante até a cirurgia de dois estágios em G1 e G2, entretanto, essa diferença não foi significativa entre os grupos (G1, 0,66 ± 0,70 mm; G2, 0,80 ± 0,65 mm). Essas conclusões devem ser avaliadas no contexto das limitações do desenho do estudo retrospectivo e devem ser confirmadas em estudos em longo prazo e rigorosamente planejados.

HOLZINGER *et al*. (2014) analisaram o intervalo para o desenvolvimento de OMBF em pacientes tratados com bifosfonato que receberam implantes dentários. Foram incluídos nesta metanálise, estudos publicados no período de 1978 a 2012. Após análise, foram criados três grupos: colocação dos implantes pré e pós-tratamento com BFs, e durante a terapia. Pacientes

submetidos a implante dentário durante e após o tratamento com BFs orais desenvolveram OMBF mais rapidamente.

Estudos demonstraram uma associação inconsistente entre falha do implante e densidade mineral óssea. Foi relatado que a prevalência de osteoporose em adultos nos EUA varia de 5% a 10% em pacientes do gênero feminino, e 2% a 4% do masculino. A prevalência de osteonecrose mandibular relacionada ao bifosfonato (OMBF) tem sido relatada entre 0% e 4,3% dos pacientes que tomam BF por via oral. O objetivo do estudo realizado por AL-SABBAGH *et al*. (2015) foi calcular o risco de perda do implante e a incidência de OMBF em pacientes com osteoporose provenientes da Faculdade de Odontologia da Universidade de Kentucky, selecionados no período de 2000 a 2004. Os dados foram coletados a partir de entrevistas com os pacientes sobre a sobrevida do implante e os parâmetros de satisfação. Entre os 203 pacientes que receberam 515 implantes, a prevalência de osteoporose foi de 23,3% para o gênero feminino e 1,2% para o masculino. Nenhum dos 20 pacientes que relataram uso oral de BF exibiram OMBF, e não houve falhas no implante em pacientes com histórico de osteoporose.

SIEBERT *et al*. (2015) avaliaram o risco de desenvolver osteonecrose mandibular relacionada ao bifosfonato em pacientes com osteoporose que usavam ácido zoledrônico e relataram os resultados de um estudo clínico prospectivo de um ano com cinco implantes imediatamente inseridos em mandíbula anterior. Para esse estudo foram selecionadas 24 pacientes com idade ≥54 anos, apresentando mandíbulas parcialmente edêntulas. O grupo 1 (G1) foi constituído por 12 pacientes com osteoporose que receberam infusão intravenosa anual de ácido zoledrônico (5 mg). No grupo controle (G2), as pacientes eram saudáveis e não utilizavam medicamentos (n=12). Em ambos os grupos, os dentes restantes foram extraídos antes da instalação imediata de 120 implantes (3,7 mm x 16 mm) na região interforaminal das mandíbulas. A taxa de sobrevida dos implantes em um ano de acompanhamento foi de 100%. Nenhum osso necrótico aparente foi observado entre as pacientes que receberam ácido zoledrônico após a cirurgia de implante. A osseointegração de implantes imediatos foi bem-sucedida em pacientes com osteoporose que usavam BFs, sugerindo a segurança da Implantodontia como modalidade de tratamento.

CHRCANOVIC, ALBREKTSSON e WENNERBERG (2016) testaram a hipótese de não haver diferença nas taxas de falha do implante, perda óssea marginal e infecção pós-operatória em pacientes submetidos ou não a terapia com BFs. Uma pesquisa eletrônica foi realizada em outubro de 2015 nas bases *PubMed*, *MEDLINE*, *Web of Science* e *Embase*, além de pesquisa manual e bancos de dados de ensaios clínicos. Os critérios de elegibilidade incluíram estudos clínicos em humanos, randomizados ou não. Um total de 18 publicações foram incluídas na revisão. Em relação a falha do implante, a metanálise encontrou uma razão de risco de 1,73 para pacientes que usavam BFs, e a probabilidade de falha do implante foi estimada em 1,5%. Não foi possível confirmar se os BFs afetam a perda óssea marginal de implantes dentários, devido ao número limitado de estudos. A metanálise não forneceu informações suficientes sobre a infecção pós-operatória, portanto esse desfecho não foi avaliado. Os resultados do presente estudo não foram conclusivos acerca das taxas de falha de implantes dentários colocados em pacientes que utilizavam o medicamento. Portanto, o efeito real dos BFs na osseointegração e sobrevida de implantes dentários ainda não está bem estabelecido.

DE-FREITAS *et al*. (2016) analisaram artigos que estudaram pacientes submetidos à terapia com difosfonatos e que receberam implantes dentários antes, durante ou após o tratamento, e avaliaram o aumento da falha e perda de implantes e a incidência de osteonecrose mandibular relacionada ao bifosfonato (OMBF). Os itens de relatórios preferenciais para revisões sistemáticas e metanálises foram utilizados neste estudo. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados *PubMed* e *MEDLINE* por artigos publicados até 15 de abril de 2015. A busca resultou em 375 artigos. Após a seleção de acordo com os critérios de elegibilidade foram incluídos 15 estudos (oito retrospectivos, um prospectivo e seis séries de casos) com um total de 1.339 pacientes analisados, 3.748 implantes colocados, 152 perdas de implantes e 78 casos de OMBF. Devido à falta de ensaios clínicos randomizados que abordassem o tema, são necessários mais estudos com acompanhamento em longo prazo para elucidar as questões remanescentes. Portanto, é aconselhável cautela ao planejar a cirurgia de implante dentário em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos, devido ao risco de desenvolver OMBF e a ocorrência de falha do implante. Além disso, a

condição sistêmica do paciente também deve considerada quando esses procedimentos são realizados.

GAO *et al*. (2017) investigaram se os bisfosfonatos eliminam os pré-osteoclastos liberando o fator de crescimento derivado de plaquetas-BB (PDGF-BB - *Platelet-Derived Growth Factor*-BB) e se a supressão prejudica o acoplamento de angiogênese e osteogênese, o que poderia contribuir para a manifestação da OMBF. O zoledronato inibiu significativamente a formação de osteoclastos e a secreção de PDGF-BB testada por ELISA. Em linha com a diminuição da secreção de PDGF-BB por pré-osteoclastos expostos ao zoledronato, o meio condicionado (MC) das células induziu significativamente menos migração de células progenitoras endoteliais (CPEs) e células-tronco mesenquimais (CTMs) em comparação ao MC de pré-osteoclastos não expostos. Enquanto isso, a função angiogênica das CPEs e a diferenciação osteoblástica das CTMs também diminuíram ao cultivar com o meio condicionado a partir de pré-osteoclastos tratados com zoledronato. O zoledronato foi capaz de eliminar os pré-osteoclastos liberando PDGF-BB, resultando na supressão da angiogênese e osteogênese. Os resultados deste estudo podem contribuir para o esclarecimento do mecanismo de ação responsável pelo desenvolvimento da OMBF.

GHIDINI *et al*. (2017) destacaram as possíveis diferenças epidemiológicas de pacientes que apresentavam OMBF tratados no Centro de Medicina Oral, Patologia e Cirurgia a Laser do Hospital Acadêmico da Universidade de Parma, entre janeiro de 2004 a junho de 2016. Os prontuários médicos de 303 pacientes com média de idade de 67 anos (89 do gênero masculino e 214 do feminino) foram retrospectivamente analisados. Os pacientes foram distribuídos em grupos de acordo com a terapia medicamentosa a que foram submetidos: G1, apenas bifosfonatos, e G2, drogas antirreabsortivas-antiangiogênicas em associação com BFs ou drogas antirreabsortivas-antiangiogênicas, isoladamente foram analisados 269 locais com OMBF tratados com cinco abordagens terapêuticas diferentes. Os resultados mostraram que o grupo G1 era constituído, principalmente, por pacientes do gênero feminino submetidas ao tratamento com BFs por doença oncológica e a OMBF se desenvolveu após exodontia ou cirurgia óssea. Em contrapartida, a maioria dos pacientes do grupo G2 era do gênero masculino e tomavam medicamentos antirreabsortivos-antiangiogênicos isoladamente ou em associação com BFs,

sendo que o aparecimento da OMBF foi "espontâneo", ou seja, sem causa definida.

GUIMARÃES *et al*. (2017) revisaram sistematicamente a influência da administração local de bifosfonatos na osseointegração de implantes de titânio. Foi realizada uma busca nas bases de dados *The Cochrane Library*, *Embase*, *PubMed*, *MEDLINE*, *ISI Web of Knowledge*, *Scopus* e *SIGLE OpenGrey*, incluindo artigos publicados até outubro de 2016. Foram identificados 679 artigos. Após a remoção das duplicatas, 278 manuscritos foram examinados por título e resumo. Foram lidos os textos completos de sete estudos, dos quais três preencheram os critérios de inclusão. Cada artigo incluído na análise foi submetido a uma avaliação da qualidade e do nível de evidência, e os dados relevantes foram extraídos e tabulados. Apesar das diferenças metodológicas, todos os artigos apresentaram resultados positivos para a osseointegração quando foi utilizado bifosfonato local. Os resultados dos estudos mostraram maior estabilidade do implante, melhores taxas de sobrevida e menor perda óssea peri-implantar.

KELLESARIAN *et al*. (2017) avaliaram o efeito da administração local de zoledronato (tópica ou como revestimento da superfície do implante) na osseointegração. Nesta revisão sistemática foram seguidas as diretrizes de itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e metanálises (STROBE - (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*). Para abordar o tema em questão, os bancos de dados indexados foram pesquisados sem restrições de período ou idioma até abril de 2017, incluindo várias combinações das seguintes palavras-chave: zoledronato, bisfosfonatos, osseointegração e administração tópica. Cartas ao editor, revisões históricas, comentários, séries e relatos de casos foram excluídos. Inicialmente foram identificados 383 artigos, dos quais 23 estudos experimentais preencheram os critérios de inclusão. Em 18 estudos, o zoledronato foi incorporado nas superfícies dos implantes como revestimento e em cinco foi aplicado topicamente (enxerto ósseo ou irrigação) nas cavidades ósseas. A maioria dos estudos (87%) relatou que a administração local (revestimento ou tópica) melhora a osseointegração e a formação óssea ao redor dos implantes.

O objetivo do estudo de coorte retrospectivo conduzido por YAJIMA *et al*. (2017) foi avaliar a densidade mineral óssea (DMO) e a espessura cortical da mandíbula, bem como a influência do uso de BF na falha precoce do implante. A amostra constou de 25 pacientes do gênero feminino (≥60 anos de idade) que apresentavam mandíbula posterior parcialmente edêntula, as quais foram distribuídas em grupos: G1 (n=11), terapia com alendronato, e G2 (n=14), tratamento alternativo. A DMO cortical foi significativamente maior em G1, sendo que a trabecular não foi afetada pelo alendronato. A espessura cortical sofreu alteração em decorrência da terapia com o bifosfonato. Esses resultados mostraram que o uso de alendronato afeta a qualidade e a quantidade do osso cortical na mandíbula posterior parcialmente desdentada de pacientes com osteoporose.

YAMAMOTO *et al*. (2018) relataram um caso clínico de OMBF que se desenvolveu após a remoção de implante dentário. Uma paciente com 67 anos de idade com histórico médico de osteoporose e sete anos de tratamento com bifosfonato oral, foi encaminhada ao hospital tendo como queixa principal exposição dolorosa do osso mandibular direito. Os implantes dentários foram removidos sem elevação do retalho em agosto de 2016. No entanto, a cicatrização foi prejudicada e a paciente foi reavaliada três meses após o procedimento. O exame clínico revelou osso necrótico exposto apenas na mandíbula direita e sem paralisia do lábio inferior direito. A radiografia panorâmica não evidenciou anormalidades na maxila direita e a tomografia computadorizada mostrou aumento da densidade óssea. Em junho de 2017 foi realizada realizamos sequestrectomia mandibular sob anestesia geral. Após a elevação do retalho, a sequência óssea ao redor das cavidades de remoção do implante foi eliminada usando uma broca de aço. O osso afetado foi ressecado até que o sangramento fosse observado, então, as bordas do osso restante foram arredondadas. O fechamento cuidadoso da ferida foi realizado sem nenhum material de enxerto. Os achados patológicos revelaram que o osso não era vital e as lacunas dos osteócitos estavam vazias. Colônias de *Actinomyces sp*. encontravam-se aderidas à superfície. Não houve recidiva na mandíbula direita no pós-cirúrgico de sete meses. Os autores ressaltaram a importância da realização de procedimentos meticulosos para prevenir e tratar o desenvolvimento da OMBF após remoção do implante dentário.

ABTAHI, HENEFALK e ASPENBERG (2019) avaliaram o efeito do revestimento do implante com bisfosfonato no quociente de estabilidade do implante (QEI) e nos níveis ósseos marginais durante a cicatrização precoce (duas a oito semanas). Em um estudo randomizado, duplo-cego, 16 pacientes receberam implante dentário revestido com zoledronato e um implante sem cobertura (controle). Os valores do QEI foram obtidos no ato da inserção do implante e duas, quatro, seis e oito semanas após o procedimento. As radiografias foram obtidas na colocação do implante e após oito semanas. O desfecho primário foi a diferença nos valores de QEI entre os implantes revestidos e os controles às quatro e seis semanas, corrigidos para os valores de inserção. O desfecho secundário foi a perda de nível ósseo marginal desde a inserção até oito semanas. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos valores do QEI entre os implantes revestidos e os controles durante o período de cicatrização precoce (oito semanas). Houve perda óssea marginal de 0,12 mm nos implantes controle e 0,04 mm nos revestidos.

GIL *et al*. (2019) determinaram se o tempo atualmente recomendado para a interrupção dos bisfosfonatos orais antes do procedimento de colocação de implante dentário é suficiente para prevenir a osteonecrose mandibular relacionada ao bifosfonato. Para tanto, apresentaram o caso clínico de paciente do gênero feminino com 65 anos que desenvolveu OMBF após receber implantes dentários mandibulares cinco meses após descontinuar a terapia com ácido alendrônico (Fosamax). A osteonecrose foi tratada por osteotomia cirúrgica e PRP. A paciente foi acompanhada por exames quinzenais que incluíram enxaguatórios bucais com clorexidina 0,2% e remoção de qualquer osso necrótico remanescente. Os implantes dentários receberam carga 41 semanas após a cirurgia, e foram acompanhados por radiografias periapicais e medidas do quociente de estabilidade do implante aos três, seis, 12 e 24 meses. Embora os protocolos para suspensão de bifosfonatos orais tenham sido seguidos, a paciente ainda desenvolveu OMBF após a cirurgia. Com base nesse caso clínico pode-se concluir que os potenciais efeitos adversos dos bifosfonatos orais nas mandíbulas podem ser maiores do que o esperado e que o tratamento com PRP produz resultados promissores, embora sejam necessários mais estudos em longo prazo para confirmar esses achados.

GRANATE-MARQUES *et al*. (2019) investigaram se o tratamento com bifosfonatos em associação com outros agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos influencia o sucesso da terapia regenerativa e/ou com implantes dentários. Foi revisada a literatura dos últimos cinco anos no banco de dados PubMed, usando os seguintes descritores: aumento do assoalho sinusal, implantes dentários, regeneração guiada de tecidos e osteonecrose. Os artigos foram selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão, e avaliados com os 22 itens da declaração STROBE. A busca inicial resultou em um total de 27 artigos. Após eliminação dos manuscritos que não se referiam ao tema, em duplicata ou que não atenderam aos critérios de inclusão/exclusão, foi realizada uma leitura completa dos artigos avaliando a qualidade metodológica, sendo selecionados seis estudos. Ensaios clínicos randomizados são necessários para estabelecer protocolos relativos ao tratamento com implantes em pacientes que utilizam antirreabsortivos. O risco de desenvolver osteonecrose associada a regeneração/colocação de implantes em pacientes com doenças ósseas benignas é escasso, mas existe e não deve ser subestimado. Atenção especial deve ser dada principalmente nas áreas posteriores da mandíbula, se a duração do tratamento com BF for superior a três anos e se o paciente estiver em terapia com corticosteroides sistêmicos.

PANDEY *et al*. (2019) avaliaram o efeito dos bisfosfonatos na terapia óssea alveolar e de implantes dentários em mulheres após a menopausa. O presente estudo foi realizado com 30 pacientes na pós-menopausa que receberam, pelo menos, um implante dentário nos últimos cinco anos. A amostra foi distribuída igualmente em dois grupos considerando-se o tratamento utilizado: G1, BFs durante 1,5 anos, e G2, hormônio da paratireoide. A densidade mineral óssea (DMO) e a espessura do osso foram avaliadas em ambos os grupos. Foram observadas falhas nos implantes em G1 (3,85%) e G2 (3,15%). A DMO cortical foi de 1552 ± 145 mg/mL e 1012 ± 94 mg/mL para G1 e G2, respectivamente. A densidade do osso esponjoso foi de 80 ± 15 mg/mL e 104 ± 72 mg/mL para G1 e G2, respectivamente, sendo a diferença significativa. Observou-se, também, aumento da espessura óssea cortical com o uso de BFs ao longo dos anos.

RUOCCO-VETUCCI, DE SOUZA FALONI e FAEDA (2019) relataram o caso de paciente que utilizou semanalmente alendronato de sódio durante sete anos e foi submetido a cirurgia de reabilitação com implante dentário. A ingestão de alendronato foi interrompida pelo médico um ano antes do início dos procedimentos até que todo o tratamento dentário estivesse finalizado. Além disso, foram avaliados os marcadores ósseos propeptídeo amino terminal do procolágeno tipo 1 e telopeptídeo C-terminal que apresentaram, respectivamente, os seguintes valores: 150 pg/mg e 27,3 µg/L. A reabilitação consistiu em exodontia dos dentes 34 e 48, e colocação de implantes hexagonais externos (dentes 34, 36, 37, 46 e 47) e *cone morse* na região do 41. Durante a inserção dos implantes, porções de osso foram coletadas. Também foi realizado enxerto gengival em 41 regiões. Após quatro meses foram instaladas coroas provisórias e um ano depois, as definitivas. Observou-se sucesso da reabilitação dentária, sem sinais clínicos ou radiográficos de OMBF. Além disso, o osso mandibular mostrou aspectos de normalidade, com vários osteócitos. Embora o uso de alendronato tenha sido reiniciado após o término da reabilitação, o seguimento de dois anos comprovou o sucesso do tratamento. Com base nesses achados foi possível considerar que o protocolo clínico garantiu o sucesso da reabilitação dentária, mesmo com o uso de bifosfonato em longo prazo.

STELLER *et al*. (2019) investigaram o impacto do plasma rico em plaquetas (PRP) e da fibrina rica em plaquetas (FRP) na adesão de osteoblastos pré-tratados com bifosfonatos nas superfícies de implantes de titânio. Os dispositivos foram colonizados por 24h com osteoblastos + ácido zolendrônico, PRP ou FRP em diferentes combinações. Posteriormente, a adesão primária aos osteoblastos foi avaliada contando-se o número de células anexadas. A microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi realizada para determinar a influência dos diferentes grupos na morfologia celular ultraestrutural, como tamanho e forma das células, além do comprimento e o número de filopódios. O ácido zoledrônico ocasionou uma diminuição da aderência dos osteoblastos na superfície do implante, sendo esse efeito revertido pela adição de PRP ou FRP. A MEV mostrou que o PRP e a FRP aumentaram o número e o comprimento dos filopódios nos osteoblastos aderentes, melhorando a cicatrização primária de implantes dentários em pacientes em tratamento com bifosfonatos.

STORELLI *et al*. (2019) descreveram o caso de osteonecrose mandibular associada ao uso de bifosfonatos. O paciente com 77 anos de idade relatou que em maio de 2009 foi submetido a uma reabilitação com oito implantes e uma prótese fixa na maxila com carga imediata. Após alguns meses, referiu dor e a presença de secreção purulenta, eventos que foram negligenciados pelo clínico por vários anos. O paciente decidiu procurar a Clínica Odontológica após outro episódio de dor aguda. Uma vez removida a prótese fixa, foi encontrado osso necrótico exposto ao redor dos implantes. O paciente relatou ter tomado ácido alendrônico oral para tratar a osteoporose anteriormente a 2006. O paciente foi submetido a uma cirurgia endoscópica funcional do seio maxilar e a remoção de bloqueios ósseos necróticos. Após três anos de acompanhamento, observou-se tecidos cicatrizados sem recorrência, embora a crista alveolar parecesse irregular nas radiografias.

3 DISCUSSÃO

Dada a gama de bifosfonatos prescritos para diversas condições médicas e o amplo uso de implantes dentários no tratamento de edentulismo parcial ou total, bem como o aumento dos casos de osteonecrose, torna-se imperioso investigar a correlação entre esses tópicos para avaliar os riscos no processo de osseointegração e o desenvolvimento de OMBF.

Nesta revisão de literatura foram identificados 231 artigos por meio da busca em bases de dados eletrônicas (SciELO, MEDLINE e PubMed) e após exclusão das duplicatas. O total inicial não foi complementado com nenhum outro artigo identificado através da pesquisa manual ou avaliações de referência cruzada. Textos de 76 manuscritos foram avaliados na íntegra resultando em uma seleção final com 20 artigos para avaliação qualitativa e quantitativa, composta por nove ensaios clínicos prospectivos e retrospectivos, cinco revisões sistemáticas e metanálises, quatro casos clínicos e dois estudos *in vitro* (cultura de células).

O implante dentário é uma terapia comumente utilizada na substituição de dentes perdidos devido a ampla disponibilidade e previsibilidade de sucesso em longo prazo. Entretanto, determinados distúrbios sistêmicos causados por agentes antirreabsortivos contraindicam a colocação de implantes em pacientes que fazem uso dessas medicações (CHRCANOVIC; ALBREKTSSON; WENNERBERG, 2016).

Os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato com alta afinidade por hidroxiapatita óssea. Devido aos efeitos farmacológicos no osso, desempenham papel importante nos distúrbios esqueléticos com taxas de remodelação óssea aumentadas ou desequilibradas (GUIMARÃES *et al*., 2017). São consideradas drogas eficazes no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo como osteoporose, doença de *Paget*, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástase óssea de neoplasia de próstata, pulmão e mama. São divididos em medicamentos de 1ª geração, por não apresentarem nitrogênio em sua composição (clodronato, etidronato e tiludronato), e 2ª e 3ª gerações (alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato), sendo que estes últimos diferem dos demais por aderirem mais firmemente à hidroxiapatita óssea ((DE-FREITAS *et al*., 2016).

O uso de BFs como adjuvante para o processo de osseointegração foi inicialmente considerado devido às características dessa classe de medicamentos que atuam como biomoduladores da remodelação óssea, ocorrendo a ação principal pela inibição dos osteoclastos. De acordo com DE-FREITAS *et al*. (2016), a via de administração afeta a captação esquelética do medicamento. Os BFs orais são pouco absorvidos e apresentam menos de 1% da biodisponibilidade, enquanto os intravenosos são completamente biodisponíveis. Os medicamentos orais incluem o alendronato, risedronato, etidronato e tiludronato. O pamidronato e o zoledronato são apenas intravenosos, e o ibandronato e clodronato são administrados pelas duas vias (KELLESARIAN *et al*., 2017; RUOCCO-VETUCCI; DE SOUZA FALONI; FAEDA, 2019; STELLER *et al*., 2019).

Com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais causados pelo uso sistêmico de bifosfonatos como esofagite e osteonecrose mandibular, estudos têm buscado sistemas alternativos para administração do fármaco**, imobilizando o bisfosfonato na superfície ou aplicando diretamente no local da cirurgia antes da inserção do implante** (MEMON; WELTMAN; KATANCIK, 2012; KELLESARIAN *et al*., 2017; ABTAHI; HENEFALK; ASPENBERG, 2019). Os artigos analisados na revisão de literatura realizada por GUIMARÃES *et al*. (2017) demonstraram que o uso local de bifosfonato parece favorecer a osseointegração de implantes com revestimento de titânio. Os autores relataram maior estabilidade e taxa de sobrevida, e menor nível de perda óssea peri-implantar. Além disso, a administração local de BFs mostrou osseointegração total, sem sinais de efeitos tóxicos.

A taxa de sobrevida de implantes dentários colocados na maxila ou mandíbula de pacientes submetidos a terapia com BFs foi reportada na literatura, variando entre 93,5% a 100% (ZAHID; WANG; COHEN, 2011); MEMON; WELTMAN; KATANCIK, 2012; SIEBERT *et al*., 2015). De acordo com SIEBERT *et al*. (2015), a reabilitação de mandíbulas parcialmente edêntulas com implantes dentários em pacientes que apresentavam quadro clínico de osteoporose e que usavam ácido zoledrônico, é um procedimento seguro e com alta previsibilidade de sucesso clínico.

Diabetes, quimioterapia, uso de esteroides, hipertensão e tabagismo foram os fatores de risco mais comumente observados nos estudos avaliados por DE-FREITAS *et al*. (2016). As próteses implantossuportadas são ótimos recursos para a reabilitação de áreas desdentadas em comparação com os aparelhos protéticos tradicionais, porém a condição óssea (quantidade e qualidade) e sua capacidade de cicatrização são fatores que não podem ser deixados sem a devida atenção, pois podem influenciar a taxa de sucesso de implantes dentários.

Como referido anteriormente, os mecanismos de ação dos bifosfonatos incluem diminuição da reabsorção óssea pela inibição da ação osteoclástica, indução de apoptose de osteoclastos, ação antiangiogênica e alteração da remodelação óssea fisiológica. Isso gera incapacidade do tecido ósseo reparar microfraturas por estresse repetitivo que, somado à diminuição da irrigação terminal mandibular, torna essa região mais propícia a ocorrência de osteonecrose (ZAHID; WANG; COHEN, 2011). A OMBF é definida como uma área de exposição óssea na região maxilofacial que persiste por mais de oito semanas em pacientes com histórico de uso de BFS, mas que não foram submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço. Foi relatada pela primeira vez em 2003 como um efeito colateral grave (YAMAMOTO *et al.*, 2018).

Embora os processos patológicos que culminam em osteonecrose não tenham sido totalmente elucidados, é geralmente aceito que ocorre interrupção do ciclo homeostático dos osteoblastos-osteoclastos. As principais teorias ou hipóteses incluem redução excessiva da renovação óssea, infecção, angiogênese prejudicada e/ou toxicidade dos tecidos moles. O diagnóstico requer achados clínicos e radiológicos, análise histológica e exames de sangue (GAO *et al*., 2017).

A osteonecrose causada por bifosfonatos orais ou intravenosos é notoriamente difícil de se tratar, pois não responde previsivelmente ao tratamento cirúrgico padrão. De acordo com GHIDINI *et al*. (2017), não é possível prevenir completamente a osteonecrose e recomenda-se que os procedimentos sejam concluídos antes do início da terapia com BFs. Entretanto, com implantes dentários é muito difícil de prever o que pode acontecer mesmo se forem colocados antes da administração do bifosfonato, e existe uma maior probabilidade de eventos adversos quando o medicamento é usado em longo prazo.

Por isso, novas abordagens terapêuticas têm sido sugeridas, como o uso de concentrados plaquetários que são produtos autólogos que contém altas concentrações de fatores de crescimento e que atuam como moléculas de adesão celular, acelerando o reparo ósseo (GIL *et al*., 2019). STELLER *et al*. (2019) mostraram que o plasma rico em plaquetas (PRP) e a fibrina rica em plaquetas (FRP) foram capazes de reverter o efeito adverso do tratamento com ácido zoledrônico, melhorando a cicatrização primária dos implantes dentários.

Ainda não foi estabelecido se é aconselhável colocar implantes dentários antes do início da terapia com bifosfonatos, embora evidências atuais sugiram que a ocorrência de OMBF é menos provável nessa categoria em comparação aos implantes colocados pós-tratamento com BFs (SABBAGH *et al*., 2015; SIEBERT *et al*., 2015; RUOCCO-VETUCCI; DE SOUZA FALONI; FAEDA, 2019; STORELLI *et al*., 2019). No estudo realizado por HOLZINGER *et al*. (2014), pacientes que usaram BFs orais após a colocação de implantes dentários desenvolveram OMBF precocemente. A *American Dental Association* (ADA) enfatiza a importância da manutenção regular, a fim de prevenir a peri-implantite, com repetição da terapia inicial quando necessário e, se não houver resposta, realizar a revisão cirúrgica dos tecidos moles e possivelmente recontorno ósseo (DE-FREITAS *et al*., 2016).

4 CONCLUSÃO

Pacientes em terapia com bifosfonatos devem ser cuidadosamente avaliados clínica e radiograficamente antes do tratamento com implantes dentários, pois esses agentes afetam a quantidade e a qualidade do osso cortical, especialmente na região posterior da mandíbula.

O risco de desenvolver osteonecrose bem como a ocorrência de falha ou perda do implante são bem documentados na literatura, sendo esses eventos mais representativos em pacientes sob terapia intravenosa com BFs. Além do histórico médico completo do paciente, deve-se considerar a duração do tratamento e a via de administração do bifosfonato.

Por fim, são necessários ensaios clínicos randomizados com maior período de acompanhamento, pois permanece inconclusivo em que intensidade a exposição a esses medicamentos é prejudicial ao tratamento com implantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS[1]

ABTAHI, J.; HENEFALK, G.; ASPENBERG, P. Impact of a zoledronate coating on early post-surgical implant stability and marginal bone resorption in the maxilla-A split-mouth randomized clinical trial. **Clin. Oral Implants Res.**, v.30, n.1, p.49-58, 2019.

AL-SABBAGH, M. *et al*. Osteoporosis and bisphosphonate-related osteonecrosis in a dental school implant patient population. **Implant Dent.**, v.24, n.3, p.328-332, 2015.

CHRCANOVIC, B.R.; ALBREKTSSON, T.; WENNERBERG, A. Bisphosphonates and dental implants: a meta-analysis. **Quintessence Int.**, v.47, n.4, p.329-342, 2016.

DE-FREITAS, N.R. *et al*. Bisphosphonate treatment and dental implants: a systematic review. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, v.21, n.5, p.e644-51, 2016.

DIMITRIOU, R. *et al*. Bone regeneration: current concepts and future directions. **BMC Med.**, v.9, p.66, 2011.

GAO, S.Y. *et al*. Zoledronate suppressed angiogenesis and osteogenesis by inhibiting osteoclasts formation and secretion of PDGF-BB. **PLoS One**, v.12, n.6, p.e0179248, 2017.

GHIDINI G. *et al*. Medication-related osteonecrosis of the jaw: risk factors in patients under biphosphonate versus patients under antiresorptive-antiangiogenic drugs. **Minerva Stomatol.**, v.66, n.4, p.135-140, 2017.

GIL, I.G. *et al*. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with plasma rich in growth factors after dental implant surgery: a case report. **J. Oral Implantol.**, v.45, n.4, p.289-296, 2019.

GRANATE-MARQUES, A. *et al*. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: systematic review. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, v.24, n.2, p.e195-e203, 2019.

[1] Referências bibliográficas elaboradas segundo NBR 6023 de agosto de 2002. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE.

GREENBERG, M.S. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v.98, n.3, p.259-260, 2004.

GUIMARÃES, M.B. *et al*. Does local delivery of bisphosphonates influence the osseointegration of titanium implants? A systematic review. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.46, n.11, p.1429-1436, 2017.

HOLZINGER, D. *et al*. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.72, n.10, p.1937.e1-8, 2014.

KELLESARIAN, S.V. *et al*. Effect of local zoledronate delivery on osseointegration: a systematic review of preclinical studies. **Acta Odontol. Scand.**, v.75, n.7, p.530-541, 2017.

MARTIN, T.J.; SIMS, N.A. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. **Trends Mol. Med.**, v.11, n.2, p.76-81, 2005.

MARTINS, M.A.T. *et al.* Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.31, n.1, p.41-46, 2009.

MEMON, S.; WELTMAN, R.L.; KATANCIK, J.A. Oral bisphosphonates: early endosseous dental implant success and crestal bone changes. A retrospective study. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v.27, n.5, p.1216-1222, 2012.

PANDEY, A. *et al*. Evaluation of effect of bisphosphonates on dental implant therapy in postmenopausal women using cone beam computed tomography. **J. Contemp. Dent. Pract.**, v.20, n.1, p.51-55, 2019.

ROBLING, A.G.; CASTILLO, A.B.; TURNER, C.H. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. **Annu. Rev. Biomed. Eng.**, v.8, p.455-498, 2006.

RUOCCO-VETUCCI, V.; DE SOUZA FALONI, A.P.; FAEDA, R.S. Follow-up of an implant-supported rehabilitation after long-term use of alendronate. **J. Craniofac. Surg.**, v.30, n.8, p.e793-e796, 2019.

RUSSELL, R.G. *et al*. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. **Osteoporos. Int.**, v.19, n.6, p.733-759, 2008.

SENA, K. *et al*. Early gene response to low-intensity pulsed ultrasound in rat osteoblastic cells. **Ultrasound Med. Biol.**, v.31, n.5, p.703-708, 2005.

SIEBERT, T. *et al*. immediate implant placement in a patient with osteoporosis undergoing bisphosphonate therapy: 1-year preliminary prospective study. **J. Oral Implantol.**, v.41, n. Spec, p.360-365, 2015.

STELLER, D. *et al*. Impacts of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma on primary osteoblast adhesion onto titanium implants in a bisphosphonate in vitro model. **J. Oral Pathol. Med.**, v.48, n.10, p.943-950, 2019.

STORELLI, S. *et al*. Severe case of osteonecrosis following implant placement in a patient in therapy with bisphosphonates: a case report. **J. Oral Implantol.**, v.45, n.2, p.139-144, 2019.

YAJIMA, N. *et al*. Influence of bisphosphonates on implant failure rates and characteristics of postmenopausal woman mandibular jawbone. **J. Oral Implantol.**, v.43, n.5, p.345-349, 2017.

YAMAMOTO S. *et al*. Development of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw after dental implant removal: a case report. **J. Oral Implantol.**, v.44, n.5, p.359-364, 2018.

ZAHID, T.M.; WANG, B.Y.; COHEN, R.E. Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants. **J. Oral Implantol.**, v.37, n.3, p.335-346, 2011.