

Interação entre Bisfosfonatos e a Implantodontia: Revisão da Literatura

Interaction between Bisphosphonates and Implant Dentistry: A Literature Review

Interacción entre los Bisfosfonatos y la Implantología Dental: Revisión de la Literatura

Ariel Mateus **CASOTTI**

Instituto Saliba de Ensino, 08674-001 Araçatuba-SP, Brasil

Hiskell Francine **FERNANDES E OLIVEIRA**

Departamento de Materiais Odontológicos e Prótese- Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araçatuba,

16015-050 Araçatuba – SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2433-8167>

Ana Carla Gonçalves de **SOUZA**

Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Ciência Odontológica, Universidade Estadual Paulista (UNESP),

Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 16015-050 Araçatuba - SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-6464-5305>

Rafael Carlos **MENDES**

Doutorando, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP),

Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 16015-050 Araçatuba – SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-1446-3084>

Marcos Tadeo Adas **SALIBA**

Instituto Saliba de Ensino, 08674-001 Araçatuba-SP, Brasil

Jean Paulo Rodolfo **FERREIRA**

Instituto Saliba de Ensino, 08674-001 Araçatuba-SP, Brasil

Fellippo Ramos **VERRI**

Professor Associado, Departamento de Materiais Odontológicos e Prótese- Universidade Estadual Paulista (UNESP),

Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 16015-050 Araçatuba – SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-5688-1669>

Resumo

Os bifosfonatos são um grupo de medicamentos usados para prevenir e tratar doenças ósseas, como osteoporose. Embora os bifosfonatos sejam eficazes no tratamento dessas condições, também podem ter efeitos colaterais indesejados, como osteonecrose da mandíbula/maxila e outras condições. Foram recuperados artigos indexados na base de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) Odontologia. Realizou-se a busca, sendo estabelecido previamente o período de 5 anos (2018 a 2022), visando identificar um panorama mais atual sobre o tema. Os critérios utilizados para inclusão das publicações foram: artigos científicos brasileiros com texto completo disponível, publicação no período de 2018 a 2022, conter expresso no título, palavras-chave e/ou resumo que o texto se referia a interação de bifosfonatos com implantes dentários. Foram descartados artigos de revisão, bem como aqueles provenientes de dissertações e teses. A consulta à base de dados da plataforma SciELO, PubMed e BVS Odontologia e a aplicação das estratégias de busca resultou em 12 artigos. Diante dos achados, um artigo (8,3%) é do ano de 2018, seis (50%) são de 2019, dois (16,6%) são de 2020, um (8,3%) de 2021 e um (8,3%) de 2022. Os artigos que compuseram a amostra final foram organizados. Evidenciou-se que os artigos selecionados abordam os seguintes temas associados a implantes e bifosfonatos: osteonecrose da mandíbula/maxila (38%), menopausa (8%), diabetes mellitus tipo 2 (8%), osseointegração (8%), estabilidade de implantes (15%), osteoblastos (8%), enxerto ósseo (8%). Diante dos achados, faz-se importante que os profissionais da saúde estejam atentos a pacientes usuários de bifosfonato para informá-los dos potenciais riscos e benefícios de se realizar procedimentos cirúrgicos como os implantes dentários.

Descritores: Bifosfonato; Osteoporose; Osteonecrose.

Abstract

Bisphosphonates are a group of drugs used to prevent and treat bone diseases such as osteoporosis. While bisphosphonates are effective in treating these conditions, they can also have unwanted side effects such as osteonecrosis of the maxillary/jaw and other conditions. Articles indexed in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed and Virtual Health Library (BVS) Dentistry databases were retrieved. A search was carried out, previously establishing a period of 5 years (2018 to 2022), to identify a more current panorama on the subject. The criteria used for inclusion of publications were: Brazilian scientific articles with full text available, publication in the period from 2018 to 2022, containing an expression in the title, keywords and/or abstract that the text referred to the interaction of bisphosphonates with dental implants. Review articles were discarded, as well as those from dissertations and theses. The query to the SciELO platform database, PubMed and BVS Odontologia and the application of search strategies resulted in 12 articles. Given the findings, one article (8.3%) is from 2018, six (50%) are from 2019, two (16.6%) are from 2020, one (8.3%) from 2021 and one (8.3%) from 2022. The articles that made up the final sample were organized. It was evident that the selected articles address the following topics associated with implants and bisphosphonates: osteonecrosis of the mandible/maxilla (38%), menopause (8%), type 2 diabetes mellitus (8%), osseointegration (8%), stability of implants (15%), osteoblasts (8%), bone graft (8%). Given these findings, health professionals must be aware of patients using bisphosphonates to inform them of the potential risks and benefits of surgical procedures such as dental implants.

Descriptors: Diphosphonates; Osteoporosis; Osteonecrosis.

Resumen

Los bisfosfonatos son un grupo de medicamentos que se utilizan para prevenir y tratar enfermedades óseas como la osteoporosis. Si bien los bisfosfonatos son efectivos en el tratamiento de estas afecciones, también pueden tener efectos secundarios no deseados, como la osteonecrosis de la mandíbula/mandíbula y otras afecciones. Se recuperaron artículos indexados en las bases de datos de Odontología Científica Electronic Library Online (SciELO), PubMed y Virtual Health Library (BVS). Se realizó una búsqueda, estableciendo previamente un período de 5 años (2018 a 2022), con el fin de identificar un panorama más actual sobre el tema. Los criterios utilizados para la inclusión de publicaciones fueron: artículos científicos brasileños con texto completo disponible, publicación en el período de 2018 a 2022, contener expreso en el título, palabras clave y/o resumen que el texto se refiera a la interacción de los bisfosfonatos con los implantes dentales. Se descartaron los artículos de revisión, así como los de disertaciones y tesis. La consulta a la base de datos de la plataforma SciELO, PubMed y BVS Odontología y la aplicación de estrategias de búsqueda resultó en 12 artículos. En vista de los hallazgos, un artículo (8,3%) es de 2018, seis (50%) son de 2019, dos (16,6%) son de 2020, uno (8,3%) de 2021 y uno (8,3%) de 2022. Se organizaron los artículos que conformaron la muestra final. Se evidenció que los artículos seleccionados abordan los siguientes temas asociados a implantes y bisfosfonatos: osteonecrosis de mandíbula/maxilar (38%), menopausia (8%), diabetes mellitus tipo 2 (8%), osseointegración (8%), estabilidad de implantes (15%), osteoblastos (8%), injerto óseo (8%). Dados estos hallazgos, es importante que los profesionales de la salud estén al tanto de los pacientes que usan bisfosfonatos para informarles sobre los posibles riesgos y beneficios de realizar procedimientos quirúrgicos como los implantes dentales.

Descriptores: Difosfonatos; Osteoporosis; Osteonecrosis.

INTRODUÇÃO

A Odontologia moderna busca devolver aos

pacientes que perderam seus dentes, condições normais de contorno, função, conforto, estética,

fonação e saúde de diversas maneiras, pela remoção da cárie de um dente ou a substituição de dentes por próteses. Os implantes dentários, especificamente, são os únicos capazes de atingir esses objetivos apesar de doença, lesão ou atrofia do sistema estomatognático¹.

Com o passar dos anos, houve um aumento da demanda por implantes dentários devido a diversos fatores, a saber: aumento da expectativa de vida; perda de dentes relacionados à idade; maior incidência de edentulismo parcial e total; pacientes socialmente ativos e com consciência estética; complicações da prótese convencional e, por fim, as vantagens inerentes das reabilitações com implantes¹.

O edentulismo (perda parcial ou total dos dentes permanentes) provoca várias consequências para o paciente, tais como a perda óssea da maxila e mandíbula, alterações negativas dos tecidos moles, alterações estéticas faciais negativas, aumento dos problemas de saúde e até mesmo problemas psicológicos². O paciente edêntulo pode não conseguir recuperar a função normal, estética, conforto ou fala com prótese convencional. Sendo assim, os implantes dentários são uma opção cada vez mais popular para substituir esses dentes perdidos.

De acordo com a Academia Europeia de Periodontia, um implante pode ser considerado como sucesso se não apresentar dor, infecção persistente ou mobilidade quando em função, submetido à mastigação. Para se obter tal sucesso, é imprescindível realizar a instalação com técnica cirúrgica adequada, aguardar um longo tempo de cicatrização e fazer uma correta distribuição do estresse, quando em função. Quando um implante em função não cumprir algum desses quesitos, ele não deve ser considerado um sucesso.

Ressalta-se, entretanto, que a taxa de sucesso dos implantes dentários pode variar dependendo de fatores como a saúde geral do paciente, a qualidade e quantidade de osso disponível na área do implante, e o cuidado pós-operatório. Alguns pacientes podem precisar de procedimentos adicionais, como enxertos ósseos, para melhorar as chances de sucesso do implante. Os pacientes também devem estar cientes de que, embora a taxa de sucesso geral seja alta, os implantes dentários ainda podem falhar em casos raros. Isso pode ser causado por uma variedade de fatores, incluindo infecção, rejeição do implante pelo corpo, problemas com a colocação do implante ou problemas com a coroa dentária que é fixada ao implante.

Um das condições imprescindíveis para o sucesso do implante é a osseointegração. É definida por uma conexão direta entre o osso do indivíduo e a superfície do implante³. Dentre os fatores sistêmicos mais atribuídos ao insucesso

dos implantes, tem-se: diabetes, doenças cardiovasculares, osteoporose, doença de Crohn, problemas gastrointestinais, hipotireoidismo, reposições hormonais e tabagismo, sendo este último o que mais influencia negativamente no tratamento com implantes dentários⁴.

Os bisfosfonatos são drogas utilizadas nos tratamentos de diversos tipos de doenças ósseas, sendo a osteoporose a mais famosa. Mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna, lesões osteolíticas de doenças metastáticas e doença de Paget são outras doenças comuns que utilizam os bifosfonatos no seu tratamento. Esses medicamentos funcionam ao inibir a atividade dos osteoclastos, células que reabsorvem o tecido ósseo, reduzindo a perda óssea e aumentando a densidade óssea. Os bifosfonatos alteram o metabolismo ósseo, diminuindo a taxa de reabsorção óssea e aumentando a densidade mineral, o que prejudica a capacidade de reparo do osso. Alguns exemplos mais comuns dessa classe medicamentosa são: Alendronato, Risedronato, Zoledronato, entre outros.

Apesar de benéficos, o uso prolongado de bifosfonatos pode levar a efeitos adversos como a osteonecrose dos maxilares e da mandíbula, uma condição em que o tecido ósseo não recebe sangue suficiente e pode necrosar.

É importante que os pacientes que usam bifosfonatos informem seus dentistas sobre o uso desses medicamentos antes de qualquer procedimento odontológico. Para minimizar o risco de osteonecrose da mandíbula em pacientes que usam bifosfonatos, os dentistas devem tomar precauções especiais durante os procedimentos odontológicos. Em resumo, embora os bifosfonatos sejam uma opção importante de tratamento para várias doenças ósseas, é crucial que os pacientes informem seus dentistas sobre o uso desses medicamentos e que os dentistas tomem precauções especiais durante os procedimentos odontológicos.

A interação entre bisfosfonatos e implantes dentários é uma questão importante na odontologia, pois o uso prolongado dessa classe medicamentosa pode afetar a integração dos implantes no osso. Haja vista o risco que o uso de bifosfonatos pode ter na osseointegração do implante, López-Cedrún et al.⁵ (2013) recomendam que, se o paciente estiver tomando o medicamento por mais de 3 anos, deve-se interromper o uso por pelo menos 3 meses antes da realização de qualquer cirurgia. Isso deve ser realizado em conjunto com o médico que prescreveu o medicamento e o paciente deve estar ciente de qualquer risco ou benefício ligado à interrupção. O paciente deve aguardar o tempo da recuperação cirúrgica para voltar a usar a medicação. Além disso, recomenda-se que os pacientes que usam

bifosfonatos sejam monitorados regularmente para detectar complicações e que recebam orientações sobre a higiene bucal adequada para prevenir infecções.

Levando em consideração a importância do sucesso dos implantes dentários tanto para a odontologia moderna quanto para o paciente, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca de artigos dos últimos 5 anos que tratam sobre a interação entre bisfosfonatos e implantes dentários.

MATERIAL E MÉTODO

o Estratégias de Busca

Foram recuperados artigos indexados na base de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) Odontologia. Realizou-se a busca em um único dia (06/03/2022), para evitar novas indexações, sendo estabelecido previamente o período de 5 anos (2018 a 2022), visando identificar um panorama mais atual sobre o tema.

o Critérios de Elegibilidade

Os critérios utilizados para inclusão das publicações foram: artigos científicos brasileiros com texto completo disponível, publicação no período de 2018 a 2022, conter expresso no título, palavras-chave e/ou resumo que o texto se referia a interação de bifosfonatos com implantes dentários. Foram descartados artigos de revisão, bem como aqueles provenientes de dissertações e teses.

o Seleção e Coleta de Dados

Após a consulta às bases de dados e a aplicação das estratégias de busca, foram identificados os estudos que atendiam aos critérios adotados e excluídos aqueles que apresentavam duplicidade. Os títulos e resumos dos estudos foram lidos e excluídos os que não contemplavam os critérios de elegibilidade. Após esse processo, os estudos foram lidos na íntegra, sendo excluídos aqueles que ainda não se encaixavam nos critérios avaliados, restando 12 artigos. A partir desta leitura, foi elaborada uma planilha em software de planilha de dados Microsoft Excel® 2016, para inserir as seguintes informações: base de dados, ano, autores, periódicos, DOI, características da amostra, objetivos, método, resultados e conclusões.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A consulta à base de dados da plataforma SciELO, PubMed e BVS Odontologia e a aplicação das estratégias de busca resultou em 12 artigos. Diante dos achados, um artigo (8,3%) é do ano de 2018, seis (50%) são de 2019, dois (16,6%) são de 2020, um (8,3%) de 2021 e um (8,3%) de 2022. Os artigos que compuseram a amostra final foram organizados na Tabela 1.

Observa-se que artigos selecionados

abordam os seguintes temas associados à implantes e bifosfonatos: osteonecrose da mandíbula/maxila (38%), menopausa (8%), diabetes mellitus tipo 2 (8%), osseointegração (8%), estabilidade de implantes (15%), osteoblastos (8%) e enxerto ósseo (8%)

Tabela 1. Artigos selecionados

AUTOR/ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO
Stramandinoli-Zanicotti et al. ⁶ (2018)	Revista Sul-brasileira de Odontologia (RSBO)	Relatar três casos de pacientes que fizeram uso de BFs no passado ou ainda utilizavam a medicação durante cirurgia para instalação de implantes dentários, abordando os principais fatores de risco para o desenvolvimento da ONIM (Osteonecrose induzida por medicamento).
Gil et al. ⁷ (2019)	Journal of Oral Implantology	Determinar se o período atualmente recomendado em que os bisfosfonatos orais devem ser descontinuados, antes de realizar a cirurgia de implante dentário, é suficiente para prevenir a BRONJ e descrever um tratamento alternativo para a BRONJ.
Pandey et al. ⁸ (2019)	The Journal of Contemporary Dental Practice	Determinar o efeito dos bisfosfonatos (BP) no osso alveolar e na terapia com implantes dentários em mulheres após a menopausa.
Khojasteh et al. ⁹ (2019)	Clinical Oral Investigations	Avaliar os efeitos precoces dos BFs no osso peri-implantar.
Steller et al. ¹⁰ (2019)	Journal of Oral Pathology & Medicine.	Investigar os impactos do PRP e do PRF na adesão de osteoblastos pré-tratados com bisfosfonato em superfícies de implantes de titânio usando o ensaio de contagem de células, o ensaio MTT, bem como o ensaio do analisador celular em tempo real e o escaneamento eletrônico.
Abtahi et al. ¹¹ (2019)	Clinical Oral Implant Research	Avaliar o efeito de um revestimento de bisfosfonato em um implante de titânio no quociente de estabilidade do implante (ISQ) e nos níveis ósseos marginais radiográficos nos implantes durante a cicatrização precoce.
Ding et al. ¹² (2019)	American Journal of Translational Research	Avaliar se a terapia local com BF preveniria a osseointegração de implante deteriorado em condições de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).
Yifat et al. ¹³ (2019)	The Journal of Craniofacial Surgery	Descrever o efeito dos bisfosfonatos na ossificação padrão de enxertos ósseos em um modelo de rato.
Nisi et al. ¹⁴ (2020)	The Journal of Craniofacial Surgery	Relatar uma série de casos de pacientes com osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação peri-implantar (MRONJ), em particular descrevendo o início da condição e o resultado do tratamento cirúrgico.
Pichardo et al. ¹⁵ (2020)	The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery	O objetivo deste estudo foi descobrir se os implantes dentários são um fator de risco para MRONJ.
Ryu et al. ¹⁶ (2021)	Clinical Oral Implants Research	Investigar a associação entre terapia com implantes dentários e osteonecrose da mandíbula (ONM) em pacientes com osteoporose e a relação entre extração dentária, implante dentário e ONM.
Al-Assaf e Bede ¹⁷ (2022)	The Journal of Craniofacial Surgery	O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da aplicação local de gel de bisfosfonato e gel de proteína morfogênica óssea humana recombinante 2, na estabilidade de implantes dentários de titânio e nível ósseo marginal.

Fonte: Dados da Pesquisa

o *Osteonecrose da Maxila/Mandíbula*

Dos 13 artigos selecionados, 5 tratavam sobre o tema escolhido relacionado à Osteonecrose da Mandíbula e/ou Maxila. Um estudo realizado por Stramandinoli-Zanicotti et al.⁶ teve por objetivo relatar três casos de pacientes que, durante a cirurgia de implantes dentários, faziam uso de bifosfonatos ou haviam utilizado no passado. Ademais, objetivaram, também, abordar os principais fatores de risco para o desenvolvimento da Osteonecrose Induzida por Medicamentos (ONIM). Dentre os casos relatados, em um deles a paciente havia feito uso de BF para tratamento de osteoporose dois anos antes de ser submetida ao procedimento cirúrgico para instalação de 6 implantes. Destes 6, 3 foram perdidos, tentando realizar a implantação mais 2 vezes, sem sucesso. Os 3 remanescentes apresentaram imagem radiolúcida ao redor. Sendo assim, com a finalidade de melhorar a vascularização e futura integração dos implantes presentes, os profissionais responsáveis pelo caso iniciaram um protocolo PENTO (Pentoxifilina 800 mg/ dia e Tocoferol 1.000 UI/dia).

Em outro caso relatado no artigo, a paciente fazia uso contínuo de BF devido a tratamento oncológico. Foi submetida a uma cirurgia para instalação de 3 implantes na mandíbula sem sucesso. Por fim, foi diagnosticada com ONIM e submetida ao protocolo PENTO, que resultou em melhorias locais. Entretanto, em decorrência ao câncer, a paciente veio a óbito meses depois. No último caso relatado, a paciente fazia uso de BF há 10 anos para tratamento de osteoporose, porém havia interrompido o uso por dores agudas na região de um implante, o qual havia sido instalado há 6 anos. A paciente foi diagnosticada com ONIM provocada pelo uso de BF oral associada a implante dentário e precisou fazer a retirada do implante.

Stramandinoli-Zanicotti et al.⁶ concluíram que, embora a ONIM ocorra com mais frequência em pacientes oncológicos, pois utilizam BFs endovenosos, usuários de BFs orais para tratamento de osteoporose também são considerados grupo de risco, sobretudo quando procedimentos odontológicos cirúrgicos como implantes dentários são realizados.

Outro estudo, realizado por Gil et al.⁷, teve dois objetivos, a saber: determinar se o tempo recomendado para descontinuar os bifosfonatos previamente a cirurgia de implante é suficiente para evitar a Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bifosfonatos (BRONJ) e definir um tratamento alternativo para esta complicação. Neste caso relatado, a paciente de 65 anos fazia uso de BF para tratamento de Osteoporose e interrompeu o uso da medicação 5 meses antes da

cirurgia de implante por orientação médica, mesmo assim, desenvolveu a BRONJ. A paciente compareceu à clínica 5 dias após a cirurgia com fortes dores na mandíbula, sobre o local onde foi instalado o implante. Ao exame clínico, constatou-se exposição óssea e optou-se por realizar cirurgia exploratória do local com continuação do antibiótico sistêmico por mais 4 dias.

Doze semanas depois, mesmo realizando tratamento com antibiótico sistêmico, bochechos com clorexidina e aplicação tópica sobre o local com gel de clorexidina, não houve sucesso. Foi realizado, então, tratamento cirúrgico com osteotomia da região necrótica associada à aplicação de PRGF, onde houve melhora da situação e os implantes foram colocados em função 41 semanas após a cirurgia.

Embora haja um protocolo que recomenda suspender a medicação por 3 meses prévios à cirurgia, a paciente desenvolveu a BRONJ mesmo tendo interrompido 5 meses antes. Mesmo que haja uma infinidade de tratamentos para tal complicação, não há evidências científicas suficientes para apoiar qualquer tipo de tratamento sob esta condição. Com base neste caso clínico, conclui-se que os efeitos adversos dos bifosfonatos ainda são imprevisíveis e que o PRGF demonstrou resultado promissor, mas que ainda há mais casos necessários para confirmar sua eficácia.

Nisi et al.¹⁴ realizaram um estudo com o objetivo de relatar casos de pacientes com Osteonecrose da Mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ), descrevendo a condição e o resultado do tratamento cirúrgico. Foram relatados 15 casos com MRONJ peri-implantar, sendo a amostra estratificada com base em medicamentos orais, farmacológicos e variáveis gerais de saúde. Foram avaliados 40 implantes no total, sendo a MRONJ presente em 29 implantes. O tratamento cirúrgico foi realizado com protocolo operatório padronizado, envolvendo remoção do implante, sequestrectomia, desbridamento de partes moles e curetagem óssea. Doze meses após a cirurgia, foi realizada uma avaliação do resultado cirúrgico.

Como resultados do estudo, os autores observaram que todas as lesões de MRONJ eram sintomáticas e em 6 pacientes foi detectada exposição óssea. Três pacientes foram detectados com estágio II da MRONJ, enquanto doze pacientes estavam no estágio III. A condição foi mais frequentemente desenvolvida em pacientes sob tratamento com ácido alendrônico para osteoporose e ácido zoledrônico em pacientes oncológicos, sendo a mandíbula mais afetada do que a maxila.

Em relação aos resultados cirúrgicos, após 12 meses de acompanhamento, a cicatrização completa foi obtida em 86,7% dos casos, com

100% de sucesso para MRONJ maxilar. Dois casos afetando a mandíbula foram resistentes à terapia cirúrgica. Ademais, a estratificação indicou 100% de resolução da doença para todas as lesões do estágio II, 83,3% de resolução da doença para o estágio III. Os autores também alegaram que os estágios I e II se beneficiam do tratamento conservador, enquanto o estágio III requer ressecção cirúrgica para obter palição de longo prazo da infecção e da dor. Entretanto, se o estágio II for refratário ao tratamento conservador, recomenda-se o desbridamento cirúrgico do osso afetado para reduzir a irritação dos tecidos moles.

Pichardo et al.¹⁵ realizaram um estudo com o objetivo de descobrir se os implantes são um fator de risco para a MRONJ. O estudo incluiu 18 pacientes em que os implantes estavam na região da MRONJ, 14 que tinham implantes antes do uso de bifosfonatos e quatro que usavam bifosfonatos antes ou no momento da colocação dos implantes. Os tempos médios entre a colocação dos implantes e o diagnóstico de MRONJ nesses dois grupos foram de 24 meses e 6 meses, respectivamente. Entre os 47 implantes estudados, 30 estavam localizados na região necrótica e todos os 30 foram perdidos espontaneamente ou tiveram que ser removidos durante o tratamento da MRONJ.

Os autores concluíram que há um risco aumentado de desenvolvimento de MRONJ em pacientes com implantes, sendo a cirurgia realizada e a peri implantite fatores desencadeantes para o desenvolvimento. Portanto, a prevenção da peri-implantite é de extrema importância. O desenvolvimento da MRONJ também dependerá do medicamento, da dose e do tempo de uso, porém, os bisfosfonatos intravenosos são mais relacionados ao desenvolvimento desta condição do que seu uso por via oral.

Ryu et al.¹⁶ realizaram um estudo na Coreia com o objetivo de investigar o risco de desenvolvimento de Osteonecrose da Mandíbula (ONM) em decorrência da extração dentária ou instalação de implantes em pacientes idosos com Osteoporose. A população estudada incluiu pacientes com mais de 70 anos de idade com histórico de osteoporose, que receberam medicamentos prescritos para osteoporose ou tiveram fraturas relacionadas à doença, e que realizaram cirurgia de extração ou instalação de implantes entre 2014 e 2016. Foi incluído dentre eles, pacientes osteoporóticos sem comorbidades e com comorbidades, dentre eles diabéticos, hipertensos e pacientes com Artrite Reumatóide. Além disso, pacientes com histórico de uso de bifosfonatos.

Dos 944.801 pacientes osteoporóticos estudados, 38.230 tinham implantes dentários. Pacientes com histórico de prescrição de AR e BFs tiveram uma maior incidência de ONM do que

aqueles sem eles. Os autores concluíram que a instalação de implantes não foi um fator de risco. Entretanto, pacientes osteoporóticos mais velhos que foram submetidos à extração dentária tiveram os maiores índices de ONM. Um risco maior ainda foi encontrado em pacientes com Artrite Reumatóide e pacientes com histórico de prescrição de BFs. A Diabetes Mellitus ou Hipertensão não aumentou o risco em nenhum grupo do estudo.

○ *Pós-Menopausa*

Pandey et al.⁸ realizaram um estudo com 30 mulheres com o objetivo de determinar o efeito dos BFs no osso alveolar e na terapia de implantes em mulheres após a pós-menopausa. As mulheres foram separadas em dois grupos, sendo o grupo 1 composto por 15 mulheres que utilizavam BF por 1 ano e meio. O grupo 2 consistia em 15 mulheres que, por outro lado, faziam uso de paratormônio. Todas as participantes haviam recebido pelo menos um implante dentário nos últimos 5 anos. A Densidade Mineral Óssea (DMO) e a espessura óssea foram avaliadas em ambos os grupos.

Em relação aos resultados, o grupo 1 teve 3,85% de falhas de implantes e o grupo 2 teve 3,15%. Houve diminuição da DMO de osso cortical e esponjoso em ambos os grupos. A diferença da DMO entre os dois grupos não foi significativa. Em contrapartida, houve um aumento da espessura do osso cortical com o uso BFs ao longo dos anos, resultando em uma diferença significativa entre os grupos. No tocante à conclusão da pesquisa, os autores recomendam que os pacientes em terapia com BFs devem ser cuidadosamente avaliados clínica e radiograficamente antes de tratamento com implantes dentários, pois esses agentes afetam a quantidade e a qualidade do osso cortical, especialmente na região posterior da mandíbula em pacientes com osteoporose.

○ *Diabetes Mellitus Tipo 2*

Xiaoqian et al.¹² realizaram um estudo para avaliar se a terapia local com BF preveniria a osseointegração de implante deteriorado em condições de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Isso porque, segundo os autores, a DM2 é uma das principais causas de osteoporose e é uma contraindicação para a terapia com implantes ósseos. Os BFs, por sua vez, desempenham um papel positivo no tratamento da osteoporose diabética.

Para avaliar a proliferação celular e determinar a concentração ideal de BF, os pesquisadores trataram células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea (BMSCs) e macrófagos da medula óssea (BMMs) com BFs em várias concentrações relativamente baixas por diferentes períodos de tempo. A partir da análise dos resultados, os autores concluíram que a administração local de BFs pode estimular a

remodelação óssea e representar uma estratégia de tratamento eficaz para prevenir a osseointegração de implantes deteriorados em condições de DM2.

○ Osseointegração

Um estudo realizado por Khojasteh et al.⁹ teve como objetivo avaliar o efeito do uso prolongado de altas doses de bifosfonatos intravenosos (BF IV - pamidronato "PAM") e bifosfonatos orais (alendronato - ALN), em marcadores de renovação óssea no sangue, verificando a qualidade e quantidade de osso peri-implantar após a instalação de implantes e observar sua osseointegração. Os níveis séricos de CTx (marcador bioquímico do metabolismo ósseo da reabsorção óssea) se mostraram reduzidos nos grupos que utilizaram BF; no entanto, não houve diferença discrepante entre os grupos que utilizaram PAM ou ALN. Isso significa que os níveis de CTx no sangue podem ser um indicativo de remodelação óssea, mas não um indicador preciso e confiável para a taxa exata de remodelação e o risco em desenvolver osteonecrose dos maxilares.

Khojasteh et al.⁹ concluíram que a administração de BFs ameaça a osseointegração, principalmente os intravenosos. Os BFs dificultam o processo de remodelação óssea, por isso, microfraturas por fadiga, trauma oclusal etc. podem predispor a complicações, uma vez que a remodelação destas será retardada. Ademais, os BFs em baixas doses podem ser benéficos, melhorando a preservação óssea marginal, porém, faltam mais estudos para deixar isso claro.

○ Estabilidade de Implantes

Um estudo realizado por Abtahi et al.¹¹ teve como objetivo avaliar o efeito de um revestimento de bisfosfonato em um implante de titânio no quociente de estabilidade do implante (ISQ) e nos níveis ósseos marginais radiográficos nos implantes durante a cicatrização precoce (2-8 semanas). A amostra consistiu em 16 pacientes que receberam um implante dentário revestido com zoledronato e um implante não revestido como controle. Os valores de ISQ foram obtidos na inserção e em 2, 4, 6 e 8 semanas. As radiografias foram obtidas na inserção e em 8 semanas. Os autores constataram que não houve diferenças significativas nos valores de ISQ entre os implantes revestidos e não revestidos durante a cicatrização precoce. Ademais, houve menos perda óssea marginal nos implantes revestidos.

Al-Assaf e Bede¹⁸ realizaram um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos da aplicação local de gel de bifosfonato e gel de proteína morfogênica óssea humana recombinante 2, na estabilidade de implantes de titânio e nível ósseo marginal. A amostra foi de 27 pacientes com dentes posteriores (superiores e inferiores) ausentes com um total de 71 implantes que foram usados para a

reabilitação. Os implantes foram divididos aleatoriamente em 4 grupos, a saber: aplicação local de gel de bifosfonato (grupo 1); aplicação local de gel de proteína morfogênica óssea humana recombinante 2 (grupo 2); aplicação local de uma fórmula mista de ambos os géis (grupo 3) e grupo controle sem aplicação de nenhum medicamento (grupo 4). A aplicação dos géis foi imediatamente pré inserção do implante.

Em relação aos resultados, houve um padrão semelhante de mudanças na estabilidade do implante ao longo do período de estudo em todos os grupos e a estabilidade dependeu do tempo de cicatrização sem diferença significativa entre os grupos. Não houve efeito significativo do tratamento em relação às diferenças no nível ósseo marginal dos grupos de estudo em relação ao controle, embora houvesse diferenças significativas nas superfícies palatina e mesiodistal entre os grupos de estudo.

○ Osteoblastos

Steller et al.¹⁰ realizaram um estudo com o objetivo de investigar os impactos do plasma rico em plaquetas (PRP) e da fibrina rica em plaqueta (PRF) na adesão de osteoblastos pré-tratados com bisfosfonato em superfícies de implantes de titânio usando o ensaio de contagem de células, o ensaio MTT, bem como o ensaio do analisador celular em tempo real e o escaneamento eletrônico. Como resultados, constataram que o ácido zoledrônico levou a uma diminuição da aderência dos osteoblastos na superfície do implante. Este efeito foi revertido pela adição de PRP ou PRF. Além disso, tanto o PRP quanto o PRF aumentaram o número e o comprimento dos filopódios em osteoblastos. Os autores concluíram que o PRP e a PRF podem melhorar a aposição óssea inicial e a cicatrização primária de implantes dentários em pacientes em tratamento com bisfosfonatos.

○ Enxerto Ósseo

Yifat et al.¹³ realizaram um estudo com o objetivo de descrever os efeitos dos bisfosfonatos no enxerto ósseo, utilizando ratos como modelo. Vinte ratos machos foram divididos em 2 grupos, sendo grupo estudo e controle. Um substituto ósseo foi adicionado aos defeitos mandibulares e coberto por membrana de colágeno reabsorvível, sendo irrigada com suspensão de bisfosfonatos no grupo estudo e irrigada com solução salina no grupo controle. A partir disso, foi realizada posteriormente a avaliação histomorfométrica e radiográfica.

Os resultados radiográficos demonstraram maior densidade óssea. Quanto à análise histomorfométrica, revelou-se uma quantidade maior de volume ósseo, com uma quantidade maior de osteoclastos e vasos sanguíneos encontrados no grupo controle. Com o estudo, concluiu-se que existe uma possibilidade de aumentar a quantidade

e a densidade óssea com a aplicação tópica de bisfosfonatos.

Os resultados da presente revisão mostraram que existem diversos fatores associados ao uso de bifosfonatos, tanto positivos quanto negativos. No que tange aos implantes dentários, especificamente, grande parte dos artigos relacionou o tema à Osteonecrose da Mandíbula e/ou Maxila, muitas vezes devido ao uso de medicamentos antirreabsortivos, dentre eles os bifosfonatos. Os achados também mostraram que existem riscos maiores para pacientes que fazem uso de bifosfonatos intravenosos^{6,9,15} em comparação ao uso oral.

Outro fator que merece atenção é a pós-menopausa, visto que é um fator que aumenta as chances de as mulheres adquirirem osteoporose¹⁸. Dessa maneira, aumenta também a chance da necessidade do uso de bifosfonatos. O profissional, portanto, deve avaliar cuidadosamente as pacientes candidatas a implantes dentários que se encontram nessa fase da vida⁸.

Em relação aos estudos que não mostraram diferenças significativas, no que tange aos tratamentos que deram certo com o uso de BFs, Khojasteh et al.⁹ alegam que a administração local de BFs pode representar uma estratégia de tratamento eficaz para prevenir a osseointegração de implantes deteriorados. Ademais, Yifat et al.¹³ acreditam que existem chances de aumentar a quantidade e densidade óssea com a aplicação tópica de BFs.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os bifosfonatos são um grupo de medicamentos usados para prevenir e tratar doenças ósseas, como osteoporose. Embora os bifosfonatos sejam eficazes no tratamento dessas condições, também podem ter efeitos colaterais indesejados, como osteonecrose da mandíbula/maxila e outras condições. O uso dos bisfosfonatos é uma questão que merece a atenção dos cirurgiões-dentistas, principalmente os implantodontistas, pois o uso prolongado dessa classe medicamentosa pode afetar a osseointegração, por exemplo. Dessa maneira, acredita-se que o presente estudo cumpriu o objetivo ao qual se propôs, ao realizar uma revisão de literatura acerca do tema nos últimos cinco anos.

A busca por artigos mostrou que há poucas pesquisas e relatos de casos recentes sobre a interação entre bifosfonatos e implantes dentários, algo que se faz extremamente necessário devido à importância do assunto. Ademais, poucos estudos encontrados eram brasileiros, sendo a maior parte realizados em outros países, o que mostra a necessidade de se debruçar sobre o tema. Foram selecionados doze artigos a partir dos critérios de elegibilidade e os temas associados à implantes e

bifosfonatos encontrados foram: osteonecrose da mandíbula/maxila, pós-menopausa, diabetes mellitus tipo 2, osseointegração, estabilidade de implantes, osteoblastos e enxerto ósseo.

Alguns estudos não mostraram diferenças significativas no sucesso de implantes de pacientes que faziam o uso de BFs quando comparado aos que não faziam. Outros, revelaram que há uma maior chance de insucesso quando se faz o uso, principalmente dos medicamentos intravenosos. Grande parte dos estudos selecionados relacionavam BFs à osteonecrose da mandíbula/maxila. Embora essa condição possa ocorrer em pessoas que não tomam bifosfonatos, os pacientes que fazem uso desses medicamentos têm um risco aumentado de desenvolver a condição. Especificamente, a condição está associada ao uso de bifosfonatos de alta potência e ao uso prolongado desses medicamentos.

Haja vista os dados apresentados, faz-se importante que os pacientes que tomam bifosfonatos informem seus dentistas sobre o tempo de uso e qualquer sintoma incomum na boca, como dor, inchaço ou feridas. Aos dentistas, por sua vez, cabe uma avaliação clínica e radiográfica minuciosa dos pacientes que utilizam BFs. Além disso, cabe aos profissionais informar dos potenciais riscos e benefícios de se realizar procedimentos cirúrgicos como os implantes dentários.

REFERÊNCIAS

1. Resnik RR, Misch CE. Fundamentos dos implantes dentais. In: RESNIK, Randolph R. Misch Implantes dentais contemporâneos. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN: Grupo Editorial Nacional, 2022.
2. Misch CE Rationale for dental implants. In: Misch CE. Dental Implant Prosthetics. 2. ed. St. Louis: Mosby, 2015. cap. 1.
3. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. Scand J Plast Reconstr Surg. 1969;3(2):81-100.
4. Fernandes SL, Sousa CR, Gonçalves Júnior U, Carrijo MO, Tieghi Neto V. Bisfosfonatos e a osseointegração. JMD. 2020;10(1):25-8.
5. López-Cedrún JL, Sanromán JF, García A, Peñarrocha M, Feijoo JF, Limeres J et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. Br J Oral Maxillofac Surg. 2013;51(8):874-79
6. Stramandinoli-Zanicotti RT, Deliberador TM, Candido B, Hurczulack MV, Schussel JL, Torres-Pereira C et al. Implantes dentários em pacientes usuários de bifosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos. RSBO. 2018;15(1):15(1):50-9.

7. Gil IG, Ponte BM, Mateo ST, García JJ. Treatment of Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with plasma rich in growth factors after dental implant surgery: a case report. *J Oral Implantol.* 2019;45(4):289-96.
8. Pandey A, Verma S, Malhan S, Mittal N, Chaudhary A, Gera T. Evaluation of Effect of Bisphosphonates on Dental Implant Therapy in Postmenopausal Women Using Cone Beam Computed Tomography. *J Contemp Dent Pract.* 2019;20(1):51-5.
9. Khojasteh A, Dehghan MM, Nazeman P. Immediate implant placement following 1-year treatment with oral versus intravenous bisphosphonates: a histomorphometric canine study on peri-implant bone. *Clin Oral Investig.* 2019;23(4):1803-809.
10. Steller D, Herbst N, Pries R, Juhl D, Klinger M, Hakim SG. 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.* 2019;48(10):943-50.
11. 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.* 2019;30(1):49-58.
12. Ding X, Yang L, Hu Y, Yu J, Tang Y, Luo D, Zheng L. Effect of local application of bisphosphonates on improving peri-implant osseointegration in type-2 diabetic osteoporosis. *Am J Transl Res.* 2019;11(9):5417-37.
13. Yifat M, Hila E, Avraham H, Inchingolo F, Mortellaro C, Peleg O, Mijiritsky E. Histologic and Radiographic Characteristics of Bone Filler Under Bisphosphonates. *J Craniofac Surg.* 2019;30(4):1085-88.
14. Nisi M, Izzetti R, Gennai S, Bellini P, Graziani F, Gabriele M. Surgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Patients Related to Dental Implants. *J Craniofac Surg.* 2020;31(4):1037-41.
15. Pichardo SEC, van der Hee JG, Fiocco M, Appelman-Dijkstra NM, van Merkesteyn JPR. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(7):771-76.
16. Ryu JI, Kim HY, Kwon YD. Is implant surgery a risk factor for osteonecrosis of the jaw in older adult patients with osteoporosis? A national cohort propensity score-matched study. *Clin Oral Implants Res.* 2021;32(4):437-47.
17. Al-Assaf DA, Bede SY. The effects of local alendronate with or without recombinant human bone morphogenetic protein 2 on dental implant stability and marginal bone level: a randomized controlled study. *J Craniofac Surg.* 2022;33(4):1003-7.
18. Barbosa BL, Borges GD, Siqueira EC. Ocorrência de Osteoporose e Fraturas em mulheres Pós-Menopausa: Revisão de Literatura. *BJHR.* 2022;5(1):2783-92.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Hiskell Francine Fernandes e Oliveira
Departamento de Materiais Odontológicos e Prótese-
Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Odontologia de Araçatuba,
16015-050 Araçatuba – SP, Brasil
E-mail: hiskell.fernandes@unesp.br

Submetido em 29/05/2023

Aceito em 08/06/2023