

O Uso Tópico de Bisfosfonatos em Implantes Dentários: Avanços e Potencialidades - Revisão da Literatura

Topical Use of Bisphosphonates in Dental Implants: Advances and Potentialities – Literature Review

Janaina Mendes Ferreira^a, Renata Maria Mamprin Stopiglia^a, Iris Emanuella Leite Santos^b

a: Cirurgiã Dentista, Docente do Curso de Odontologia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, Brasil

b: Cirurgiã Dentista Graduada em Odontologia no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, Brasil

RESUMO

Os bisfosfonatos (BFs) são fármacos utilizados no tratamento de doenças ósseas, como osteoporose e metástases, inibindo a reabsorção óssea por meio do bloqueio da atividade dos osteoclastos. Com o aumento da demanda por implantes dentários, a qualidade e a quantidade óssea podem comprometer a regeneração e o sucesso do tratamento. Estratégias recentes sugerem a aplicação tópica ou o uso de implantes liberadores de BFs para melhorar a fixação e a osseointegração. Essa abordagem permite o aumento das concentrações locais, evitando toxicidade sistêmica e inibindo a atividade osteoclástica, favorecendo a formação óssea, reduzindo a peri-implantite e aumentando a sobrevivência dos implantes. Este estudo consiste em revisão da literatura, objetivando levantar dados sobre o uso local de BFs e delinear perspectivas futuras em procedimentos dentários. A literatura sugere que BFs aplicados em implantes dentários demonstram efeitos benéficos na promoção da saúde óssea, redução da peri-implantite e melhora da osseointegração. Entretanto, devido à escassez de pesquisas com número significativo de pacientes e acompanhamento a longo prazo, mais estudos são necessários para avaliar sua eficácia.

Descritores: bisfosfonatos, implantes dentários, osseointegração, biomateriais, engenharia tecidual

ABSTRACT

Bisphosphonates (BFs) are drugs used to treat bone diseases, such as osteoporosis and metastases, by inhibiting bone resorption through osteoclast activity inhibition. With the increasing demand for dental implants, bone quality and quantity may compromise regeneration and treatment success. Recent strategies suggest topical application or BF-releasing implants to improve fixation and osseointegration. This approach allows increased local concentrations, avoiding systemic toxicity and inhibiting osteoclastic activity, thereby promoting bone formation, reducing peri-implantitis risk, and increasing implant survival. This study consists of a literature review aimed at gathering data on the local use of BFs and outlining future perspectives in dental procedures. The literature suggests that BFs applied to dental implants demonstrate beneficial effects in promoting bone health, reducing peri-implantitis risk, and improving osseointegration. However, due to the scarcity of studies with large patient samples and long-term follow-up, further research is needed to evaluate their efficacy.

Descriptors: bisphosphonates, dental implants, osseointegration, biomaterials, tissue engineering

INTRODUÇÃO

Os Bisfosfonatos (BFs) são uma classe de medicamentos usados no tratamento de doenças ósseas, cuja descoberta e desenvolvimento começaram na década de 1960¹. Eles são análogos quimicamente estáveis do pirofosfato inorgânico e têm a capacidade de inibir a reabsorção óssea, inativando a atividade dos osteoclastos². Os BFs são indicados no tratamento de doenças como osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia e doenças oncológicas associadas a metástase no osso, como o mieloma múltiplo. Eles podem ser administrados por via oral ou intravenosa e podem ficar incorporados na matriz óssea por um longo período^{3,4}.

Paralelamente a esse cenário, é notório o crescimento considerável na procura pela substituição de dentes perdidos por terapia com colocação de implantes dentários e próteses implantossuportadas. Contudo, a qualidade e quantidade óssea dos pacientes podem ser afetadas por doenças sistêmicas e outras condições, o que pode resultar em taxas mais baixas de regeneração óssea e sucesso na terapia com implantes⁵. Tradicionalmente, o uso dos BFs tem sido realizado de forma sistêmica; porém, recentemente, tem sido sugerido que implantes que liberam BFs distintos de outros fatores de crescimento osteoindutores podem ser usados para melhorar a fixação do implante e acelerar a osseointegração. A saúde sistêmica determina a possibilidade de reabilitação com implante, enquanto a ausência de hábitos nocivos ou parafuncionais, bem como a qualidade e quantidade do tecido ósseo, determinam o sucesso do implante^{5,6}.

Recentemente, os revestimentos de superfície de implantes estudados incluem os BFs. A aplicação local destes fármacos tem o potencial de obter, localmente, concentrações elevadas, evitando, ao mesmo tempo, a toxicidade sistêmica⁷. O interesse no uso de BFs como biomoduladores ósseos em implantes dentários ocorre devido à capacidade destes medicamentos em inibir a atividade osteoclástica, tendo uma influência positiva na formação e remodelação óssea e, conseqüentemente, melhorando a osseointegração dos implantes dentários⁸. Estudos relatam que é vantajoso o uso de implantes de titânio com superfície tratada com BFs pela melhor fixação mecânica destes implantes. O aumento da formação óssea ao redor dos implantes de titânio está associado a uma melhor estabilidade mecânica. O aço inoxidável, por outro lado, é mais facilmente embutido e mostrou menor resistência mecânica de ligação do que o de titânio⁹.

Vários aspectos farmacológicos relevantes para a ação dos BFs no osso ainda não são completamente compreendidos. Isso se deve principalmente às complexas e únicas propriedades farmacológicas dos BFs. Eles apresentam propriedades que os distinguem de

outras terapias, incluindo captação seletiva no esqueleto, preferencialmente nos locais com remodelação óssea, o que é responsável pela sua eficácia e segurança¹⁰. Sendo assim, este trabalho tem o objetivo de levantar dados bibliográficos sobre o uso dos BFs em diferentes formas de aplicação e discutir seus resultados, delineando uma perspectiva do uso futuro dos mesmos nos procedimentos dentários.

MÉTODO

Delineamento do Estudo

Esta é uma revisão da literatura, conduzida de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹¹. A pergunta norteadora foi formulada com base na estratégia PICO: "Em pacientes submetidos à reabilitação com implantes dentários (P), a aplicação local de bisfosfonatos (I), comparada à ausência de tratamento ou placebo (C), influência positivamente a osseointegração e a estabilidade do implante (O)?"

Fontes de Informação e Estratégia de Busca

A busca foi realizada nas bases de dados *PubMed/MEDLINE*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Google Scholar*, abrangendo publicações de janeiro de 2001 a dezembro de 2022. A estratégia de busca combinou os seguintes descritores controlados e palavras-chave: "Bisfosfonatos" AND "Implantes Dentários" AND "Osseointegração" AND ("Biomateriais" OR "Engenharia Tecidual"), e seus correspondentes em inglês: *Bisphosphonates* AND *Dental Implants* AND *Osseointegration* AND (*Biomaterials* OR *Tissue Engineering*).

Critérios de Elegibilidade

Inclusão: (i) estudos originais, ensaios clínicos, estudos *in vivo* e *in vitro* que investigassem a aplicação tópica/local de BFs em implantes dentários; (ii) textos completos disponíveis nos idiomas português ou inglês; (iii) estudos que reportassem desfechos relacionados à osseointegração, estabilidade primária/secundária ou formação óssea peri-implantar. Exclusão: (i) revisões de literatura, cartas ao editor, relatos de caso e resumos de congressos;

(ii) estudos que não apresentassem dados específicos sobre a interação BFs-implante; (iii) artigos com metodologia incompleta ou indisponível.

Seleção dos Estudos e Extração de Dados

Os estudos foram selecionados por meio da leitura de títulos, resumos e textos completos dos artigos previamente identificados.

Avaliação da Qualidade Metodológica

Foram considerados aspectos como randomização, cegamento, tamanho amostral, clareza na descrição dos métodos e conflitos de interesse.

Síntese dos Resultados

Devido à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos (diferentes modelos experimentais, intervenções e desfechos), optou-se por uma síntese qualitativa dos dados, organizada por tipo de estudo e desfecho avaliado.

Resultados da Busca

Após a triagem inicial, recuperação de textos completos e aplicação dos critérios de elegibilidade, 52 estudos foram incluídos nesta revisão.

REVISÃO DE LITERATURA

Osseointegração

A osseointegração é definida como uma ligação direta entre o implante e o osso, sem interposição de tecido mole, permitindo que o implante suporte carga funcional. Logo após a instalação do implante, proteínas plasmáticas aderem à superfície, formando um coágulo, e a angiogênese torna-se mais evidente na parte esponjosa do osso vivo. Os principais fatores de risco para o insucesso da osseointegração incluem: tabagismo, radioterapia, diabetes, doença periodontal ativa, osteoporose, idade do paciente e densidade óssea deficiente, sendo o tabagismo um dos principais fatores comprometedores^{12,13}.

Antes da colocação de implantes nos maxilares, a quantidade e qualidade óssea devem ser avaliadas radiograficamente¹⁴. Uma variedade de técnicas de imagem está disponível, desde radiografias convencionais (periapical, oclusal, panorâmica e cefalométrica) até técnicas mais específicas, como a tomografia computadorizada^{14,15}. Cada modalidade possui vantagens, desvantagens e indicações específicas¹⁴.

É de extrema importância realizar uma análise minuciosa, iniciando com uma anamnese criteriosa para verificar o estado geral de saúde do paciente, seguida de exames laboratoriais e radiográficos. Isso garante um planejamento adequado e a verificação da condição óssea, assegurando o sucesso da osseointegração. Essa análise baseia-se na classificação da qualidade óssea, como: tipo I (osso cortical denso); tipo II (osso cortical denso e osso trabeculado grosso); tipo III (osso cortical fino e trabeculado fino); tipo IV (osso trabeculado fino). O tipo ósseo II é o mais indicado para alcançar uma osseointegração com boa estabilidade primária¹².

A osseointegração assemelha-se ao processo de cicatrização óssea, porém é modificada pelas características do implante, pela estabilidade da fixação e pelas injúrias térmicas da fresagem. A perfuração para o implante não é necessariamente acompanhada por necrose óssea; assim, a etapa de aposição óssea periférica pode iniciar-se mesmo sem uma etapa prévia de remodelagem do osso necrosado, permitindo que o osso neoformado suporte as pressões derivadas da função oclusal¹⁶.

Bisfosfonatos

Os BFs são fármacos sintéticos análogos ao pirofosfato (uma substância endógena, inibidora natural da reabsorção óssea)¹. Presentes na corrente sanguínea, os BFs ligam-se aos cristais de hidroxiapatita dos ossos e afetam processos intracelulares. Eles promovem a diminuição da atividade osteoclástica e da reabsorção óssea, levando a célula à morte por apoptose, o que estimula indiretamente a atividade osteoblástica². Essa alteração ocorre também devido ao efeito antiangiogênico dos BFs, ou seja, existe uma diminuição na formação de tubos capilares e do fator de crescimento endotelial¹².

A principal função dos BFs é inibir a reabsorção óssea, mas, como efeito colateral, leva também a uma redução da renovação e da remodelação óssea. Eles agem inibindo a diferenciação e a maturação dos osteoclastos¹³.

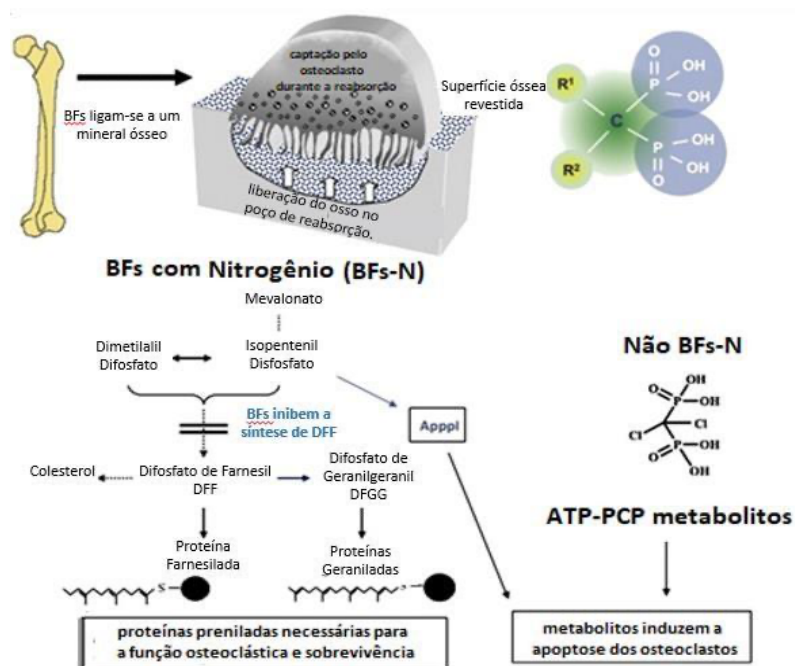


Figura 1. Mecanismos celulares e bioquímicos de ação dos BFs.

Fonte: Russell, R. Graham G. *Bisphosphonates: The first 40 years. Bone.* 2011;(49):2–19.

Após a endocitose dos BFs, os osteoclastos apresentam alterações morfológicas, como a perda da superfície ativa (borda em escova), essencial na liberação de íons H^+ (acidificação do meio) e enzimas lisossômicas (como a catepsina K), responsáveis pela dissolução dos cristais de hidroxiapatita presentes na matriz óssea. A perda desta superfície ativa diminui a área de contato com a matriz óssea no processo de reabsorção, fazendo o osteoclasto perder sua capacidade de reabsorção, promovendo sua apoptose e, consequentemente, a diminuição da reabsorção óssea¹⁰.

Os BFs são drogas utilizadas no tratamento de pacientes com metástases ósseas (câncer de mama, próstata, pulmão), mieloma múltiplo, doença de Paget e osteoporose^{3,17}. Eles se apresentam sob duas formas químicas principais: não nitrogenados e nitrogenados. Devido à importância do uso desses fármacos, deve-se estar ciente dos efeitos colaterais correlacionados^{2,18}. Um efeito significativo é a osteonecrose dos maxilares (ONM), considerada a complicação mais grave. Existem diversos tipos de BFs no mercado, como Alendronato, Zoledronato, Ibandronato, Risedronato, Pamidronato, Etidronato, Clodronato e Neridronato, porém alguns são mais prescritos que outros. Segundo estudos, o Alendronato é um dos mais utilizados. Essas drogas podem ser administradas via oral e intravenosa (IV). O uso intravenoso de BFs é a forma mais potente e considerada com maior predisposição para o desenvolvimento de osteonecrose, enquanto o risco via oral é extremamente baixo^{12,13,19}.

Tabela 1. Medicamentos mais utilizados encontrados na literatura:

Princípio ativo	Nome Comercial	Geração	Via de Administração
Iodronato	Didronel®	1°	Oral
Alendronato	Forsamax®	2°	Oral
Pamidronato	Aredial®	2°	Oral
Zoledronato	Zometa® Aclasta®	3°	IV
Ibandronato	Boniva®	3°	Oral / IV
Risedronato	Actonel®	3°	Oral

Fonte: Ruggiero et al. *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. J. Oral Maxillofac Surg* 2014.

A ação dos BFs varia de acordo com o seu tipo: os BFs não nitrogenados são menos potentes (primeira geração), e os nitrogenados são mais potentes devido à sua modificação para obterem um melhor desempenho antirreabsortivo (segunda e terceira geração). Os BFs intravenosos são empregados em casos mais graves, no tratamento de pacientes oncológicos²⁰.

Alguns fatores devem ser levados em consideração, como: fármaco utilizado, dose, via de administração e tempo de tratamento. A maior incidência da osteonecrose associada aos BFs está relacionada aos BFs nitrogenados administrados por via intravenosa, acometendo a mandíbula na maioria dos casos²¹.

Em relação aos BFs nos implantes, a literatura mostrou o uso do ácido zoledrônico, ibandronato²², clodronato⁶, risedronato²³ e pamidronato. Combinações dos mesmos também foram utilizadas, tendo como método de aplicação o uso tópico. Guimarães e colaboradores⁵ aplicaram 1 mL de gel de alendronato de sódio (10 mg/g) diretamente no leito implantar previamente à colocação do implante. Em outros estudos, os BFs foram incorporados na superfície dos implantes através de redes de fibrina ou fibrinogênio^{8,24}, ou ainda, pela imersão do implante nos BFs²⁵ durante períodos que variaram entre 24 horas e 1 semana. Já Zuffetti e colaboradores recorreram a uma técnica combinada com aplicação direta no leito implantar e imersão do implante numa solução aquosa de clodronato 3%, durante 5 minutos⁶.

Efeitos Colaterais dos Bisfosfonatos

O tratamento sistêmico com essas drogas tem sido associado a uma série de complicações, incluindo efeitos colaterais renais e gastrointestinais, especialmente úlceras esofágicas. Além disso, existem relatos na literatura de osteonecrose dos maxilares, além da inibição da cicatrização de tecidos moles e duros, acumulando-se no tecido ósseo devido ao aumento da dosagem^{12,19}. A razão pela qual os BFs afetam exclusivamente o osso maxilar não é clara, e muitos fatores podem estar implicados, incluindo as características anatômicas do osso alveolar, sua fina camada epitelial sobrejacente, estresse mecânico causado pela mastigação e processos inflamatórios (periodontite)²⁶.

Embora existam muitos dados sobre os efeitos benéficos dos BFs no tratamento das doenças ósseas avançadas, esses fármacos são associados não só a um aumento da massa óssea e diminuição do risco de fraturas, como também diversos relatos documentam a capacidade destes medicamentos em causar lesões locais de osteonecrose. Muitos casos inicialmente relatados ocorreram após cirurgia óssea em pacientes que faziam uso de BFs mais potentes contendo nitrogênio: o pamidronato e o ácido zoledrônico. Todavia, lesões de osteonecrose também foram relatadas com BFs orais: o risedronato e o alendronato¹⁵.

A patogênese da osteonecrose dos maxilares ainda é pouco compreendida e parece ter múltiplos fatores envolvidos. A diminuição da renovação óssea pode contribuir para o desenvolvimento da osteonecrose, resultando em atividade inadequada de células que reabsorvem o osso, o que impede a cicatrização após a extração dentária²⁷. A infecção local é um fator importante na ocorrência da osteonecrose, com a presença de leucócitos e bactérias no tecido afetado²⁸. As bactérias estimulam a reabsorção óssea, contribuindo para a necrose. Além disso, as bactérias podem aumentar a reabsorção óssea localmente por meio da produção de citocinas. A mucosa oral danificada pode contribuir para a infecção, que, por sua vez, pode causar mais danos à mucosa. Os BFs também podem afetar a resposta imune à infecção, ativando células específicas (células T) e prejudicando a resposta imune^{29,30}. O denosumabe, assim como alguns tratamentos para o câncer, pode afetar a função dos monócitos, sendo um possível fator contribuinte para o desenvolvimento da osteonecrose³¹. Os BFs também podem ter efeitos antiangiogênicos^{29,30} e o uso de inibidores de tirosina quinase e anticorpos monoclonais pode estar associado à ocorrência de osteonecrose, isoladamente ou em combinação com BFs e denosumabe^{32,33}. Por último, a predisposição genética pode aumentar o risco de osteonecrose em certos indivíduos que apresentam polimorfismos no gene da farnesil pirofosfato sintase ou nos genes do citocromo P450 CYP2C8^{34,35}.

Um risco potencial associado aos implantes dentários revestidos com BFs seria a redução da reabsorção em caso de infecção, preservando o osso infectado, levando à osteomielite crônica, semelhante à osteonecrose da mandíbula³⁶. No entanto, se tais efeitos adversos locais aparecerem, o problema seria facilmente resolvido removendo o osso contendo bisfosfonato nas imediações do implante⁸.

Num contexto geral, o uso dos BFs situa a utilização dos mediadores angiogênicos junto ao tratamento odontológico. Porém, a literatura vem demonstrando nos últimos anos que a engenharia tecidual vem contribuindo na minimização dos efeitos que impedem a osseointegração, a qual poderia levar ao insucesso da terapia peri-implantar^{1,16,23}.

Uso dos Bisfosfonatos como Revestimento no Peri-implante

A pesquisa clínica tem se dedicado a estudar como aprimorar a recuperação e prevenir a deterioração do osso em cirurgias de implantes. O titânio e o aço inoxidável têm sido as opções mais comuns como materiais para implantes dentários, devido à sua alta resistência mecânica, excelente biocompatibilidade, baixo potencial de toxicidade e elevada resistência à corrosão³⁷. Entretanto, o titânio em sua forma pura é altamente reativo, mas quando entra em contato com o oxigênio, forma-se uma camada superficial de óxido de titânio (TiO₂), que estabiliza a superfície e permite a osseointegração³⁸. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas várias superfícies de implantes com características distintas, com o objetivo de aprimorar a osseointegração^{1,22}.

Recentemente, os estudos têm se concentrado em revestimentos de superfície de implantes que incluem os BFs^{1,39}. Apesar dos efeitos colaterais graves associados ao uso sistêmico desses medicamentos, têm-se observado resultados promissores com sua aplicação localizada⁵. A administração local desses fármacos possibilita a obtenção de concentrações elevadas na região, ao mesmo tempo em que minimiza a toxicidade sistêmica⁴⁰. O interesse no uso de BFs como biomoduladores ósseos em implantes dentários deve-se à sua capacidade de inibir a atividade dos osteoclastos, o que tem um efeito benéfico na formação e remodelação óssea, melhorando assim a osseointegração dos implantes de titânio, sem causar efeitos colaterais indesejáveis em todo o organismo⁵.

Implantes dentários com revestimento liberador de fatores bioativos (BFs) têm demonstrado reduzir a perda óssea marginal em comparação com implantes sem esse revestimento⁴¹. Após a colocação do implante, ocorre uma pequena reabsorção óssea marginal e essas pequenas alterações são consideradas parte de um processo fisiológico⁴². Fatores bioativos, como os

BFs ou a proteína morfogenética óssea 2²², têm sido utilizados em implantes de várias maneiras, como revestimentos biomiméticos ou plasma pulverizado, devido à sua afinidade com hidroxiapatita e fosfatos de cálcio⁴³. Outras abordagens incluem a fixação de BFs à superfície de titânio através de fibrinogênio⁴¹, anodização e tratamento térmico²², ou imobilização em uma superfície porosa. Para garantir uma entrega eficaz de medicamentos, é necessário um meio de liberação sustentada e lenta do agente farmacológico do dispositivo de entrega⁴⁴.

DISCUSSÃO

Além da odontologia, considera-se o uso de parafusos revestidos com BFs para fixação de fraturas osteoporóticas, maior longevidade da fixação externa e melhor estabilidade inicial em substituições articulares, demonstrando que o tratamento com BFs pode melhorar a estabilidade inicial de artroplastias totais do joelho⁴⁵.

Entretanto, observa-se também variabilidade nas metodologias, doses e tipos de BFs utilizados na literatura. Embora os BFs compartilhem propriedades fundamentais como classe farmacológica, existem diferenças químicas, bioquímicas e farmacológicas significativas entre as moléculas, especialmente quanto à velocidade e duração de ação³. A evidência disponível sugere que cada BF apresenta um perfil distinto de ligação mineral e ações bioquímicas intracelulares^{2, 46}.

Wehner e colaboradores realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a atividade da fosfatase alcalina em osteoblastos após cultura celular em superfícies de titânio revestidas com BFs⁴⁷. A fosfatase alcalina é considerada um marcador amplamente utilizado para a diferenciação precoce de osteoblastos *in vitro* e é crucial para a formação óssea⁴⁸, aumentando a concentração local de fosfato inorgânico e promovendo processos de mineralização⁴⁹. Esta meta-análise mostrou que o revestimento de superfícies de titânio com BFs aumenta a atividade da fosfatase alcalina em osteoblastos após 3 dias (n = 1), 7 (n = 7), 14 (n = 6) e 21 (n = 3) dias (coeficiente beta de 7 dias = 1,363, valor p = 0,001; coeficiente beta de 14 dias = 1,325, valor p < 0,001; coeficiente beta de 21 dias = 1,152, valor p = 0,159), sugerindo que os revestimentos de BFs em superfícies de implantes de titânio podem ter efeitos benéficos no comportamento osteogênico de osteoblastos cultivados *in vitro*⁴⁷.

Em um estudo de Abtahi e colaboradores (2012), selecionaram dezesseis pacientes para receber implantes de titânio pareados na maxila, de forma randomizada e duplo-cega. Um implante em cada par foi revestido com uma fina camada de fibrinogênio contendo 2 BFs e o

outro implante não foi tratado. A fixação foi avaliada pela medição da frequência de ressonância (Quociente de Estabilidade do Implante – QEI), servindo como um proxy para a rigidez da construção osso-implante. O aumento do QEI aos 6 meses de seguimento foi a variável primária e nenhum dos pacientes apresentou complicações. A frequência de ressonância aumentou 6,9 unidades QEI a mais para os implantes revestidos ($p = 0,0001$; Cohen's $d = 1,3$). A diferença média no aumento do QEI e o tamanho do efeito sugeriram uma melhora clinicamente relevante, e as radiografias mostraram menor reabsorção óssea na margem do implante tanto aos 2 meses ($p = 0,012$) quanto aos 6 meses ($p = 0,012$). Os autores concluíram que um revestimento fino de fibrinogênio com eluição de BFs pode melhorar a fixação de implantes metálicos no osso humano⁸.

Dentre as metodologias do uso dos BFs locais, um estudo levantou a hipótese de que a reabsorção de enxertos ósseos tratados com uma solução de ibandronato seria menos avançada do que os enxertos ósseos tratados com solução salina. Selecionaram dez pacientes submetidos à osteotomia sagital bilateral e incluíram em um estudo duplo-cego randomizado com controles internos. Cada paciente recebeu um enxerto ósseo tratado com solução de ibandronato em um lado e um enxerto tratado com soro fisiológico (controles) no lado oposto. Radiografias para a medição do volume ósseo foram obtidas em 2 semanas e 6 meses após a cirurgia. Em oito dos nove pacientes, os enxertos ósseos de ibandronato mostraram um aumento no volume ósseo em comparação com a linha de base, com um ganho médio de 126 mm^3 (40% a mais que na linha de base), com uma variação de $+27$ a $+218 \text{ mm}^3$. Apenas um enxerto tratado com ibandronato apresentou diminuição do volume ósseo (8%). Nos controles, foi observada uma perda média de volume ósseo de -146 mm^3 (58% da linha de base), com uma variação de -29 a -301 mm^3 . Esses resultados demonstraram que o uso local de ibandronato em enxertos ósseos aumenta o volume ósseo remanescente, oferecendo novas oportunidades para cirurgias bucomaxilofaciais na preservação de enxertos ósseos e colocação de implantes dentários⁵⁰.

Em outro estudo de Abtahi e colaboradores (2016), elegeram dezesseis pacientes com necessidade de pelo menos 2 implantes dentários na maxila em locais com qualidade óssea semelhante (idade média de 65 anos, 11 mulheres) para receberem um implante revestido com BFs e um implante comum. Durante o primeiro follow-up, seus resultados demonstraram sucesso em 14 pacientes e em 2 não houve resultado significativo. Após 18 meses, todos os implantes estavam funcionando bem, com pouca perda óssea geral, embora um paciente tenha apresentado maior reabsorção, cerca de 2 mm para ambos os implantes. A perda óssea marginal média para os implantes de controle foi de 0,66 mm, variando de 0 a 1,75 mm. Em 5 anos, dos 14 pacientes, 2 haviam falecido, mas não foram relatados problemas com os

implantes pelos familiares dos pacientes e os demais pacientes não apresentaram complicações nos implantes ao longo do tempo. Em sua conclusão, sugeriram que um revestimento fino de fibrinogênio com eluição de BFs poderia melhorar a fixação de implantes metálicos no osso humano⁴².

Corroborando com os resultados de Abtahi, um estudo de Zuffetti e colaboradores concluiu que a administração tópica de BFs pode afetar positivamente a sobrevida do implante na pré-carga e nas fases pós-carga em pacientes parcial e totalmente edêntulos. Em seu estudo, avaliaram a eficácia da administração tópica de BFs na terapia com implantes de pacientes com edentulismo bilateral ou total. Foram selecionados 39 pacientes, onde cada um recebeu de um lado implantes controle (forma convencional) e do outro lado implantes teste com uma solução de clodronato a 3% misturada com um surfactante (*Tween-20*) na proporção de 1:3, administrada topicamente na superfície do implante e no local do implante. No total, 150 implantes foram colocados. O torque de inserção do implante não foi inferior a 30 Ncm e um total de 7 implantes falharam no grupo controle. Nenhuma falha ocorreu no lado do teste. Até o acompanhamento de 5 anos, nenhuma outra falha do implante foi registrada e as taxas de sobrevivência para os grupos de teste e controle foram, respectivamente, 100% e 91,3%, sendo a diferença significativa ($p < 0,01$). A perda óssea marginal média foi de 0,85, 1 e 0,71 mm no grupo de teste e 1,12, 1 e 0,85 mm no grupo de controle após 1 ano⁶.

Apesar das variações nas abordagens metodológicas para avaliar a integração óssea dos implantes, a maioria dos estudos relatou resultados favoráveis após a aplicação local de BFs diversos. Um autor observou que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de implantes teste e controle²³. Em contraste, Guimarães e colaboradores (2015) constataram que a aplicação local de alendronato no leito implantar teve um efeito adverso na integração óssea dos implantes⁵.

Uma outra revisão sistemática de Kumar e colaboradores (2021) avaliou 18 estudos sobre o efeito dos BFs como agente bioquímico tópico no osso alveolar em pacientes com defeitos ósseos periodontais e, subsequentemente, seu nível clínico de inserção e nível ósseo marginal ao redor dos implantes dentários. Eles concluíram que os BFs aplicados localmente induzem a regeneração óssea em defeitos periodontais e diminuem a taxa de perda óssea marginal após a terapia com implantes dentários¹⁷. Em concordância, outro estudo de Sarkar e colaboradores (2015) mostrou que os alvéolos de extração que receberam BFs via esponjas de colágeno produziram menor perda óssea marginal em comparação com aqueles que receberam apenas esponjas de colágeno⁵¹.

Por fim, é importante ressaltar que muitos fatores podem influenciar o resultado de implantes dentários; dentre eles, a qualidade e a quantidade de osso disponível na região a ser implantada são dois fatores essenciais que desempenham papéis vitais no sucesso da cirurgia do implante dental⁵².

CONCLUSÃO

A literatura consultada indica que os BFs aplicados localmente em implantes dentários promovem a saúde óssea, reduzem o risco de peri-implantite e melhoram a osseointegração, aumentando a taxa de sobrevivência dos implantes. Além disso, observou-se melhora na fixação mecânica de implantes, configurando-se como uma abordagem promissora para pacientes com cicatrização normal ou comprometida. Entretanto, ressalta-se as limitações desta revisão, incluindo a escassez de estudos clínicos com número significativo de pacientes e a ausência de acompanhamentos prolongados. Dessa forma, conclui-se que mais pesquisas são necessárias para avaliar a aplicação de BFs locais, isolados ou associados a outros materiais, com o objetivo de estabelecer protocolos seguros e eficazes a longo prazo na implantodontia.

REFERÊNCIAS

1. Seedat PP, Sun S, Jones AC, Sodagar E, Cherian P, Chen C, et al. Bisphosphonates in dentistry: historical perspectives, adverse effects, and novel applications. *Bone*. 2021;147:115933.
2. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008;19(6):733-59.
3. Kellesarian SV, Subhi AS, Saleh Binshabaib M, Javed F. Effect of local zoledronate delivery on osseointegration: a systematic review of preclinical studies. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(7):530-41.
4. Kumar KC, Bhattarai BP, Shrestha S, Shrestha B, Shrestha M. Effect of locally delivered bisphosphonates on alveolar bone: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract*. 2021;21(3):101580.
5. Guimarães MB, Bueno RS, Blaya MB, Shinkai RS, Marques LM. Influence of the local application of sodium alendronate gel on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(11):1423-9.
6. Zuffetti F, Testori T, Capelli M, Rossi MC, Del Fabbro M. The topical administration of bisphosphonates in implant surgery: a randomized split-mouth prospective study with a follow-up up to 5 years. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17 Suppl 1:e168-76.

7. Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J Dent Educ.* 2008;72(8):919-29.
8. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone.* 2012;50(5):1148-51.
9. Tengvall P, Skoglund B, Askendal A, Aspenberg P. Surface immobilized bisphosphonate improves stainless-steel screw fixation in rats. *Biomaterials.* 2004;25(11):2133-8.
10. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* 2011;49(1):42-9.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
12. Gonçalves SM, Pinheiro JC, Leite RB, et al. Influência da utilização dos bisfosfonatos na osseointegração dos implantes dentários. *Res Soc Dev.* 2020;9(11):e2499119736.
13. Fernandes SL, Souza BM, Souza CR, Gonçalves-Júnior U, Carrijo MO, Thiegui NET, et al. Bisfosfonatos e a osseointegração: revisão de literatura. *J Multidiscip Dent.* 2020;10(1):25-8.
14. Jacobs R, Adriansens A, Naert I, Quirynen M, Hermans R, van Steenberghe D. Predictability of reformatting computed tomography for preoperative planning of endosseous implants. *Dentomaxillofac Radiol.* 1999;28(1):37-41.
15. Misch CE. Densidade óssea: fator determinante para o plano de tratamento. In: Misch CE, editor. *Implantes dentais contemporâneos.* 3. ed. São Paulo: Santos; 2008. p. 130-46.
16. Davarpanah M, Martinez H, Tecucianu JF, Celletti R, Lazzara R. *Manual de implantodontia clínica.* 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
17. Kumar KC, Bhattarai BP, Shrestha S, Shrestha B, Shrestha M. Effect of locally delivered bisphosphonates on alveolar bone: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2021;21(3):101580.
18. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;42(3):175-95.
19. Cunha KS, Lippert VF, Baldino MEL, Dreyer JW, Cunha RM. Alternativa de tratamento reabilitador para pacientes em uso de bisfosfonato intravenoso: relato de caso clínico. *Rev Odontol Araçatuba.* 2019;40(1):29-34.
20. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527-34.
21. Abdou WM, Shaddy AA. The development of bisphosphonates for therapeutic uses, and bisphosphonate structure-activity consideration. *Arkivoc.* 2009;(9):143-82.
22. Lee S, Oh T, Bae T, Lee M, Soh Y, Kim B, et al. Effect of bisphosphonates on anodized and heat-treated titanium surfaces: an animal experimental study. *J Periodontol.* 2011;82(7):1035-42.
23. Alenezi A, Chrcanovic B, Wennerberg A. Effects of local drug and chemical compound delivery on bone regeneration around dental implants in animal models: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2018;33(1):e1-e18.

24. 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.
25. Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J Periodontol.* 1999;70(2):151-8.
26. Ata-Ali J, Ata-Ali F, Peñarrocha-Oltra D, Galindo-Moreno P. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27 Suppl 12:38-46.
27. Allen MR. Animal models of osteonecrosis of the jaw. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(4):358-60.
28. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2015;94(4):534-9.
29. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002;62(22):6538-44.
30. Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, La Cesa A, et al. Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res.* 2005;25(3):144-50.
31. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
32. Brunello A, Saia G, Bedogni A, Scaglione D, Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone.* 2009;44(1):173-5.
33. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(1):181-8.
34. English BC, Baum CE, Adelberg DE, Sissung TM, Kluetz PG, Dahut WL, et al. A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:579-83.
35. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and nonsymptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig.* 2010;14(3):271-84.
36. Friedl G, Radl R, Stihsen C, Rehak P, Aigner R, Windhager R. The effect of a single infusion of zoledronic acid on early implant migration in total hip arthroplasty. A randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(2):274-81.
37. Ogle OE. Implant surface material, design, and osseointegration. *Dent Clin North Am.* 2015;59(2):505-20.
38. Abraham CM. A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. *Open Dent J.* 2014;8:50-5.

39. Shah NP, Nayee S, Pazianas M, Sproat C. Beyond ONJ: a review of the potential uses of bisphosphonates in dentistry. *Br Dent J.* 2017;222(9):727-30.
40. Houshmand B, Rahimi H, Ghanavati F, Alisadr A, Eslami B. Boosting effect of bisphosphonates on osteoconductive materials: a histologic in vivo evaluation. *J Periodontal Res.* 2007;42(2):119-23.
41. Abtahi J, Agholme F, Sandberg O, Aspenberg P. Effect of local vs. systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2013;92(3):279-83.
42. Abtahi J, Henefalk G, Aspenberg P. Randomised trial of bisphosphonate-coated dental implants: radiographic follow-up after five years of loading. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(12):1564-9.
43. Pyo SW, Kim YM, Kim CS, Lee IS, Park JU. Bone formation on biomimetic calcium phosphate-coated and zoledronate-immobilized titanium implants in osteoporotic rat tibiae. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(1):113-20.
44. Najeeb S, Siddiqui F, Khurshid Z, Zohaib S, Zafar MS, Ansari SA. Effect of bisphosphonates on root resorption after tooth replantation: a systematic review. *Dent Traumatol.* 2017;33(2):77-83.
45. Wermelin K, Suska F, Tengvall P, Thomsen P, Aspenberg P. Stainless steel screws coated with bisphosphonates gave stronger fixation and more surrounding bone. *Histomorphometry in rats. Bone.* 2008;42(2):365-71.
46. Simon JA. Are all bisphosphonates the same? Potential reasons for clinical differences: a perspective. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(4):719-27.
47. Wehner C, Lettner S, Moritz A, et al. Effect of bisphosphonate treatment of titanium surfaces on alkaline phosphatase activity in osteoblasts: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):125.
48. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem.* 1997;30(8):573-93.
49. Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch.* 2010;77(1):4-12.
50. Abtahi J, Klintström B, Klintström E. Ibandronate reduces the surface bone resorption of mandibular bone grafts: a randomized trial with internal controls. *JBMR Plus.* 2021;5(3):e10468.
51. Sarkar A, Singhvi N, Shetty JN, et al. The local effect of alendronate with intraalveolar collagen sponges on post extraction alveolar ridge resorption: a clinical trial. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14(2):344-56.
52. Castro CG, Zancopé K, Veríssimo C, Soares CJ, Neves FD. Strain analysis of different diameter Morse taper implants under overloading compressive conditions. *Braz Oral Res.* 2015;29(1):1.

CONTATO

Janaina Mendes Ferreira: janaina.mendes@fmu.br