



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

**FABRÍCIA XAVIER DE PAULA**

**BISFOSFONATOS E A OSTEINTEGRAÇÃO**

**BELO HORIZONTE**

**2011**

**FABRÍCIA XAVIER DE PAULA**

**BISFOSFONATOS E A OSTEINTEGRAÇÃO**

Monografia apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Dr. Marcus Guimarães

**Belo Horizonte**

**2011**

P324b Paula, Fabrícia Xavier de  
2011 Bisfosfonatos e a osteointegração / Fabrícia Xavier de Paula. 2011.  
MP 41 f.: il.  
Orientador: Marcus Martins Guimarães  
Monografia (Especialização)- Universidade Federal de Minas Gerais,  
Faculdade de Odontologia.  
1.Implantes dentários. 2. Osseointegração.  
I. Guimarães, Marcus Martins. II. Universidade Federal de Minas Gerais.  
Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK D74



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Faculdade de Odontologia  
Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia  
Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha  
Belo Horizonte – MG – 31.270-901  
Tel: (31) 3499 2470 Fax: (31) 3409 -2472  
Email: posgrad@odonto.ufmg.br



Ata da Comissão Examinadora para julgamento de Monografia da aluna Fabricsia Xavier de Paula do **Curso de Especialização em Implantodontia**, realizado no período de 23/03/2009 a 28/02/2011.

Aos 30 (trinta) dias do mês de Março de 2011, no horário de 08:00 às 12:00 e de 14:00 às 18:00 horas, na sala de Pós-Graduação (3418) da Faculdade de Odontologia, reuniu-se a Comissão Examinadora composta pelos professores:

Prof.: Marcus Martins Guimarães

Prof.: Célio Soares de Oliveira Junior

Prof.: João Batista de Magalhães Filho

Em sessão pública foram iniciados os trabalhos relativos à apresentação da monografia intitulada: “**Bisfosfonatos e a Osteointegração**”. Terminadas as arguições, passou-se à apuração final. A nota obtida pela aluna foi 85,0 (oitenta e cinco) pontos e a Comissão Examinadora decidiu por bem considerá-la aprovada. Para constar, eu, Marcus Martins Guimarães, presidente da Comissão, lavrei a presente ata que assino juntamente com os demais membros da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 30 de Março de 2011.

Prof.: **João Batista de Magalhães Filho** (Orientador)

Prof.: **Célio Soares de Oliveira Junior**

Prof.: **Marcus Martins Guimarães**

DE PAULA, FX. **Bisfosfonatos e a osteointegração.** [Monografia de Especialização] – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

## **RESUMO**

Muito se tem pesquisado a respeito de fármacos direcionados a promover a redução da perda óssea e do tempo de cicatrização, a melhoria da estabilidade primária e também a qualidade óssea periimplantar. A partir dos resultados positivos de estudos com bisfosfonatos obtendo a inibição da reabsorção óssea, linhas de pesquisas foram direcionadas para melhorar a taxa de sucesso na osteointegração de implantes. O objetivo desse estudo é apresentar uma revisão bibliográfica sobre a influência da classe de fármacos denominados bisfosfonatos na osteointegração de implantes intraósseos. Assim concluímos que são viáveis as estratégias de administração local dos bisfosfonatos, principalmente com a impregnação de tais fármacos em revestimentos nos implantes, fator esse que caberia à indústria fabricante de tais componentes, se mostrando uma estratégia mais segura e confortável ao paciente e sem alterar os protocolos cirúrgicos já estabelecidos de inserção dos implantes.

**Palavras-chave:** Implantes dentários; Bisfosfonatos; Osseointegração.

DE PAULA, FX. **Bisphosphonates and osteointegration.** [Monografia de Especialização] – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

## **ABSTRACT**

Much has been searched regarding directed drugs to promote the reduction of the bony loss and the time of cicatrization, the improvement of the primary stability, and as well the bony quality to around the implants.. From the positive results of studies with bisphosphonates getting the inhibition of the bony reabsorption, lines of research have been directed to improve the tax of success in the osseointegration of implants. The aim of this study was to review the current state of knowledge of the influence of the class of drugs called the bisphosphonates in osseointegration of intraosseous implants. Thus, we conclude that the strategies of local administration of bisphosphonates are viable, mainly with the impregnation of such drugs in coverings in the implants, factor that would fit to the industry manufacturer of such components, showing a more comfortable and secure strategy to the patient and without modifying the established surgical protocols of insertion of the implants.

**Keywords:** Dental implants; Bisphosphonates; osseointegration.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Estrutura do pirofosfato e bisfosfonato..... 13
- Figura 2 -** Estrutura dos bisfosfonatos (mostrados com protonados, formas ácidos bisfosfônicos)..... 14
- Figura 3 -** Densidade óssea (BS/TS) em função da distância do revestimento: experimentos (pontos) e modelo (linhas) para diferentes concentrações da droga..... 25
- Figura 4 -** Esquema simplificado do sistema experimental: implantes de titânio (Ti) são revestidos com uma fina camada de hidroxiapatita (HA). Moléculas de bisfosfonatos (estrelas) inicialmente impregnadas na hidroxiapatita são liberadas vagarosamente, se difundem no osso trabecular periimplantar (Tb) e influenciam a remodelação localmente. A concentração de bisfosfonatos e a densidade óssea em função da distância x do revestimento..... 25
- Figura 5 -** Imagens por micro-tomografia computadorizada da tíbia proximal com implantes. (a) Controle, (b) Zoledronato, (c) bFGF, (d) Zoledronato + bFGF. Note a diferença significativa na estrutura trabecular interna ao redor dos implantes entre grupos..... 28
- Figura 6 -** Micro-tomografia computadorizada de tíbia com implantes após 03 meses de implantação: (a) grupo controle; (b) grupo pamidronato (c) grupo ibandronato; (d) grupo zoledronato..... 28

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATP = Adenosina trifosfato

BF = Bisfosfonato(s)

C =Átomo de carbono;

Cl = Átomo de cloro;

GTPase = enzima guanosina trifosfatase;

H = Átomo de hidrogênio;

HA = Hidroxiapatita;

mg = miligrama(s);

ml = mililitro(s);

N = Átomo de nitrogênio;

O = Átomo de oxigênio;

P = Átomo de fósforo;

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	08
2.	OBJETIVOS.....	10
3.	METODOLOGIA.....	11
4.	REVISÃO DA LITERATURA.....	12
4.1	Bisfosfanatos.....	12
4.1.1	<i>Perspectiva histórica</i> .....	12
4.1.2	<i>Estrutura química e características gerais</i> .....	12
4.1.3	<i>Mecanismo de ação</i> .....	14
4.1.4	<i>Potencial farmacológico</i> .....	15
4.1.5	<i>Indicações terapêuticas</i> .....	17
4.1.6	<i>Segurança e efeitos adversos gerais</i> .....	18
4.1.7	<i>Efeitos adversos orais</i> .....	19
4.2	As terapias sistêmicas com os biofosfonatos e a osteointegração.....	20
4.3	As terapias locais com bisfosfonatos e a osteointegração.....	23
4.4	Bisfosfonatos e osteoporose.....	27
5.	DISCUSSÃO.....	30
6.	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS.....	35

## 1. INTRODUÇÃO

Osteointegração tem sido definida como “a aparente conexão direta do tecido ósseo vital à superfície do implante, sem intervenção de tecidos de conexão”; sendo necessário para atingir tal objetivo um adequado volume ósseo envolvendo o implante, mantendo sua fixação estável durante a fase inicial de reparação (BRANEMARK et al., 1977).

Lekholm e Zarb (1985) classificaram, de acordo com a densidade, diferentes tipos ósseos na cavidade oral. Foram atribuídas as menores taxas de sucesso a reabilitação com implantes endósseos aos ossos definidos como “tipo IV”, de fina camada cortical com trabéculas ósseas amplas (JAFIIN e BERMAN, 1991).

O adequado volume e densidade óssea, o tempo de espera antes de expor a função, além da seleção de implantes de maior calibre e comprimento são preceitos fundamentadores da terapia com implantes, assim como a estabilidade primária no pós-operatório imediato, também se consolidam como metas a serem alcançadas, principalmente em terapias de carga imediata (JAFIIN e BERMAN, 1991; BAHAT e SULLIVAN, 2010; JAVED e ROMANOS, 2010). Já entre as causas de falência dos implantes são descritas na literatura o excesso de carga, inflamação e perda óssea periimplantar, além da falta de uma estabilidade primária adequada (ROMANOS, 2004).

Muito se têm pesquisado a respeito dos diferentes tipos de desenho e estrutura dos implantes, diferentes tratamentos de superfície (físicos ou químicos), além do estudo de fármacos direcionados a promover a redução da perda óssea e do tempo de espera, a melhoria da estabilidade primária, ou mesmo a qualidade óssea periimplantar dos implantes (ALBREKTSSON e WENNERBENG 2004a; SHANBHAG et al., 1997; MERAW et al., 1999b; YOSHINARI et al., 2001; JUNKER et al., 2009; PALMQUIST et al., 2010).

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato e assim, potentes inibidores dos osteoclastos, largamente utilizados em condições patológicas hiperreabsortivas como osteoporose, mieloma múltiplo, metástases ósseas, hipercalcemia maligna e artrite reumatóide (FLEISCH, 2002). Também têm-se atribuído a estes a capacidade de melhora da densidade óssea através da estimulação dos osteoblastos.

A partir dos resultados de estudos com bisfosfonatos obtendo a inibição da reabsorção óssea em modelos de periodontite (WEINREB et al., 1994; REDDY et al., 1995; SHOJI et al., 1995) e inibição da osteólise mediada por partículas de desgaste (SHANBHAG et. al., 1997), linhas de pesquisas foram direcionadas a averiguar o uso desses fármacos para a melhora da taxa de sucesso na osteointegração de implantes intraósseos.

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo desse estudo é apresentar uma revisão bibliográfica sobre a influência da classe de fármacos denominados bisfosfonatos na osteointegração de implantes intraósseos.

### 3. METODOLOGIA

Artigos científicos foram coletados em bases de dados virtuais na rede mundial de computadores através da ferramenta de busca *PubMed* ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), onde se pesquisou com as seguintes palavras-chave na língua inglesa: *bisphosphonate* (18.380 artigos), *bisphosphonate and osseointegration* (95), *bisphosphonate and stability* (150) e *implant coated and bisphosphonate* (46). Dentre esses foram selecionados 81 artigos, os quais apresentavam a história e farmacologia dos bisfosfonatos, além dos que abordavam os efeitos desses no tecido ósseo bem como a possível influência em terapias reabilitadoras com utilização de implantes intraósseos.

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 Bisfosfonatos

#### 4.1.1 *Perspectiva histórica*

Os primeiros bisfosfonatos (BF) foram sintetizados há mais de cem anos por Von Baeyer e Hofmann. Devido à propriedade de inibirem a precipitação de sais de cálcio, sua primeira aplicação foi com finalidade anti-corrosiva não sendo descritos efeitos potencialmente terapêuticos até 1968 (FLEISCH, 2002).

Segundo Roelofs et al. (2008), a concepção de uso dos BF foi derivada de estudos sobre o pirofosfato inorgânico, ao qual foi atribuída a ação de prevenir tanto a formação quanto a dissolução de fosfato de cálcio *in vitro*. Uma vez que ao pirofosfato foi subseqüentemente atribuída à capacidade de prevenir calcificação ectópica *in vivo* e estar presente na urina e no plasma, a esse foi sugerido um papel regulador fisiológico da calcificação e também da descalcificação *in vivo* (FLEISCH, 1998). Devido a sua rápida hidrólise, indicaram ao pirofosfato, o uso terapêutico somente em cintilografias e no creme dental, adicionado para prevenir a formação de cálculos dentais. Isso motivou a pesquisa por fármacos com propriedades físico-químicas semelhantes ao pirofosfato, porém resistentes a hidrólise enzimática e ao metabolismo e os BF preencheram esses critérios (FLEISCH, 1998).

#### 4.1.2 *Estrutura química e características gerais*

Os BF são análogos sintéticos do pirofosfato (P-O-P), onde o átomo central de oxigênio é substituído por um de carbono, apresentam ainda na sua estrutura duas cadeias laterais (R1 e R2), unidas a esse átomo de carbono central (Figura 1) (FLEISCH, 1998). Essa modificação faz com que os BF sejam mais

resistentes à degradação enzimática e possuam uma meia-vida biológica maior. (DANNEMANN *et al.*, 2007). A estrutura P-C-P juntamente com as cadeias laterais permite um grande número de variações (Figura 02).

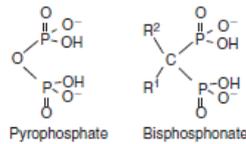


FIGURE 1 The structure of pyrophosphate and a geminal bisphosphonate.

Figura 1 - Estrutura do pirofosfato e bisfosfonato.  
Fonte: ROELOFS *et al.*, 2008.

A característica farmacológica chave dos BF é sua habilidade, tal como o pirofosfato, em se ligar à matriz mineral óssea. O radical R1 influencia a sua afinidade de ligação da molécula à estrutura óssea, enquanto o radical R2 é responsável pela potência e atividade farmacológica. Os grupos hidroxila aumentam a fixação à matriz óssea, sendo o grupo funcional que mais aparece na cadeia R1. A incorporação de grupos funcionais amina aumenta exponencialmente a potência do fármaco. Este grupo nitrogenado é substituído na cadeia R2 (FERNANDEZ *et al.*, 2006).

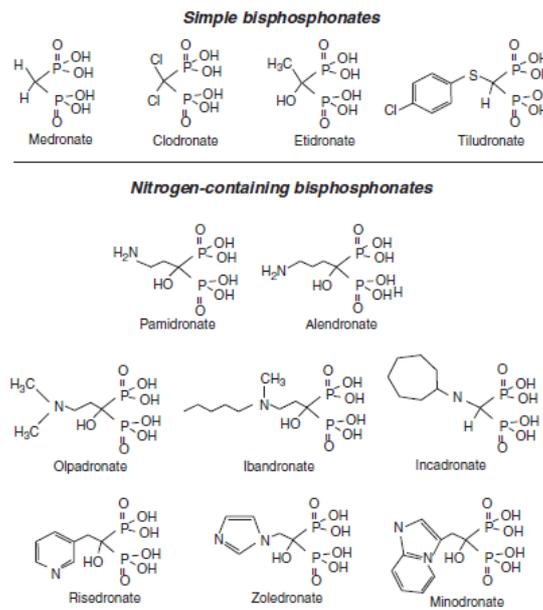


Figura 2 - Estrutura dos bisfosfonatos (mostrados com protonados, formas ácidos bisfosfônicos).  
Fonte: ROELOFS et al., 2008.

#### 4.1.3 Mecanismo de ação

O mecanismo molecular pelo qual os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea ainda não é completamente entendido (ROELOFS et al., 2008). Inicialmente, acreditava-se que se tratava apenas de um mecanismo físico-químico, ou seja, que a incorporação na matriz óssea era suficiente para que possuísem efeitos na remodelação óssea. No entanto, ultimamente, tem-se tornado mais claro que efeitos celulares estão envolvidos (FERNANDEZ et al., 2006).

Muitos estudos demonstraram que os BF são capazes de afetar uma ampla variedade de tipos celulares como macrófagos, células endoteliais, e ampla variedade de células tumorais, sendo os osteoclastos o alvo principal, uma vez que os BF são retidos na matriz óssea (FLEISCH, 2002). Os osteoclastos os removem e internalizam por endocitose, e a partir da acidificação dessas vesículas os BF são liberados no citosol (ROELOFS et al., 2008).

Os BF podem ser divididos em duas subclasses, conforme uma das suas cadeias laterais contenha ou não uma ligação nitrogenada (FERNANDEZ et al., 2006). Os menos potentes são os bisfosfonatos não nitrogenados (etidronato,

clodronato, tiludronato), que são metabolizados formando análogos inativos não hidrolisáveis do ATP (adenosina trifosfato), que se acumulam intracelularmente, sendo diretamente citotóxicos para as células induzindo assim a apoptose (FLEISCH, 2001; FERNANDEZ et al., 2006; ROELOFS et al., 2008). Os BF nitrogenados (pamidronato, alendronato, residronato, ibandronato, ácido zoledrônico), como já referidos, são os BF mais potentes. Inibem a via do mevalonato, bloqueando a enzima farnesil-difosfato sintase, que é necessária para a síntese da farnesil difosfato e geranyl difosfato, gerando uma carência intracelular desses constituintes, ambos necessários para a modificação lipídica de pequenas proteínas sinalizadoras na atividade da GTPase (enzima guanosina trifosfatase). Como resultado, há uma alteração do mecanismo celular, provocando a apoptose osteoclástica (FERNANDEZ et al., 2006; ROELOFS et al., 2008).

#### ***4.1.4 Potencial farmacológico***

Os BF podem inibir a reabsorção óssea em doses 1000 vezes menores que aquelas inibidoras da mineralização (ROELOFS et al., 2008). Segundo Fleisch (2001), doses usadas para inibir a reabsorção não prejudicam e ainda podem atuar melhorando o reparo de fraturas, por estabilizarem o calo ósseo (LITTLE et al., 2005 apud ROELOFS et al., 2008).

A atividade dos bisfosfonatos na reabsorção óssea varia de composto para composto (SHINODA et al., 1983), o que não é o caso para a inibição da mineralização. Para o etidronato, um dos primeiros BF a ser investigado, a dose necessária para inibir a reabsorção é relativamente alta, maior que 1mg/Kg/dia parenteralmente (ROELOFS et al., 2008). Devido essa dose ser similar aquela a qual prejudica a mineralização normal, um dos primeiros objetivos dos pesquisadores de BF foi desenvolver compostos com uma atividade anti-reabsortiva poderosa e menor efeito na inibição da mineralização. Mais adiante vários compostos foram desenvolvidos chegando a ser 10.000 vezes mais poderosos que o etidronato em inibir a reabsorção óssea em animais (FLEISCH, 1998).

Segundo Roelofs et al. (2008) a redução na reabsorção causada pelos BF é acompanhada por um balanço positivo de cálcio e um aumento no conteúdo

mineral ósseo, e sugerem que isso pode ser devido a um aumento na absorção de cálcio no intestino conseqüente a um elevação de vitamina D. Após um certo tempo de uso contínuo observaram uma discreta diminuição da formação óssea atribuída pelos autores a um equilíbrio entre formação e reabsorção. O principal efeito é, então, uma redução na remodelação óssea e algum aumento no conteúdo mineral ósseo. Segundo Peter et al. (1996, apud ROELOFS, 2008) em cães e cobaias normais e saudáveis a administração duradoura de alendronato não levou a um aumento na massa óssea, possivelmente explicada pela homeostase fisiológica biomecânica na estrutura óssea, a qual eliminaria um desnecessário excesso ósseo nesses animais (ROELOFS et al., 2008). Um estudo clínico de 3 anos com uso contínuo de alendronato mostrou qualidade óssea normal em biopsias ósseas transilíacas (CHAVASSIEX et al., 1997 apud ROELOFS, 2008), enquanto outro estudo de acompanhamento por 7 anos mostrou segurança e aumento contínuo na densidade óssea mineral (TONINO et. al., 2000), atestando assim, a segurança do uso prolongado de doses terapêuticas dos BF (RUSSELL et al., 2008 apud ROELOFS, 2008).

Roelofs et al., (2008) relatam ainda que os BF podem prevenir a reabsorção óssea nos diferentes modelos experimentais hiperreabsortivos como os que utilizam fármacos que influenciam nos efeitos de hormônios paratireoidianos, tireoidianos, corticóides, retinóides, esteróides sexuais, quanto modelos cirúrgicos como a secção do nervo ciático, ovariectomia e orquidectomia. Também se mostrou eficaz em inibir reabsorção óssea induzida por tumores como adenocarcinomas de próstata ou mamas, melanoma, mielomas, bem como a osteólise induzida por fatores humorais circulatórios e cânceres invasivos. Foi comprovado também o efeito dos BF em prevenir a reabsorção cartilaginosa local em modelos de artrite reumatóide com preservação da arquitetura articular, apesar de não demonstrarem efeitos antiinflamatórios.

Aos bisfosfonatos também tem sido sugeridos efeitos antitumorais indiretos, via inibição da angiogênese e/ou efeito imunomodulatório (ROELOFS et al., 2008). Apesar de estudos em modelos pré-clínicos, que têm claramente mostrado o potencial dos BF como agente antitumoral, os regimes de doses dos BF em humanos falharam em mostrar algum efeito antitumoral convincente. Isso pode ser, em parte, devido às altas doses cumulativas totais de BF administrados em

vários estudos, em muitos excedendo a atual dose recomendada para humanos (ROELOFS et al., 2008 e VAN DEN WYNGAERT et al., 2009).

O interesse na área da odontologia pelos BF surgiu a partir dos achados da redução na velocidade de reabsorção óssea pela periodontite espontânea e induzida em modelos animais tratados com BF (WEINREB et al., 1994; SHOJI et al., 1995; O`UCHI e NISHIKAWA, 1998). Na mesma época, pesquisadores mostraram que esses inibiam a movimentação dental e a reabsorção óssea alveolar induzida por procedimentos ortodônticos, efeitos esses alcançados através da administração local desses fármacos (ADACHI et al., 1994; YAFFE e IZTKOVICH, 1997; KAYNAK et al., 2000).

#### ***4.1.5 Indicações terapêuticas***

As indicações dos bisfosfonatos têm passado por uma grande evolução desde quando foram introduzidos como alternativa no tratamento de algumas desordens metabólicas do cálcio. Segundo Fernandez et al. (2006), as principais indicações dos bisfosfonatos são:

- Na osteoporose pós-menopausa e induzida por corticosteróide. Nesse caso o BF mais usado é o alendronato, o qual previne o aparecimento de fraturas patológicas.
- Na doença de Paget, esses são usados para melhorar a morfologia óssea e reduzir a dor.
- Na hipercalemia maligna, o seu papel é tentar cessar a hipercalemia, reduzir a dor e prevenir o desenvolvimento de lesões osteolíticas e fraturas.
- Em pacientes com câncer de mama e próstata com metástase, esses são usados para alívio da dor, prevenção de fraturas e hipercalemia.
- No mieloma múltiplo, esses são indicados para reduzir patologias ósseas associadas como colapsos vertebrais, fraturas e dores.

Os BF orais são potentes inibidores dos osteoclastos, mas menos eficientes no tratamento de processos ósseos associados com doenças malignas. No entanto, eles são principalmente indicados no tratamento de osteoporose.

#### **4.1.6 Segurança e efeitos adversos gerais**

Segundo Fleisch (1998) a administração aguda, subaguda e crônica em várias espécies animais tem, em geral, revelado baixa toxicidade. Testes teratogênicos, mitogênicos e carcinogênicos tem sido negativos. Quando os BF são administrados subcutaneamente, uma toxicidade local pode ocorrer, com necrose local. Média hipocalcemia, usualmente assintomática, devido à inibição da reabsorção óssea tem sido observada em altas doses. No entanto, a maioria dos pacientes não são afetados devido a um aumento compensatório de hormônios paratireóideos (FERNANDEZ et al., 2006). Toxicidade sistêmica aguda e hipocalcemia podem também ser causadas por administração intravenosa de altas doses de BF menos potentes por formação de complexos com cálcio. Deve-se ter cuidado na administração intravenosa de altas doses de bisfosfonatos, pois, se rapidamente administrados, podem causar falência renal, devido à formação de fase sólida no sangue, a qual é retida nos rins (ROELOFS et al., 2008).

A toxicidade crônica dos BF é extremamente baixa. Isso provavelmente devido, em parte, à sua grande afinidade ao osso, o que permite eles serem rapidamente retirados do sangue (FLEISCH, 1998). Os efeitos tóxicos ocorrem, em geral, quando doses substancialmente acima daquelas que inibem a reabsorção óssea são usadas (FLEISCH, 1998; ROELOFS et al., 2008).

Os bisfosfonatos, em geral, são bem tolerados se corretamente administrados (FLEISCH, 2001). Não obstante, vários efeitos adversos e complicações associadas ao seu uso têm sido descritas.

No caso do uso de BF orais, os efeitos digestivos são os mais freqüentemente descritos como: ulcerações gástricas, esofagite e estenose esofágica. Casos isolados de uveíte foram relatados em pacientes tratados com alendronato, pamidronato e ácido zoledrônico (FERNANDEZ et al., 2006).

Segundo Fernandez et al. (2006), alguns modelos experimentais têm contemplado a possibilidade de que, a inibição do remodelamento ósseo pode levar a redução da resistência óssea. A administração parenteral contínua de etidronato poderia produzir um quadro de osteomalácia, que regride após a interrupção da terapia (FERNANDEZ et al., 2006). Entretanto, não há evidências clínicas, pelo menos ao que concerne a administração oral dos BF (ROELOFS et al., 2008).

Os efeitos adversos gerais dos bisfosfonatos administrados intravenosamente são similares aos orais e alguns casos de flebites (18%) têm sido relatados. Existem ainda relatos de febrícula transitória, calafrios (10 a 41%) e síndrome pseudogripal (20%) nos primeiros dois dias de uso da medicação. (FERNANDEZ et al., 2006).

#### ***4.1.7 Efeitos adversos orais***

Nos últimos anos tem-se publicado vários casos de uma forma especial de osteonecrose dos maxilares em pacientes afetados por mieloma ou câncer de mama e em tratamento com bisfosfonatos de alta eficácia, especialmente pamidronato e ácido zoledrônico, e mais raramente com alendronato (FERNANDEZ et al., 2006).

Duas teorias foram propostas para explicar o surgimento da osteonecrose dos maxilares. Uma relacionada à ação dos BF na renovação óssea, e a outra a sua ação anti-angiogênica (MARX et al., 2005). A principal teoria sugere que a osteonecrose dos maxilares é causada pela cessação da renovação óssea e o efeito inibitório osteoclástico. Estima-se que os BF possam ficar altamente concentrados nos maxilares, pois esses possuem maior aporte sanguíneo e taxas de renovação ósseas mais rápidas que os ossos longos, devido a sua alta atividade e a presença dos dentes. Essas circunstâncias, juntamente com a frequência de aparecimento de patologias dentais, tratamentos odontológicos invasivos e a fina mucosa de revestimento dos ossos maxilares explicaria por que a osteonecrose é especialmente evidente nesses ossos (FERNANDEZ et al., 2006).

A manutenção da renovação óssea é crucial para manter a viabilidade óssea. Se a função osteoclástica decresce severamente, osteócitos não são

substituídos e a rede capilar óssea não é mantida, permitindo o aparecimento de necrose óssea avascular (MARX et al., 2005). A perda da integridade da mucosa oral, causada por ulceração traumática ou cirurgia, acarreta em necrose óssea local a qual progride quando o processo de cura falha. O risco de osteonecrose dos maxilares aumenta com a manipulação dental, procedimentos invasivos e higiene pobre, pois o osso é exposto a microbiota oral, mais adiante causando infecção com dor, tumefação, supuração e necrose óssea progressiva, a qual é de difícil controle. (FERNANDEZ et al., 2006).

#### **4.2 As terapias sistêmicas com os bisfosfonatos e a osteointegração**

O previsível sucesso dos implantes dentais endósseos depende de vários fatores como a qualidade óssea, localização, e suporte das estruturas que o recebem no momento da cirurgia. O objetivo após a cirurgia de fixação dos implantes é a osteointegração (MERAW et al., 1999).

Osteointegração tem sido definida como “a aparente conexão direta do tecido ósseo vital à superfície do implante, sem intervenção de tecidos de conexão”; sendo necessário para atingir tal objetivo um adequado volume ósseo envolvendo o implante, mantendo sua fixação estável durante a fase inicial de reparação (BRANEMARK et al., 1977).

Segundo Javed e Romanos (2010) o pré-requisito fundamental para o sucesso do implante é sua estabilidade primária substancial no momento da inserção e no pós-operatório imediato. Esse pode ser considerado como um princípio unificador por trás das necessidades de adequação do volume e densidade óssea, implantes mais longos e/ou mais calibrosos e o tempo de espera de 03 a 06 meses recomendado antes dos implantes serem expostos a função. Uma pobre estabilidade primária é uma das principais causas da falha dos implantes; outras causas relacionadas para a falência dos implantes incluem inflamação, perda óssea e excesso de carga (ROMANOS, 2004).

Na estrutura óssea da cavidade oral são identificadas diferentes densidades ósseas, dentre essas, os ossos definidos como “tipo IV” (de fina camada cortical com trabéculas ósseas amplas) segundo Lekholm e Zarb (1985), têm sido

atribuídos as menores taxas de sucesso na reabilitação com implantes endósseos orais (JAFIIN e BERMAN, 1991).

Assim como na implantodontia, a medicina ortopédica em muito tem pesquisado sobre a osteointegração, particularmente em próteses implantadas nos grandes ossos do aparelho locomotor como tíbia e quadril. Foi constatado que uma perda óssea significativa, acima de 14%, ocorre nos primeiros 3 meses após artroplastia total de quadril (VENESMAA et al., 2001), caracterizando a estabilidade primária como um fator chave na longevidade das reabilitações. Tal achado justifica a pesquisa por uma estratégia farmacológica que promovesse melhores resultados na fixação e osteointegração dos implantes, com conseqüente maior longevidade das reabilitações.

Baseado na idéia de diminuir a perda asséptica causada por partículas de desgaste através da inibição da ação dos osteoclastos pela administração oral de bisfosfonato (alendronato), Shanbhag et al. (1997) observaram a eficácia da terapia com alendronato na inibição da osteólise periimplantar em cães submetidos a cirurgia ortopédica.

Garcia-Moreno et al., (1998) encontraram que alendronato em concentrações clinicamente relevantes não possuem influência em osteoblastos normais de humanos. Entretanto, no artigo os autores relatam que concentrações mais elevadas que as recomendadas para o uso clínico são citotóxicas para os osteoblastos e podem levar a aplasia óssea.

Assim, Venesmaa et al. (2001), utilizou o bisfosfonato alendronato (10mg, diariamente, por 06 meses, via oral) em estudos clínicos e observou menor perda óssea periimplantar após cirurgia de artroplastia total de quadril.

Wedemeyer et al. (2005), realizando estudos na calvária de ratos, identificou que, uma única dose do bisfosfonato ácido zoledrônico, administrado subcutaneamente, aumentou a capacidade de formação óssea, sugerindo que esse tratamento pode estimular a aposição óssea localmente durante o processo de osteólise induzido por partículas de desgaste.

Von Knoch et al. (2005) identificou *in vitro*, utilizando células humanas, a capacidade dos bisfosfonatos (alendronato, risedronato e zoledronato) de aumentar a proliferação e promover a diferenciação de células mesenquimais pluripotentes em osteoblastos, assim caracterizando os efeitos anabólicos dos BF. Os autores terminam o estudo levantando às implicações clínicas desses achados como

exemplo o aumento da densidade e melhoria da microarquitetura óssea em várias doenças metabólicas ósseas e com efeito secundário na redução de fraturas. O que segundo esses autores tais fármacos através da estimulação de formação óssea aceleraria o reparo ósseo e fixação de implantes, além da diminuição da osteólise mediada por partículas de desgaste resultaria em maior durabilidade e longevidade de componentes protéticos implantados como nas substituições de articulações ortopédicas e implantes dentais.

Em contraste a esses achados, Iwata et al. (2006) investigando o efeito dos bisfosfonatos (alendronato e risedronato) em diferentes doses injetadas subcutaneamente em ratos, identificou a supressão da formação óssea na superfície periosteal, sugerindo um efeito negativo direto dos BF sobre os osteoblastos.

Já Eberhardt et al. (2007) mostrou que ratos submetidos a implantes cilíndricos revestidos por hidroxiapatita e tratados no pós-operatório com administração subcutânea com o BF ibandronato, apresentaram menor tempo para fixação suficiente do implante (60% da superfície do implante osteointegrado), aos 18 dias pós-cirúrgico se comparado ao grupo controle com 38 dias, representando uma redução temporal de 52%. Sugeriu-se assim, que altas doses de um BF nitrogenado como o ibandronato pode acelerar a osteointegração de implantes revestidos com hidroxiapatita, com ganho na estabilidade tardia e prevenção da migração de partículas de desgaste pelo selamento da interface osso-implante.

Jensen et al. (2007) realizaram um estudo em cães, submetidos a implantes cilíndricos de titânio, com o início da administração oral de alendronato duas semanas após a intervenção cirúrgica. Esses pesquisadores identificaram aumento na formação óssea periimplantar e na força utilizada na remoção dos implantes, sugerindo que o tratamento sistêmico com alendronato pode ser uma importante ferramenta clínica para influenciar positivamente os estágios iniciais da osteointegração dos implantes.

Em estudo de Von Knoch et al. (2007), diferentes grupos de coelhos submetidos a implantes cilíndricos de titânio somente, ou na presença de partículas de polietileno de ultra-alto peso molecular (capazes de induzir a osteólise local), foram tratados com a administração subcutânea de alendronato semanalmente ou dose única de zoledronato intravenoso. Os autores encontraram maior espessura do osso cortical e volume ósseo periimplantar nos grupos tratados com os bisfosfonatos, sendo esses aumentos mais significativos nos grupos medicados com

BF e ainda na presença das partículas de polietileno. Os autores concluíram que os BF podem, mais do que compensar os efeitos negativos das partículas de desgaste, podem melhorar a fixação biológica e aumentar a durabilidade de reabilitações por artroplastia total de quadris.

Zhu et al. (2010) avaliaram o efeito dos bisfosfonatos administrados sistemicamente ou localmente sobre a reabsorção óssea mediada por partículas de desgaste em ratos submetidos a implantes ortopédicos. O alendronato foi administrado subcutaneamente ou localmente através do cimento ortopédico impregnados com diferentes concentrações do fármaco. Foram observados que tanto o tratamento sistêmico quanto o local foram eficientes em inibir a osteólise induzida pelas partículas de desgaste como também resultaram em melhor fixação dos implantes e densidade óssea periimplantar.

#### **4.3 As terapias locais com bisfosfonatos e a osteointegração**

Uma vez que o tratamento sistêmico com os bisfosfonatos pode levar ao desenvolvimento de vários efeitos adversos dentre esses a osteronecrose dos maxilares, e sendo a osteointegração o objetivo chave de intervenções cirúrgicas como a inserção de implantes dentais nos maxilares, ou mesmo de uma artroplastia total de quadril, a administração local de BF pode então representar uma alternativa interessante para levar o fármaco imediatamente no alvo principal, o osso periimplantar.

Os primeiros estudos com terapias locais com BF de interesse na odontologia foram realizados em modelos animais de periodontite induzida ou espontânea com aplicação diretamente sobre o osso em estudo e mostraram a eficácia desse fármaco na redução da perda óssea local (WEINREB et al., 1994; SHOJI et al., 1995). Estudos seguintes demonstraram o efeito dos BF em impedir a movimentação dental através da inibição da reabsorção óssea induzida por forças ortodônticas (ADACHI et al., 1994).

Com o intuito de melhorar a regeneração óssea, diferentes desenhos e características de superfície dos implantes têm sido pesquisados. As modificações mais comuns são o tipo de rugosidade, o ataque ácido e a modificação química e a

utilização de revestimentos na superfície dos implantes (ALBREKTSSON e WENNERBERG, 2004 a, b).

Nesse sentido, implantes dentais revestidos com o BF alendronato introduzidos em mandíbulas de cães tem mostrado aumento da formação e densidade óssea periimplantar (MERAW et al., 1999 a, b; Yoshinari et al., 2002).

Outros estudos, realizados em ratos, corroboram com esses achados de maior formação óssea e atribuem ainda a melhora na fixação, avaliada por testes de retirada, em implantes revestidos com bisfosfonatos, mesmo sendo esses implantes de aço inoxidável (TENGVALL et al., 2004; WERMELIN et al., 2008 b) ou de titânio (KAJIWARA et al. 2005; WERMELIN et al., 2008 a).

Peter et al. (2005b) utilizaram implantes cilíndricos cobertos por uma película de hidroxiapatita impregnada com zoledronato e identificou maior formação óssea periimplantar e maior fixação mecânica dose dependente (Figura 3). Em estudos posteriores, utilizando modelos matemáticos de remodelação óssea e difusão de drogas, além das análises histológicas de ratos submetidos a implantes com diferentes doses de BF, esse mesmo grupo sugeriu a quantidade de 0.3 microgramas de zoledronato por implante como dose ideal para alcançar maior densidade óssea periimplantar (Figura 4) (STALDEMANN et al., 2009).

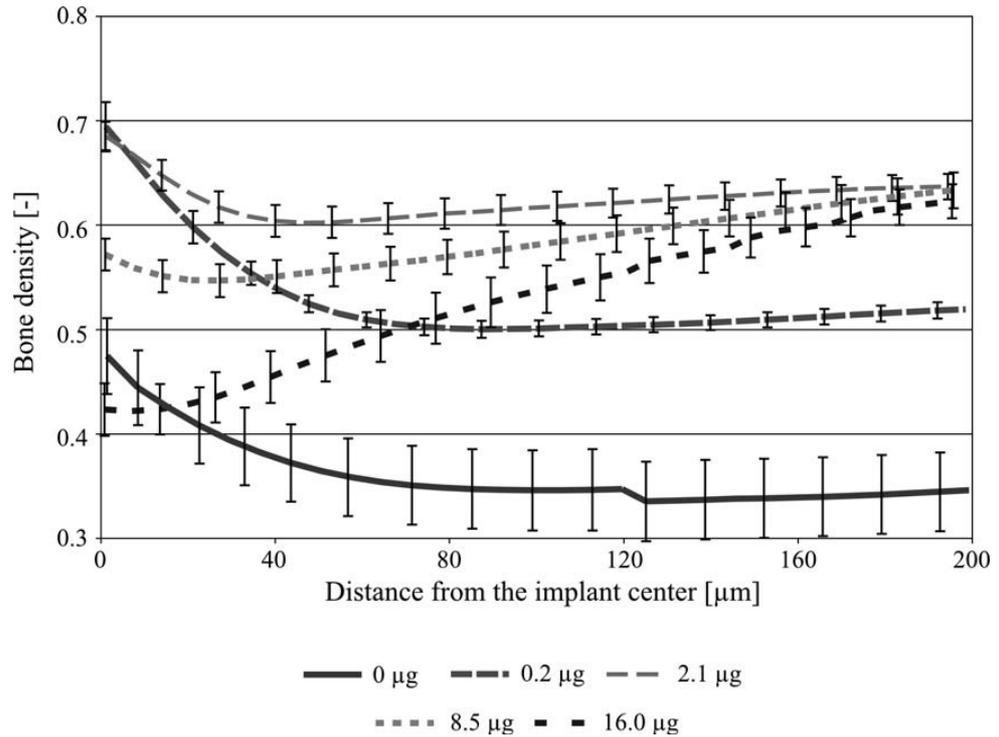


Figura 3 - Densidade óssea (BS/TS) em função da distância do revestimento: experimentos (pontos) e modelo (linhas) para diferentes concentrações da droga.  
 Fonte: PETER et al., 2005b. (tradução livre)

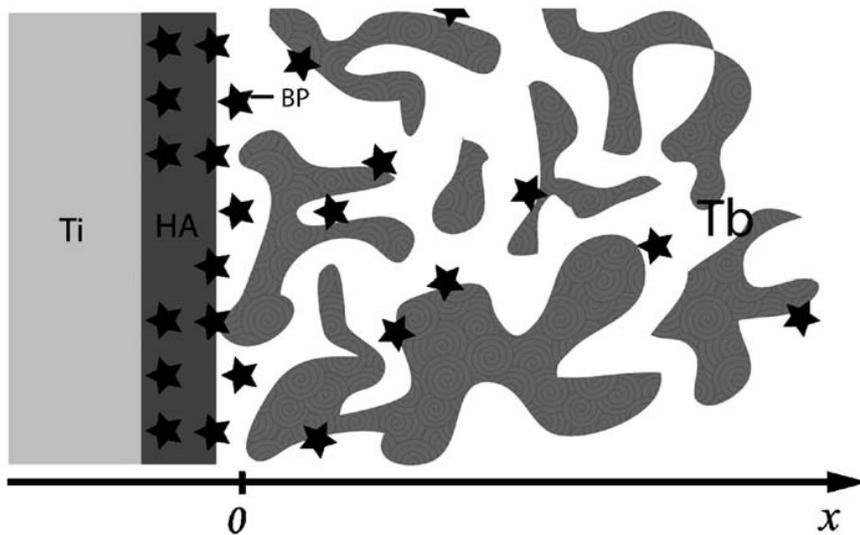


Figura 4 - Esquema simplificado do sistema experimental: implantes de titânio (Ti) são revestidos com uma fina camada de hidroxiapatita (HA). Moléculas de bisfosfonatos (estrelas) inicialmente impregnadas na hidroxiapatita são liberadas vagarosamente, difundem no osso trabecular periimplantar (Tb) e influenciam a remodelação localmente. A concentração de bisfosfonatos e a densidade óssea em função da distância  $x$  do revestimento.  
 Fonte: STADELMANN et al., 2009. (tradução livre)

Com o objetivo de investigar se a infusão local do bisfosfonato alendronato possuiria algum efeito na fixação de implantes cilíndricos intraósseos em cães 12 semanas pós-cirurgia, Jackobsen et al. (2007) injetaram 05 ml de solução salina contendo 02 mg de alendronato a cada mililitro, instantes antes da inserção de implante cilíndrico nos ossos alvo. Os autores verificaram aumento do contato ósseo-implante, maior fração de volume ósseo periimplantar e maior fixação biomecânica do implante. Em estudo prévio, de protocolo semelhante, entretanto com avaliação apenas 04 semanas pós-cirurgia, os autores encontraram que o tratamento com alendronato aumentou a quantidade de osso envolta do implante, mas não observaram aumento na fixação biomecânica. (Jackonben *et. al.*, 2006) Indicando que um aumento na fixação biomecânica no estudo de 12 semanas ocorrera devido a um maior período de observação e, portanto tempo suficiente permitindo a osteointegração e maturação do tecido mineralizado. Mais adiante, o mesmo grupo (JACKOBSEN et al., 2009) demonstrou ainda a melhora na qualidade óssea através de estudos histomorfométricos, com ganho tanto em quantidade de osso lamelar quanto em osso compacto.

Em um estudo randomizado, duplo-cego, conduzido em 50 pacientes que foram submetidos a próteses totais de joelho, os pesquisadores Hilding e Aspenberg (2007) relataram melhora na fixação dos implantes mensurada por radioestereometria, quando os ossos alvos foram tratados topicamente com altas doses do bisfosfonato ibandronato instantes antes da inserção das próteses.

Mais recentemente Abtahi et al. (2010) publicaram um estudo piloto avaliando a estabilidade clínica de implantes dentais do tipo Branemark revestidos com bisfosfonatos em humanos. Os pesquisadores implantaram em cada um dos cinco pacientes sete implantes, sendo um deles revestido por BF, e avaliaram o coeficiente de estabilidade de implantes através da frequência de ressonância, além da histologia de dois implantes revestidos que foram removidos cirurgicamente na consulta de adaptação dos *abutments* (06 meses após a instalação dos implantes). Comparando os sete implantes em cada paciente, os implantes revestidos por BF sempre apresentaram maior aumento nos valores de coeficiente de estabilidade. A histologia realizada em dois dos implantes revestidos indicou que ambos estavam osteointegrados uma vez que osso lamelar trabeculado maduro foi encontrado em direto contato com o implante, e ainda que entre 01 a 02 milímetros de novo osso foi formado envolta do implante, dentro do seio maxilar. Não foram encontrados nas

lâminas sinais de reabsorção óssea ativa ou sinais de osso necrótico. Os autores concluem que nenhuma anormalidade foi constatada nos pacientes que receberam os implantes, e ainda que os implantes revestidos com BF apresentaram maiores ganhos na fixação com o avançar do tempo. Os autores sugerem ao final do trabalho que esses resultados preliminares validam a realização de estudos randomizados futuros.

#### **4.4 Bisfosfonatos e osteoporose**

Condições de hiperreabsorção óssea, como a osteoporose, podem prejudicar a osteointegração de implantes intraósseos (LUGERO et al., 2000; GIRO et al., 2008; GAO et al., 2009 a).

A osteoporose pós-menopausa “é uma doença sistêmica debilitante comum, caracterizada pela redução da densidade mineral e resistência óssea, comprometida devido à micro-deterioração da arquitetura óssea induzida pela deficiência de estrógeno” (GAO et al., 2009a). Essa deficiência de estrógeno aumenta o remodelamento ósseo com a reabsorção excedendo a formação óssea resultante do aumento da atividade osteoclástica, configurando um fator de risco potencial para reabilitações cirúrgicas com implantes intraósseos dentais e ortopédicos (KARSDAL et al., 2006; GIRO et al., 2008; GAO et al., 2009b).

Os bisfosfonatos são os fármacos mais prescritos no tratamento clínico da osteoporose (OWENS et al., 2007).

Peter et al. (2005a) demonstraram que implantes ortopédicos cilíndricos de titânio, revestidos com hidroxiapatita impregnada com o BF zoledronato em diferentes concentrações, promoveram efeitos positivos de aumento no volume ósseo periimplantar e propriedades mecânicas de fixação dos implantes intraósseos em ratas ovariectomizadas. Resultados esses corroborados por Stadelmann et al. (2009), Gao et. al. [2009a (Figura 5) e b (Figura 6)].

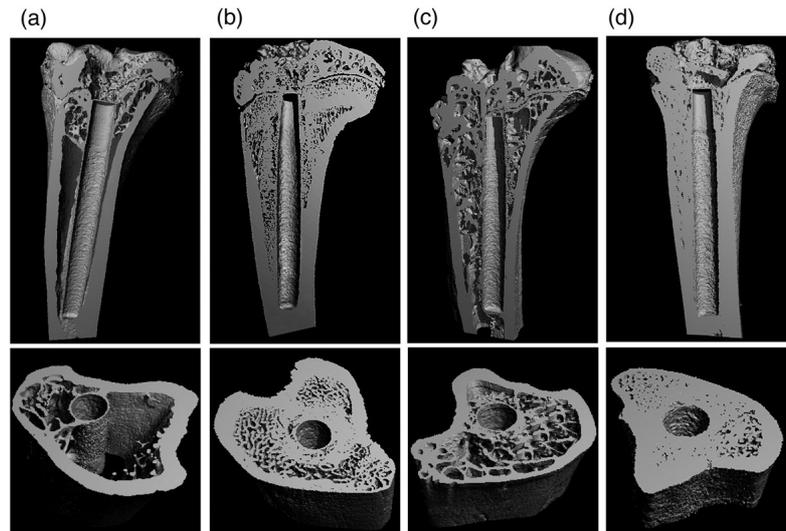


Figura 5 - Imagens por micro-tomografia computadorizada da tíbia proximal com implantes. (a) Controle, (b) Zoledronato, (c) bFGF, (d) Zoledronato + bFGF. Note a diferença significativa na estrutura trabecular interna ao redor do implantes entre grupos.  
 Fonte: GAO et al., 2009a. (Tradução livre)

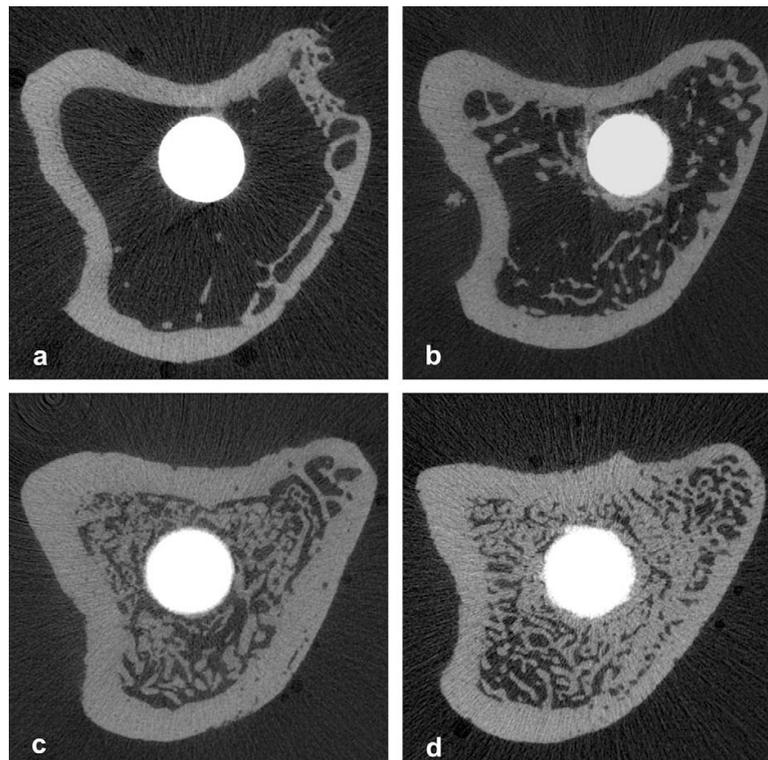


Figura 6 - Micro-tomografia computadorizada de tíbia com implantes após 03 meses de implantação: (a) grupo controle; (b) grupo pamidronato (c) grupo ibandronato; (d) grupo zoledronato.  
 Fonte: GAO et al., 2009b. (Tradução livre)

Giro et al. (2008) compararam os efeitos dos tratamentos com administração subcutânea de alendronato ou reposição hormonal com estrógeno sobre a densidade óssea de ratas ovariectomizadas. Os autores encontraram aumento na densidade óssea nos animais submetidos ao tratamento com o bisfosfonato em comparação aos animais que receberam reposição hormonal, os quais não diferenciaram do grupo controle. Os autores concluem que ambas as terapias sistêmicas avaliadas nesse estudo foram efetivas na prevenção da perda de massa óssea e a administração de alendronato resultou numa maior densidade óssea especialmente no osso compacto.

Yildiz et al. (2010) pesquisaram o efeito de uma única infusão de zoledronato intravenosamente 10 minutos antes da cirurgia de implante orais de titânio posicionados na tíbia de coelhas ovariectomizadas. Os autores encontraram regeneração óssea aumentada em torno dos implantes após a administração de zoledronato, e sugeriram que a administração sistêmica de zoledronato pode melhorar a osteointegração de implantes dentais posicionados em ossos osteoporóticos por deficiência de estrógeno.

## 5. DISCUSSÃO

A reabilitação oral com próteses dentais funcionais e estéticas é o objetivo principal da implantodontia. Objetivo esse alcançado a partir da correta indicação e condução do tratamento cirúrgico que viabiliza a instalação de implantes intraósseos os quais alcançarão sucesso com a conexão desses ao tecido ósseo viável sem a interposição de tecidos de conexão, caracterizando assim osteointegração (MERAW et al., 1999a).

Segundo Bahat e Sullivan (2010) as taxas de sucesso dos implantes dentais intraósseos com carga imediata variam de 70 a 100%. Mangano *et. al.* (2011) relataram a taxa média de sucesso de 98,23% dos 2.549 implantes cone morse acompanhados entre 01 a 06 anos consecutivos, e ainda 92,49% para o sucesso das prótese unitária sobre o implante.

A previsibilidade na reabilitação oral com implantes está relacionada ao adequado volume e densidade óssea remanescentes no local de instalação, a correta seleção dos implantes, assim como a obtenção de estabilidade primária no pós-operatório imediato, principalmente em terapias de carga imediata (JAFIIN e BERMAN, 1991; JAVED e ROMANOS, 2010; BAHAT e SULLIVAN, 2010). São descritas como as causas de falência dos implantes, excesso de carga, inflamação e perda óssea periimplantar, além da falta de uma estabilidade primária adequada (ROMANOS, 2004 apud JAVED e ROMANOS, 2010).

Com o intuito de reduzir o tempo de espera, melhorar a estabilidade, e reduzir a perda óssea ou mesmo melhorar a condição do tecido ósseo periimplantar, muito se tem pesquisado a respeito dos diferentes tipos de desenho e estrutura dos implantes, diferentes tratamentos de superfície (físicos ou químicos), além do estudo de fármacos direcionados de promover tais metas (ALBREKTISSON e WENNERBENG 1994 a e b; SHANBHAG et al., 1997; MERAW et al., 1999b; YOSHINARI et al., 2001; JUNKER et al., 2009; PALMQUIST et al., 2010).

Os bisfosfonatos são uma classe de fármacos de alta afinidade por tecido mineralizado, análogos sintéticos do pirofosfato, não hidrolisáveis por enzimas constitutivas, capazes de influenciar a renovação óssea (FLEISCH, 2002; DANNEMAN et al., 2007). Apesar de promoverem efeitos em diferentes tipos celulares, o alvo principal dos BF são os osteoclastos, pois estão localizados no

tecido ósseo e são capazes de endocitar essas moléculas, as quais quando liberadas no citosol promovem a inibição de cascatas de sinalização vitais para a manutenção da função celular, desencadeando assim o processo de apoptose (FIEISCH, 1998; FERNANDEZ et al., 2006; ROELOFS et al., 2008).

A particularidade da influência sobre a renovação e remodelamento ósseo, somado a segurança e baixa toxicidade relatada a esses fármacos (Fleisch, 1998, Roelofs et. al., 2008), desperta grande interesse da comunidade científica no desenvolvimento de medicamentos que consigam reduzir os sinais e sintomas de algumas condições patológicas hiperreabsortivas melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

A partir da inibição alcançada por Shanbhag *et. al.* (1997), na osteólise asséptica periimplantar, desencadeada por partículas de desgaste, linhas de pesquisas foram direcionadas a melhora da taxa de sucesso na osteointegração de implantes intraósseos. Particularmente na odontologia o interesse pelos BF surgiu a partir de pesquisas sobre a inibição da reabsorção óssea em modelos animais de periodontite espontânea e induzida. (Shoji *et. al.* 1995 e Weinreb 1994)

A administração sistêmica de tais fármacos se mostrou promissora, produzindo resultados de inibição da reabsorção, e aumento da densidade óssea periimplantar, maior estabilidade e longevidade dos implantes a partir do uso contínuo (VANESMAA et al., 2001; VON KNOCH et al., 2005; EBERHARDT et al., 2007; JENSEN et al., 2007; VON KNOCH et al., 2007; GIRO et al., 2008), ou doses únicas desses fármacos (WEDERMEYER et al., 2005; YILDIZ et al., 2010), como foi observado tanto em modelos animais, como em pacientes saudáveis submetidos a cirurgias ortopédicas reabilitadoras.

A terapia local com esses fármacos pode se mostrar mais interessante nos casos envolvendo a fixação de implantes intraósseos uma vez que evita os efeitos adversos indesejáveis encontrados nas diferentes formas de administração (FERNANDEZ et al., 2006), além do direcionamento específico ao órgão alvo, o osso periimplantar.

Tanto a terapia local com a infusão dos BF diretamente nos sítios ósseos preparados, imediatamente antes da introdução dos implantes (HILDING e ASPENBERG, 2007; JACKOBSEN et al., 2006; JACKOBSEN et al., 2009), bem como, a utilização de implantes impregnados com o fármaco (MERAW et al., 1999a,b; TENGVALL et al., 2004; KAJIWARA et al., 2005; PETER et al., 2005a,b;

WERMELIN et al., 2008a,b; GAO et al., 2009a,b; ABTAHI et al., 2010) resultaram em efeitos positivos na terapia com implantes, alcançando redução da reabsorção e maior densidade óssea periimplantar, maior estabilidade do implante. A utilização dos implantes revestidos, impregnados com BF resultariam em não alteração dos protocolos de intervenção cirúrgico já estabelecidos, sugerindo o sucesso dos resultados alcançados independentes do incremento de habilidades técnicas na cirurgia, e sim desenvolvimento industrial para a fabricação e comercialização dos implantes com tal tecnologia.

Uma vez que as taxas de sucesso da osteointegração de implantes são ótimas (entre 70 a 100%, Mangano *et. al.*, 2011), as terapias utilizando os bisfosfonatos podem representar alternativas ideais em condições hiperrabsortivas que contra-indicam a reabilitação oral com implantes como a osteoporose.

A osteoporose pós-menopausa “é uma doença sistêmica debilitante comum, caracterizada pela redução gradual da densidade mineral e resistência óssea, comprometida devido a microdeterioração da arquitetura óssea induzida pela deficiência de estrógeno” (GAO et al., 2009a). Essa deficiência de estrógeno aumenta a atividade osteoclástica, configurando um fator de risco potencial para reabilitações cirúrgicas com implantes intraósseos dentais e ortopédicos (GAO et al., 2009b). Os bisfosfonatos são os fármacos mais prescritos no tratamento clínico da osteoporose (OWENS et al., 2007). Em um estudo de revisão da literatura, Luize et al. (2005) indicam claramente que a osteoporose não se trata de uma condição de contra-indicação absoluta à reabilitação com implantes dentais, descredenciando ainda essa condição patológica com fator de risco à implantodontia, principalmente em pacientes compensados através da terapia de reposição hormonal e que apresentem qualidade óssea suficiente na região receptora.

Diferentes estudos relataram que as terapias sistêmicas em dias alternados por longos períodos (GIRO et al., 2008) ou em dose única, (YILDIZ et al., 2010) de bisfosfonatos, ou mesmo a terapia local através da infusão de solução contendo ibandronato imediatamente antes da inserção dos implantes (HILDING e ASPENBERG, 2007) ou utilizando implantes revestidos com BF, (PETER et al., 2005a; StADELMMANN et al., 2009; GAO et al., 2009 a,b) promovem efeitos positivos no aumento do volume, densidade e qualidade óssea periimplantar, maior força de fixação e osteointegração dos implantes intraósseos em modelos de animais osteoporóticos.

Sobre a osteonecrose dos maxilares, MAEREVOET et al., (2005) apontam essa como uma emergente complicação potencial, particularmente com longas terapias com bisfosfonatos em altas doses intravenosamente em doenças malignas. A maioria dos casos reportados são em pacientes com câncer, especialmente aqueles com mieloma ou metástases de câncer de mama, os quais receberam BF (pamidronato e zoledronato) intravenosamente (MAEREVOET et al., 2005). Entretanto alguns casos foram reportados em pacientes em terapia oral com BF para doenças benignas (FERNANDEZ et al., 2006). A osteonecrose parece ser freqüentemente desencadeada por intervenções odontológicas invasivas. Entretanto, não existem estudos prospectivos controlados adequados que demonstram um excesso de osteonecrose dos maxilares associados com terapias com BF (GRBIC et al., 2008 e ROELOFS et al., 2008). Apesar da teorização a cerca da etiologia da osteonecrose dos maxilares (MARX et al., 2005), estudos clínicos prospectivos relevantes para estudar os mecanismos patogênicos não foram publicados até o presente momento. Javed e Almas (2010), em uma recente revisão sistemática da literatura concluíram que implantes dentais podem osteointegrar e permanecerem funcionalmente estáveis em pacientes que fazem uso contínuo de bisfosfonatos.

## 6. CONCLUSÃO

Apesar do grande benefício sugerido com o uso dos bisfosfonatos na prevenção da reabsorção óssea e até a melhora da qualidade óssea periimplantar observada na literatura científica e por entender que as atuais taxas de sucesso da osteointegração relatadas na literatura são elevadas, acreditamos que a terapia sistêmica com esses fármacos não é justificada para alcançar melhora na osteointegração de reabilitações orais mesmo em pacientes sob efeito de doenças hiperreabsortivas como a osteoporose. Assim concluímos que são viáveis as estratégias de administração local dos bisfosfonatos, principalmente com a impregnação de tais fármacos em revestimentos nos implantes, fator esse que caberia à indústria fabricante de tais componentes, se mostrando uma estratégia mais segura e confortável ao paciente (sem efeitos adversos descritos até o momento) e sem alterar os protocolos cirúrgicos já estabelecidos de inserção dos implantes.

## REFERÊNCIAS

- ABTAHI, J.; TENGVALL, P et al. **Bisphosphonate coating might improve fixation of dental implants in the maxilla: a pilot study.** Int J Oral Maxillofac Surg, v.39, n.7, Jul, p.673-7. 2010.
- ADACHI, H.; IGARASHI, K *et al.* **Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats.** J Dent Res, v.73, n.8, Aug, p.1478-86. 1994.
- ALBREKTSSON, T. e WENNERBERG, A. **Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them.** Int J Prosthodont, v.17, n.5, Sep-Oct, p.536-43. 2004a.
- ALBREKTSSON, T. e WENNERBERG, A. **Oral implant surfaces: Part 2--review focusing on clinical knowledge of different surfaces.** Int J Prosthodont, v.17, n.5, Sep-Oct, p.544-64. 2004b.
- ALBREKTSSON, T.O.; JOHANSSON, C.B *et al.* **Biological aspects of implant dentistry: osseointegration.** Periodontol 2000, v.4, Feb, p.58-73. 1994.
- BAHAT, O. e SULLIVAN, R.M. **Parameters for successful implant integration revisited part I: immediate loading considered in light of the original prerequisites for osseointegration.** Clin Implant Dent Relat Res, v.12 Suppl 1, May, p.e2-12. 2010.
- BRANEMARK, P.I.; HANSSON, B.; ADELL, R. et al. **Osseointegrated oral implants in the rehabilitation of the edentulous patient.** Experience from a 10-year period. Scand J Plast Reconstr Surg ; 11(Suppl. 16) : 1=132 ; 1977.
- CHAVASSIEUX, P.M.; ARLOT, M.E et al. **Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis.** J Clin Invest, v.100, n.6, Sep 15, p.1475-80. 1997.
- DANNEMANN, C.; GRATZ, K.W et al. **Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder.** Bone, v.40, n.4, Apr, p.828-34. 2007.
- EBERHARDT, C.; HABERMANN, B et al. **The bisphosphonate ibandronate accelerates osseointegration of hydroxyapatite-coated cementless implants in an animal model.** J Orthop Sci, v.12, n.1, Jan, p.61-6. 2007.
- FERNANDEZ, N.; FRESCO, R et al. **Bisphosphonates and Oral Pathology I. General and preventive aspects.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal, v.11, p.E396-400. 2006.
- FLEISCH, H. **Bisphosphonates: mechanisms of action.** Endocr Rev, v.19, n.1, Feb, p.80-100. 1998.

FLEISCH, H. **Can bisphosphonates be given to patients with fractures?** J Bone Miner Res, v.16, n.3, Mar, p.437-40. 2001.

FLEISCH, H. **Development of bisphosphonates.** Breast Cancer Res, v.4, n.1, p.30-4. 2002.

GAO, Y.; LUO, E et al. **Effect of combined local treatment with zoledronic acid and basic fibroblast growth factor on implant fixation in ovariectomized rats.** Bone, v.44, n.2, Feb, p.225-32. 2009a.

GAO, Y.; ZOU, S et al. **The effect of surface immobilized bisphosphonates on the fixation of hydroxyapatite-coated titanium implants in ovariectomized rats.** Biomaterials 30: 1790–1796, 2009b.

GARCIA-MORENO, C.; SERRANO,S et al. **Effect of alendronate on cultured normal human osteoblasts.** Bone, v.22, n.3, Mar, p.233-9. 1998.

GIRO, G.; GONCALVES, D et al. **Influence of estrogen deficiency and its treatment with alendronate and estrogen on bone density around osseointegrated implants: radiographic study in female rats.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, v.105, n.2, Feb, p.162-7. 2008.

GRBIC, J.T.; LANDESBURG, R et al. **Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial.** J Am Dent Assoc, v.139, n.1, Jan, p.32-40. 2008.

HILDING, M. e ASPENBERG, P. **Local peroperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: a randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients.** Acta Orthop, v.78, n.6, Dec, p.795-9. 2007.

IWATA, K.; LI, J et al. **Bisphosphonates suppress periosteal osteoblast activity independently of resorption in rat femur and tibia.** Bone, v.39, n.5, Nov, p.1053-8. 2006.

JAFFIN, R.A. e BERMAN, C.L. **The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis.** J Periodontol, v.62, n.1, Jan, p.2-4. 1991.

JAKOBSEN, T.; BAAS, J et al. **Local bisphosphonate treatment increases fixation of hydroxyapatite-coated implants inserted with bone compaction.** J Orthop Res, v.27, n.2, Feb, p.189-94. 2009.

JAKOBSEN, T.; KOLD, S et al. **Effect of topical alendronate treatment on fixation of implants inserted with bone compaction.** Clin Orthop Relat Res, v.444, Mar, p.229-34. 2006.

JAKOBSEN, T.; KOLD, S et al. **Local alendronate increases fixation of implants inserted with bone compaction: 12-week canine study.** J Orthop Res, v.25, n.4, Apr, p.432-41. 2007.

JAVED, F. e ALMAS, K. **Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review.** J Periodontol, v.81, n.4, Apr, p.479-84. 2010.

JAVED, F. e ROMANOS, G.E. **The role of primary stability for successful immediate loading of dental implants. A literature review.** J Dent, v.38, n.8, Aug, p.612-20. 2010.

JENSEN, T. B.; BECHTOLD, J.E et al. **Systemic alendronate treatment improves fixation of press-fit implants: a canine study using nonloaded implants.** J Orthop Res, v.25, n.6, Jun, p.772-8. 2007.

JUNKER, R.; DIMAKIS, A *et al.* **Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review.** Clin Oral Implants Res, v.20 Suppl 4, Sep, p.185-206. 2009.

KAJIWARA, H. ; YAMAZA, T et al. **The bisphosphonate pamidronate on the surface of titanium stimulates bone formation around tibial implants in rats.** Biomaterials, v.26, n.6, Feb, p.581-7. 2005.

KARSDAL, M.A.; QVIST, P et al. **Optimising antiresorptive therapies in postmenopausal women: why do we need to give due consideration to the degree of suppression?** Drugs, v.66, n.15, p.1909-18. 2006.

KAYNAK, D.; MEFFERT, R et al. **A histopathological investigation on the effects of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats.** J Periodontol, v.71, n.5, May, p.790-6. 2000.

LEKHOLM, U.; ZARB, G.A. **Patient selection and prepatation.** In: Branemark P.I., Zarb G.A. e Albrektsson T.A., eds. **Tissue-integrated prostheses, Osseointegration in clinical dentistry.** Chicago: Quintessence Publishing; Cap.12; 1985.

LITTLE, D.G.; MCDONALD, M et al. **Manipulation of the anabolic and catabolic responses with OP-1 and zoledronic acid in a rat critical defect model.** J Bone Miner Res, v.20, n.11, Nov, p.2044-52. 2005.

LUGERO, G.G.; DE FALCO CAPARBO, V et al. **Histomorphometric evaluation of titanium implants in osteoporotic rabbits.** Implant Dent, v.9, n.4, p.303-9. 2000.

LUIZE, D. ; MURAKAWA, A et al. **A influência da osteoporose na implantodontia.** Arquivos em Odontologia, v.41, n.2, p.105-192. 2005.

MAEREVOET, M.; MARTIN, C et al. **Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates.** N Engl J Med, v.353, n.1, Jul 7, p.99-102; discussion 99-102. 2005.

MANGANO, C.; MANGANO, F et al. **Prospective evaluation of 2,549 morse taper connection implants: 1- to 6-year data.** J Periodontol, v.82, n.1, Jan, p.52-61. 2011.

MARX, R.E.; SAWATARI, Y et al. **Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment.** J Oral Maxillofac Surg, v.63, n.11, Nov, p.1567-75. 2005.

MERAW, S.J. e REEVE, C.M. **Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration.** J Periodontol, v.70, n.10, Oct, p.1228-33. 1999a.

MERAW, S.J.; REEVE, C.M et al. **Use of alendronate in peri-implant defect regeneration.** J Periodontol, v.70, n.2, Feb, p.151-8. 1999b.

O'UCHI, N.; NISHIKAWA, H et al. **Inhibitory effects of YM175, a bisphosphonate, on the progression of experimental periodontitis in beagle dogs.** J Periodontal Res, v.33, n.4, May, p.196-204. 1998.

OWENS, G.; JACKSON, R et al. **An integrated approach: bisphosphonate management for the treatment of osteoporosis.** Am J Manag Care, v.13 Suppl 11, Dec, p.S290-308; quiz S309-12. 2007.

PALMQUIST, A.; OMAR, O.M et al. **Titanium oral implants: surface characteristics, interface biology and clinical outcome.** J R Soc Interface, v.7 Suppl 5, Oct 6, p.S515-27. 2010.

PETER, B.; PIOLETTI, D.P et al. **Calcium phosphate drug delivery system: influence of local zoledronate release on bone implant osteointegration.** Bone, v.36, n.1, Jan, p.52-60. 2005a.

PETER, B.; ZAMBELLI, P.Y et al. **The effect of bisphosphonates and titanium particles on osteoblasts: an in vitro study.** J Bone Joint Surg Br, v.87, n.8, Aug, p.1157-63. 2005b.

REDDY, M.S.; WEATHERFORD, T.W 3rd, et al. **Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs.** J Periodontol, v.66, n.3, Mar, p.211-7. 1995.

ROELOFS A.J.; E. F. H., RESZKA A.A., R. GRAHAM G. RUSSELL§,1, And. **Bisphosphonates - Mechanisms of action.** In: (Ed.). Principles of bone biology: Academic press Inc., 2008. Bisphosphonates - Mechanisms of action, p.1737

ROMANOS, G.E. **Surgical and prosthetic concepts for predictable immediate loading of oral implants.** J Calif Dent Assoc, v.32, n.12, Dec, p.991-1001. 2004.

RUSSELL, R.G. ; WATTS, N.B et al. **Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy.** Osteoporos Int, v.19, n.6, Jun, p.733-59. 2008.

SHANBHAG, A.S.; HASSELMAN, C.T et al. **The John Charnley Award. Inhibition of wear debris mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty model.** Clin Orthop Relat Res, n.344, Nov, p.33-43. 1997.

SHINODA, H.; ADAMEK, G et al. **Structure-activity relationships of various bisphosphonates.** Calcif Tissue Int, v.35, n.1, p.87-99. 1983.

SHOJI, K.; HORIUCHI, H et al. **Inhibitory effects of a bisphosphonate (risedronate) on experimental periodontitis in rats.** J Periodontal Res, v.30, n.4, Jul, p.277-84. 1995.

STADELMANN, V.A.; TERRIER, A et al. **Prediction of bone density around orthopedic implants delivering bisphosphonate.** J Biomech, v.42, n.9, Jun 19, p.1206-11. 2009.

TENGVALL, P.; SKOGLUND, B et al. **Surface immobilized bisphosphonate improves stainless-steel screw fixation in rats.** Biomaterials, v.25, n.11, May, p.2133-8. 2004.

TONINO, R.P.; MEUNIER, P.J et al. **Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group.** J Clin Endocrinol Metab, v.85, n.9, Sep, p.3109-15. 2000.

VAN DAN WYNGAERT, T.; CLAEYS, T et al. **Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome.** Annals of Oncology 20: 331–336, 2009.

VENESMAA, P.K.; KROGER, H.P et al. **Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study.** J Bone Miner Res, v.16, n.11, Nov, p.2126-31. 2001.

VON KNOCH, F.; ECKHARDT, C et al. **Anabolic effects of bisphosphonates on peri-implant bone stock.** Biomaterials, v.28, n.24, Aug, p.3549-59. 2007.

VON KNOCH, F.; JAQUIERY, C et al. **Effects of bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells.** Biomaterials, v.26, n.34, Dec, p.6941-9. 2005.

WEDEMEYER, C.; VON KNOCH, F et al. **Stimulation of bone formation by zoledronic acid in particle-induced osteolysis.** Biomaterials, v.26, n.17, Jun, p.3719-25. 2005.

WEINREB, M.; QUARTUCCIO, H et al. **Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys.** J Periodontal Res, v.29, n.1, Jan, p.35-40. 1994.

WERMELIN, K.; ASPENBERG, P et al. **Bisphosphonate coating on titanium screws increases mechanical fixation in rat tibia after two weeks.** J Biomed Mater Res A, v.86, n.1, Jul, p.220-7. 2008a.

WERMELIN, K.; SUSKA, F et al. **Stainless steel screws coated with bisphosphonates gave stronger fixation and more surrounding bone. Histomorphometry in rats.** Bone, v.42, n.2, Feb, p.365-71. 2008b.

YAFFE, A.; IZTKOVICH, M et al. **Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats.** J Periodontol, v.68, n.9, Sep, p.884-9. 1997.

YILDIZ, A.; ESEN, E et al. **Effect of zoledronic acid on osseointegration of titanium implants: an experimental study in an ovariectomized rabbit model.** J Oral Maxillofac Surg, v.68, n.3, Mar, p.515-23. 2010.

YOSHINARI, M.; ODA, Y et al. **Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants.** Biomaterials, v.23, n.14, Jul, p.2879-85. 2002.

YOSHINARI, M.; ODA, Y et al. **Immobilization of bisphosphonates on surface modified titanium.** Biomaterials, v.22, n.7, Apr, p.709-15. 2001.

ZHU, F.B. ; CAI, X.Z et al. **The effects of local and systemic alendronate delivery on wear debris-induced osteolysis in vivo.** J Orthop Res, v.28, n.7, Jul, p.893-9. 2010.