

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **BISFOSFONATO E IMPLANTOLOGIA**

Trabalho submetido por  
**Dimitri Claude Rossel Marie-Bernard Jouve**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Julho de 2023**



# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **BISFOSFONATO E IMPLANTOLOGIA**

Trabalho submetido por  
**Dimitri Claude Rossel Marie-Bernard Jouve**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho Orientado por  
Prof. Doutora Isabel Barahona

**Julho de 2023**



## **AGRADECIMENTOS**

Queria agradecer à minha orientadora de tese, a Prof. Doutora Isabel Barahona que sempre demonstrou disponibilidade para esclarecer todas as minhas dúvidas durante a realização da minha tese.

Queria também agradecer aos meus pais que me apoiaram ao longo destes cinco anos e sem os quais nunca teria chegado tão longe. Sempre me apoiaram, estiveram sempre presentes para me ajudar, apoiar-me, encorajar-me e empurrar-me para realizar os meus sonhos. Obrigado aos dois, amo-vos e não posso agradecer-vos o suficiente por tudo isto.

Queria também agradecer os meus amigos que se tornaram a minha família aqui em Lisboa.



## **RESUMO**

A implantologia é um tratamento recomendado em pacientes edentulos. O seu sucesso baseia-se na estabilidade do implante associada a uma boa osteointegração, que pode ser alterada por vários fatores, nomeadamente a toma de bisfosfonatos. Os bisfosfonatos são fármacos, que diminuem a atividade osteoclástica que têm sido utilizados favoravelmente na osteointegração uma vez que inibem a reabsorção óssea. Os bisfosfonatos são utilizados no tratamento de doenças ósseas como a doença de Paget ou osteoporose (1). Os efeitos biológicos fundamentais dos bifosfonatos são a inibição da calcificação e da reabsorção óssea nestas doenças. Mas apresentam efeitos adversos como a osteonecrose dos maxilares, cujo mecanismo induzido pelos bisfosfonatos é ainda desconhecido. No entanto, existem fatores de risco já identificados. As terapêuticas de implantes dentários e os tratamentos com bisfosfonatos não são incompatíveis (2). Vários estudos demonstram que em doentes tratados com bisfosfonatos orais a colocação de implantes não aumenta a incidência de osteonecrose, dependendo da duração do tratamento. No entanto, há um aumento significativo da incidência de osteonecrose em doentes tratados com bisfosfonatos intravenosos (3).

**Palavras-chave:** Bisfosfonatos, implantes orais, osteointegração, osteonecrose



## **ABSTRACT**

Implantology is a recommended treatment in edentulous patients. Its success is based on implant stability associated with good osseointegration, which can be altered by several factors, such as taking bisphosphonates. Bisphosphonates are drugs, which decrease osteoclastic activity, have been used favorably in osseointegration as they inhibit bone resorption. Bisphosphonates are used in the treatment of bone diseases such as Paget's disease or osteoporosis (1). The fundamental biological effects of bisphosphonates allow inhibition of calcification and bone resorption in these diseases. But they have adverse effects such as osteonecrosis of the jaws, whose mechanism induced by bisphosphonates is still unknown. However, there are risk factors. Dental implant therapy and treatment with bisphosphonates are not incompatible (2). Several studies show that implant placement does not increase the incidence of osteonecrosis in patients treated with oral bisphosphonates, depending on the duration of treatment, while implant surgery significantly increases the incidence of osteonecrosis in patients treated with intravenous bisphosphonates (3).

**Kew words:** bisphosphonates, oral implants, osseointegration, osteonecrosis



## RÉSUMÉ

L'implantologie est un traitement recommandé chez les patients édentés. Son succès repose sur la stabilité de l'implant associée à une bonne ostéointégration, qui peut être altérée par plusieurs facteurs, comme la prise de bisphosphonates. Les bisphosphonates sont des médicaments qui diminuent l'activité ostéoclastique. Ils ont été utilisés favorablement dans l'ostéointégration car ils inhibent la résorption osseuse. Les bisphosphonates sont utilisés dans le traitement des maladies osseuses telles que la maladie de Paget ou l'ostéoporose (1). Les effets biologiques fondamentaux des bisphosphonates permettent d'inhiber la calcification et la résorption osseuse dans ces maladies. Mais ils ont des effets indésirables comme l'ostéonécrose des mâchoires, dont le mécanisme induit par les bisphosphonates est encore inconnu. Cependant, il existe des facteurs de risque. Le traitement par implants dentaires et le traitement par bisphosphonates ne sont pas incompatibles (2). Plusieurs études montrent que la pose d'un implant n'augmente pas l'incidence de l'ostéonécrose chez les patients traités par bisphosphonates oraux, en fonction de la durée du traitement, alors que la chirurgie implantaire augmente significativement l'incidence de l'ostéonécrose chez les patients traités par bisphosphonates intraveineux (3).

Mots clés : Bisphosphonates, implant, ostéointégration, ostéonécrose



## ÍNDICE GERAL

<b>RESUMO.....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>5</b>
<b>ÍNDICE GERAL .....</b>	<b>7</b>
<b>INDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>INDICE DE TABELAS .....</b>	<b>10</b>
<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>II. GENERALIDADE .....</b>	<b>15</b>
<b>1. ANATOMIA DOS OSSOS MAXILARES .....</b>	<b>15</b>
1.1. A MANDIBULA.....	15
1.2. O MAXILAR.....	15
<b>2. REMODELAÇÃO ÓSSEA.....</b>	<b>16</b>
2.1. CARACTERÍSTICAS DO TECIDO ÓSSEO E CÉLULAS CONSTITUINTES.....	16
<b>3. CÉLULAS .....</b>	<b>18</b>
3.1. CELULAS MARGINAIS OSTEOPROGENITORAS .....	18
3.2. OSTEOLASTOS .....	19
3.3. OSTEOCITOS.....	19
3.4. OSTEOLASTOS .....	20
<b>4. FASE DE REMODELAÇÃO ÓSSEA.....</b>	<b>20</b>
4.1. FASE DE ATIVAÇÃO .....	22
4.2. FASE DE REABSORÇÃO .....	22
4.3. FASE DE DEGRADAÇÃO DA MATRIZ ORGANICA.....	23
4.4. FASE DE INVERSÃO.....	23
4.5. FASE DE FORMAÇÃO .....	24
<b>III. IMPLANTOLOGIA.....</b>	<b>27</b>
<b>1. GERAL.....</b>	<b>27</b>
<b>2. INDICAÇÕES.....</b>	<b>27</b>
<b>3. CONTRA-INDICAÇÕES .....</b>	<b>28</b>
<b>4. OSTEOLNTEGRAÇÃO.....</b>	<b>29</b>
4.1. CRITERIOS PARA UMA OSTEOLNTEGRAÇÃO .....	30
4.2. CRITERIOS DE SUCESSO CLINICO .....	30
4.3. CRITERIOS DE SUCESSO RADIOLOGICO.....	30
4.4. FACTORES DEPENDENTES DO PROPRIO IMPLANTE .....	31
4.5. BIOLNCOMPATIBILIDADE DO MATERIAL.....	31
4.6. A MORFOLOGIA DO IMPLANTE .....	31
4.7. SUPERFICIE DO IMPLANTE.....	31
4.8. FACTORES DEPENDENTES DO OPERADOR.....	32

4.9.	PREPARAÇÃO DO SITIO OSSEO .....	32
4.10.	TECNICA CIRURGICA.....	32
4.11.	CONDIÇÕES DE CARREGAMENTO .....	33
4.12.	FALHAS DE OSTEOINTEGRAÇÃO .....	33
<b>IV.</b>	<b>BISFOSFONATOS.....</b>	<b>34</b>
1.	DEFINIÇÃO .....	34
2.	PERSPETIVA HISTÓRICA.....	38
3.	MECANISMO DE AÇÃO.....	39
4.	APLICAÇÕES CLÍNICAS .....	41
5.	FARMACOCINÉTICA .....	42
6.	EFEITOS ADVERSOS.....	44
<b>V.</b>	<b>IMPLANTOLOGIA E OS BISFOSFONATOS .....</b>	<b>45</b>
1.	EVIDENCIA CIENTIFICA .....	45
2.	PROGNÓSTICO .....	48
3.	PACIENTES EM TRATAMENTO COM BISFOSFONATOS ORAIS E CANDIDATOS A IMPLANTES.....	50
<b>VI.</b>	<b>DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....</b>	<b>53</b>
<b>VII.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>57</b>

## **INDICE DE FIGURAS**

Figura 1[IB1]: Classificação histológica de Lekholm e Zarb. Da esquerda para a direita: tipo I na mandíbula; tipo II na mandíbula; tipo III na maxila; tipo IV na maxila.

Figura 2: Células do tecido ósseo.

Figura 3: Diferentes fases da remodelação óssea.

Figura 4: osteointegração

Figura 5: Estrutura química base dos bisfosfonatos

## **INDICE DE TABELAS**

Tabela 1 - Bisfosfonatos disponíveis em formulações parentéricas.

Tabela 2 - Bisfosfonatos disponíveis em formulações orais.

## **LISTA DE SIGLAS**

ATP – Adenosina trifosfato

BFF – Bisfosfonatos

BFF IV – Bisfosfonatos intravenosos

IV – Intravenoso

P- Símbolo químico do fosfato

PPi- Pirofosfato inorgânico

R<sub>1</sub>- Radical 1

R<sub>2</sub>- Radical 2



## **I. INTRODUÇÃO**

A presença de pacientes na área da odontologia é cada vez mais comum no cotidiano. A perda de dentes ainda é um problema significativo para muitos indivíduos, causando problemas estéticos, emocionais, desalinhamento oclusal e dificuldades de comunicação. Para melhorar a qualidade de vida desses pacientes, uma reabilitação oral é necessária. Embora as próteses convencionais removíveis e fixas continuem sendo opções de tratamento, os implantes estão emergindo como uma alternativa mais viável e funcional (4).

Há algumas contraindicações absolutas à colocação de implantes orais como as seguintes patologias : enfarte do miocárdio recente, cirurgia cardíaca valvular, supressão imunológica, discrasias sanguíneas, doença neoplásica ativa em tratamento, utilização de drogas, distúrbios psiquiátricos e, mais recentemente, doentes a tomar bisfosfonatos intravenosos (5).

Há mais de três décadas, foi descoberto o efeito marcado dos bisfosfonatos no metabolismo do cálcio. Atualmente, os bisfosfonatos são considerados a principal opção de tratamento para doenças ósseas relacionadas com a reabsorção excessiva. Os bisfosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea e têm sido amplamente utilizados no controle de metástases ósseas, no tratamento primário e secundário da osteoporose, bem como na doença de Paget. A razão para sua ampla utilização baseia-se na capacidade destes medicamentos agirem diretamente no osso. Os principais sinais clínicos de osteonecrose dos maxilares associados aos bisfosfonatos incluem dor, exposição e necrose óssea. Essa condição ocorre principalmente na mandíbula e, em menor grau, na maxila (1,6,7,8).

A prática de inserção de implantes seguidos e o uso de bisfosfonatos são frequentes observados em pacientes adultos. No entanto, existe uma preocupação crescente sobre os efeitos desses procedimentos, particularmente em pacientes que usam bisfosfonatos e que estão planejando receber implantes controlados, devido ao risco elevado de desenvolverem osteonecrose dos maxilares. A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos é uma condição que se identifica pela necrose e exposição óssea na maxila e na mandíbula. Esta associação é considerada uma grave para os pacientes que tomam bisfosfonatos e que se submeteram a procedimentos cirúrgicos orais, incluindo a instalação de implantes dentários (9).

Os primeiros profissionais de saúde a identificar e relatar a ocorrência de osso exposto que não se cura na região maxilofacial em pacientes em tratamento com bisfosfonatos foram os dentistas e os cirurgiões maxilofaciais (9).

Nosso propósito ao investigar a conexão entre o uso de bisfosfonatos e a cirurgia oral é minimizar a quantidade de procedimentos cirúrgicos de alto risco e encurtar o intervalo entre a cirurgia de implantação e reabilitação protética, sem comprometer as taxas de sucesso da implantologia. Este aspecto é muito importante porque a qualidade de vida dos pacientes com osteonecrose tende a diminuir significativamente (1,9).

## **II. GENERALIDADE**

### **1. ANATOMIA DOS OSSOS MAXILARES**

#### **1.1. A MANDIBULA**

No que diz respeito à anatomia da mandíbula, esta é a fusão de dois ossos de um par de ossos simétricos. É o único osso móvel da face com um corpo e dois ramos.

A mandíbula, com o seu corpo em forma de ferradura, é composta pelo um osso basal muito denso com um osso interno que envolve o osso alveolar esponjoso. [IB2][DJ3]

A mandíbula é inervada pelo nervo alveolar inferior, ou seja, o ramo terminal do nervo mandibular. Este nervo proporciona sensibilidade na mandíbula e nos dentes mandibulares (10).

#### **1.2. O MAXILAR**

A maxila é um osso uniforme e assimétrico da massa facial articulando-se com os outros ossos da face. Tem forma piramidal e quatro faces (jugal, infra-temporal, orbital, nasal) e três processos (zigomático, frontal, palatino).

A sua base forma parte da parede lateral da cavidade nasal, assim como a parede nasal da cavidade oral. O processo zigomático é o seu ápice articulando-se com o osso zigomático.

A maxila é um osso esponjoso, com um seio (cavidade relacionada com a cavidade nasal) que faz com que seja leve e permeável.

No seu interior encontra-se o nervo maxilar com as suas respectivas ramificações, incluindo o nervo suborbital.

A vascularização é abundante e é assegurada pela artéria infra-orbital ao nível da base da órbita, e pelos ramos colaterais da artéria maxilar ao nível da fossa infra-temporal (10).

## **2. REMODELAÇÃO ÓSSEA**

### **2.1. CARACTERÍSTICAS DO TECIDO ÓSSEO E CÉLULAS CONSTITUINTES**

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo calcificado composto por uma fase orgânica (20-40%), uma fase mineral (50-60%), água (5-10%) e lípidos (menos de 3%).

A fase mineral consiste essencialmente em cristais de hidroxiapatite ( $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$ ).

A maxila e a mandíbula são, como todos os ossos do corpo humano, compostos por tecido ósseo cortical que tem uma remodelação lenta em adultos e tecido ósseo esponjoso que se modela mais rapidamente (11).

A classificação do osso em diferentes tipos permite-nos avaliar a sua qualidade, o que é importante uma vez que o ambiente ósseo influencia a osteointegração dos implantes. De facto, a resposta óssea em torno do implante varia consoante o osso seja cortical ou esponjoso.

A classificação histológica proposta por Lekholm e Zarb (1985) baseia-se na distribuição entre o osso cortical e o osso esponjoso (12).

Tipo I: osso denso, principalmente cortical. Não há quase osso esponjoso.

Tipo II: osso composto por osso cortical e osso esponjoso.

Tipo III: osso composto por uma fina camada cortical e uma grande parte de osso esponjoso com trabeculações densas.

Tipo IV: osso composto por uma camada cortical fina mas associado a um osso esponjoso reduzido com trabeculações fracas.

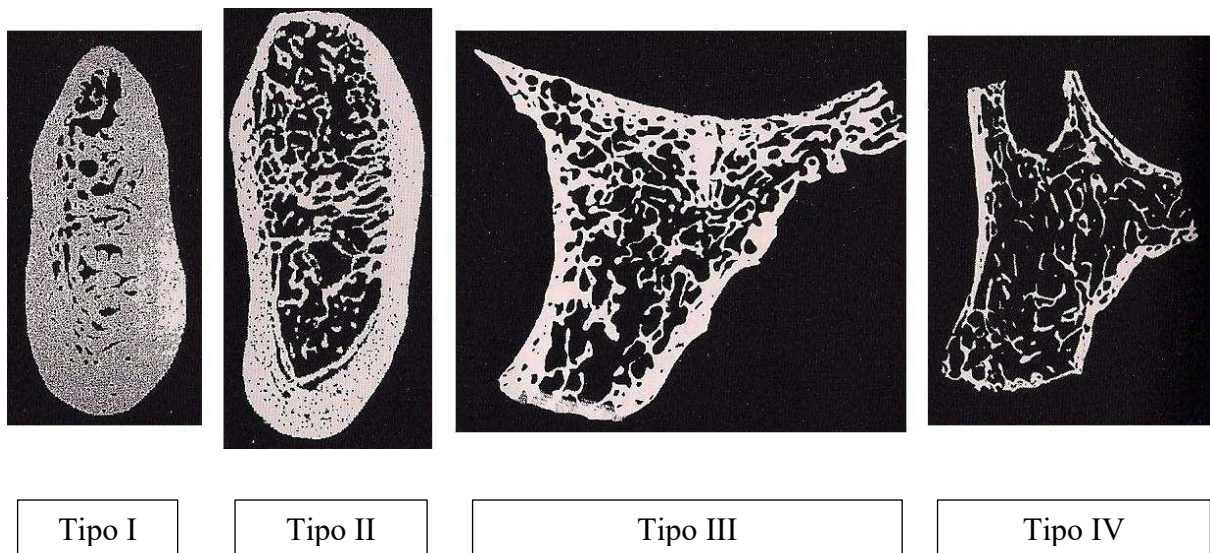


Figura 1[IB4]: Classificação histológica de Lekholm e Zarb. Da esquerda para a direita: tipo I na mandíbula; tipo II na mandíbula; tipo III na maxila; tipo IV na maxila (12).

O tecido ósseo é composto por dois tipos principais de células, as células osteoformantes, incluindo as células marginais osteoprogenitoras, osteoblastos e osteócitos, e as células osteo-reabsorventes representadas pelos osteoclastos.

As células osteoformantes são derivadas de células estaminais mesenquimais pluripotentes, presentes na medula óssea, periósteo, vasos, pele, músculo e gordura.

As células osteo-reabsorventes são derivadas de células hematopoiéticas monocíticas (11).

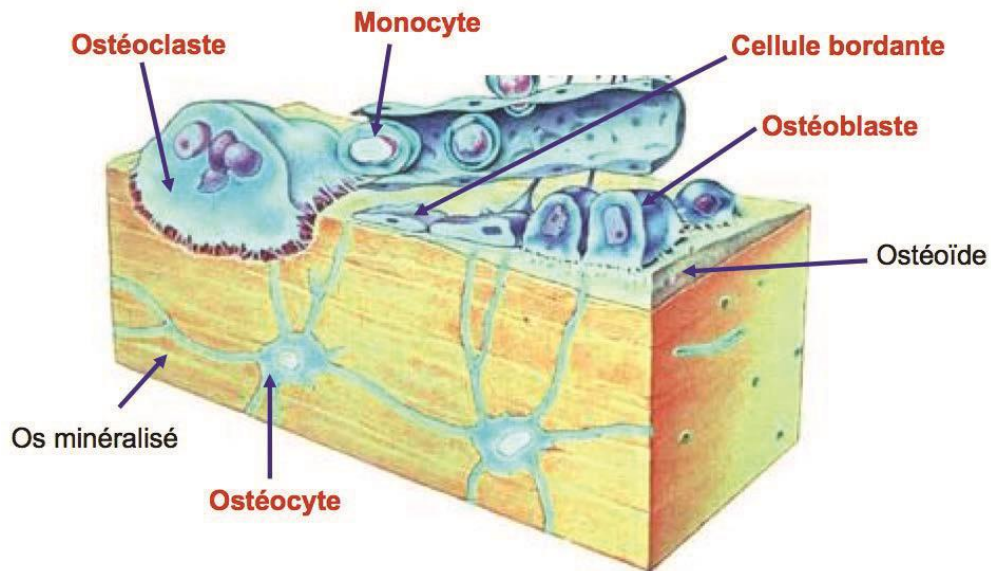


Figura 2 : Células do tecido ósseo (13).

### **3. CÉLULAS DO TECIDO ÓSSEO**

#### **3.1. AS CÉLULAS MARGINAIS OSTEOPROGENITORAS**

Estas células são planas, alongadas e com poucos organelos e localizam-se na periferia do tecido ósseo. Estão ligadas aos osteócitos por junções comunicantes (gap junctions) e não estão diretamente envolvidas nem na síntese da matriz extracelular nem na remodelação óssea. Estas células podem ser consideradas como osteoblastos em repouso que se podem transformar em osteoblastos ativos em situações de stress (11).

### 3.2. OSTEOLASTOS

Os osteoblastos são células cilíndricas ou cúbicas, polarizadas que se ligam aos osteócitos por junções comunicantes (Gap junctions).

Os osteoblastos são ricos em organitos envolvidos na síntese de proteínas. O seu citoplasma contém uma grande quantidade de fosfatase alcalina, que é considerado um marcador biológico da remodelação óssea.

Os osteoblastos estão na superfície do osso formando uma camada única, cobrindo todos os locais de formação óssea ativa (14).

Os osteoblastos produzem os constituintes orgânicos da matriz extracelular (ECM), nomeadamente o colagénio de tipo 1, a osteocalcina, a osteopontina, a sialoproteína óssea, a fosfatase alcalina e os fatores de crescimento (14).

Estas células são capazes de induzir e controlar a mineralização dos osteóides.

Os osteoblastos podem transformar-se em osteócitos, ficar em repouso como células marginais ou morrer por apoptose (11).

### 3.3. OSTEÓCITOS

Osteócitos, são osteoblastos diferenciados, dando origem a pequenas células em forma de fuso. Os osteócitos têm capacidades limitadas de síntese e reabsorção, não se dividem, mas participam na manutenção da matriz óssea, sendo responsáveis pela mineralização do tecido ósseo, e contribuem para a homeostase dos níveis de cálcio sanguíneos (11).

### 3.4. OSTEOCLASTOS

Os osteoclastos resultam da diferenciação de monócitos macrofágicos.

Os monócitos que entram no osso vindos da corrente sanguínea são os precursores dos osteoclastos. Os osteoclastos, resultante da fusão dos monócitos, são células grandes, multinucleadas com um citoplasma rico em mitocôndrias, fonte de ATP para acidificação do compartimento subosteoclástico e ativação de enzimas lisossomais (11).

A atividade destas células é regulada pela calcitonina, vitamina B3 e outras moléculas reguladoras presentes na medula óssea.

Ocupam uma cavidade rasa chamada "Howship lacuna". Os osteoclastos podem mover-se de um local de reabsorção para outro.

Os osteoclastos induzem um ambiente ácido, regulado pela atividade da H<sup>+</sup>/ATPase, que promove a dissolução de componentes ósseos inorgânicos (desmineralização óssea) seguindo-se a degradação enzimática de componentes orgânicos por proteases lisossomais, como a catepsina K (14).

## **4. FASE DE REMODELAÇÃO ÓSSEA**

A remodelação óssea é um ciclo permanente que permite a substituição do osso antigo por osso novo.

O processo de remodelação óssea pode ser alterado e assim induzir mudanças na densidade e na arquitetura óssea, levando a longo prazo à osteoporose, osteomalacia ou doença osteocondensante.

Quando o indivíduo atinge a maturidade esta remodelação destina-se a prevenir o envelhecimento prematuro, uma marca de stress. A remodelação permite uma regeneração completa do tecido ósseo de dez em dez anos (4).

Moldagem é a aquisição (durante o período embrionário) e manutenção (durante o crescimento) da arquitetura e morfologia óssea. Segundo Frost, tratam-se de longos períodos de reabsorção ou de aposição.

A remodelação permite a renovação do tecido ósseo através da substituição de osso envelhecido ou alterado por osso novo, através de um ciclo de acontecimentos que continua ao longo da vida.

Esta remodelação é principalmente assegurada pela sucessão das fases de reabsorção e de aposição.

É realizada por unidades funcionais, os osteoclastos são responsáveis pela destruição do osso envelhecido ou alterado e os osteoblastos sintetizam uma nova matriz óssea.

A atividade metabólica destas duas populações celulares está associada ao espaço e ao tempo (16).

Este ciclo, referido como ciclo A.R.I.A, é composto por 5 fases:

1. Ativação
2. Reabsorção
3. Reversão
4. Formação
5. Quiescência

A fim de iniciar o ciclo de remodelação, e entrar na fase de ativação, o osso deve ser estimulado.

Este estímulo, que induz a transformação de macrófagos em osteoclastos e células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos, é atribuído a vários fatores: variações na concentração de cálcio iônico, alterações vasculares, ou transformações bioquímicas.

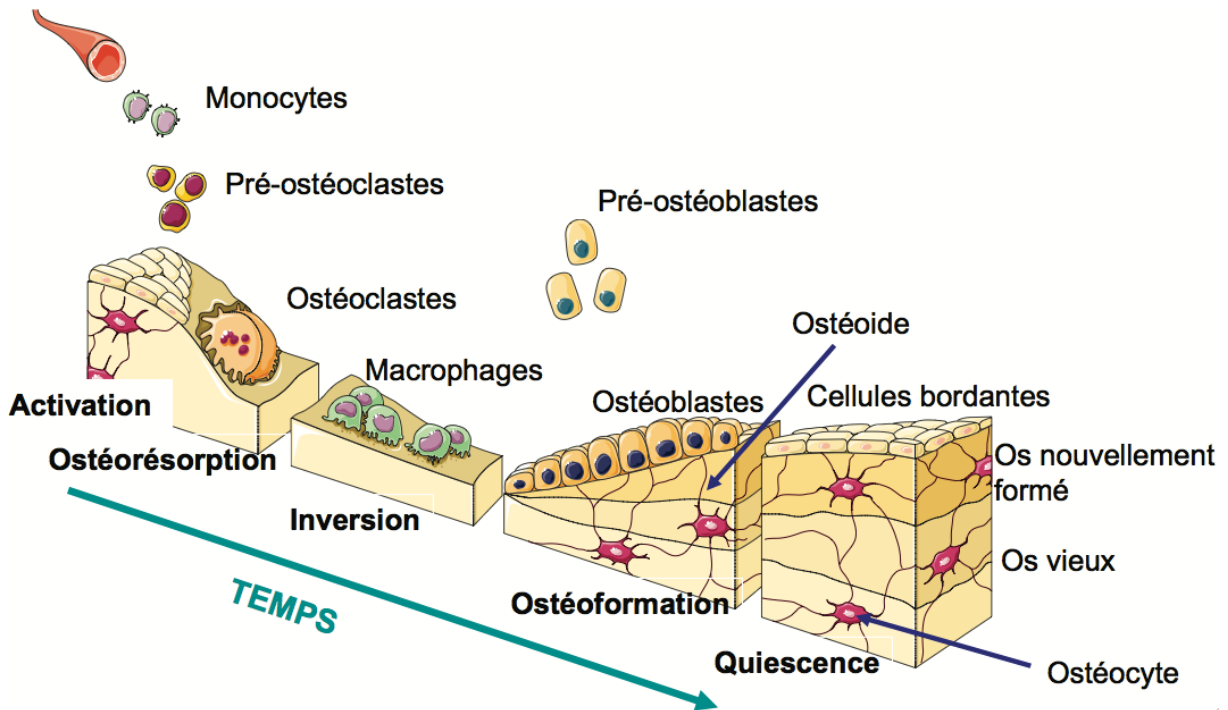


Figure 3 : Diferentes fases da remodelação óssea (13).

#### 4.1. FASE DE ATIVAÇÃO

Inicialmente, a superfície óssea é coberta com células marginais que impedem o acesso dos osteoclastos à **matriz óssea extracelular**[IB5][DJ6]. Os osteoclastos são ativados em resposta ao metabolismo de mobilização do cálcio do osso até ao sangue. Atividade destas células é diretamente regulada pela calcitonina a vitamina B3 e por moléculas de reguladoras produzidas pelos osteoblastos e pelas células da medula óssea (16).

#### 4.2. FASE DE REABSORÇÃO

Após a fase de ativação dos osteoclastos, estes ligam-se à matriz e iniciam a fase de reabsorção, que tem lugar em duas fases sucessivas:

Uma fase de dissolução da matriz inorgânica (fase mineral) por acidificação do compartimento de reabsorção, designado por lacuna de Howship (16).

#### 4.3. FASE DE DEGRADAÇÃO DA MATRIZ ORGÂNICA

Devido à sua função, os osteoclastos são verdadeiros destruidores de tecido ósseo.

Formam um "anel periférico" que isola uma lacuna de Howship, que vai funcionar como câmara de digestão, situada entre a membrana do osteoclasto e a superfície da matriz extracelular do osso.

A membrana plasmática do osteoclasto, forma o chamado teto da câmara de digestão, diferencia-se numa borda em escova, em que a membrana celular contém várias bombas de prótons.

Estas bombas de prótons transportam iões  $H^+$  para a câmara, acidificando-a, o que provoca a dissolução da fase mineral da ECM (Matriz Extracelular).

Também nesta borda em escova, numerosos lisossomas da célula libertam o seu conteúdo enzimático para hidrolisar os constituintes orgânicos da ECM óssea (16).

#### 4.4. FASE DE INVERSÃO

Quando os osteoclastos terminam de escavar uma lacuna, morrem por apoptose e são substituídos por macrófagos que regulam a base da lacuna, eliminando o material degradado.

No final da fase de inversão, uma camada granular densa que não contém fibras de colagénio cobre toda a base da lacuna, calcifica-se e transforma-se na linha de cimento.

Nesta altura, os osteoblastos movimentam-se e posicionam-se nesta linha (16).

#### 4.5. FASE DE FORMAÇÃO

Nesta fase podemos considerar 2 etapas:

1-A produção da ECM pelos osteoblastos; 2-A mineralização da ECM.

Quando a reabsorção óssea está completa, as células osteoprogenitoras presentes na base da lacuna (ou linha de cimento) dividem-se e diferenciam-se em osteoblastos. Estes osteoblastos sintetizam a ECM formando tecido osteóide novo, não mineralizado, que preenche a lacuna.

Várias hormonas, tais como estrogénios, androgénios e vitamina D, bem como muitos fatores de crescimento (FGF2, TGF, IGF e BMPs) estimulam a produção de matriz óssea e desempenham um papel importante na osteogénese.

No final da formação de tecido osteóide, os osteoblastos morrem por apoptose ou são incluídos na matriz osteóide diferenciando-se em osteócitos.

Numa segunda fase, começa a mineralização na frente de mineralização, ou seja, na junção entre o tecido osteóide e o tecido mineralizado.

Os osteoblastos sintetizam uma enzima, a fosfatase alcalina, que hidrolisa ésteres de fosfato (inibidores da mineralização) e assim inicia a mineralização do tecido osteóide, promovendo concentrações locais de iões de cálcio e fosfato.

A osteocalcina aumenta a concentração local de cálcio extracelular e liga-o ao tecido osteóide. A vitamina D3 desempenha um papel importante na promoção da absorção

intestinal do cálcio e posterior ligação ao osso. A deficiência em vitamina D3 leva a um aumento da secreção de parahormona antagonista da calcitonina o que provoca a desmineralização dos ossos, diminuindo a concentração de cálcio e fósforo, o que provoca raquitismo nas crianças e osteomalacia nos adultos) (16).



### **III. IMPLANTOLOGIA**

#### **1. GERAL**

Com uma população em envelhecimento, a perda de dentes é um problema frequente e os implantes são o tratamento de escolha.

Este tratamento consiste na colocação de raízes artificiais chamadas implantes que permitem a restauração estética e funcional da população (4).

Os implantes são feitos em titânio que é um material biocompatível que permite uma melhor osteointegração.

Os implantes destinam-se a substituir os dentes em falta ou par ajudar na retenção e estabilização de aparelhos amovíveis (17).

#### **2. INDICAÇÕES**

As indicações para o tratamento com implantes dentários são:

1. Edentulismo unitário.
2. Agenesia dentária.
3. Falta de retenção de uma prótese removível.
4. Desconforto devido ao volume da prótese removível.
5. Rejeição psicológica de uma prótese removível.
6. Localização inadequada e número de pilares residuais.
7. Falta de pilares dentários para fazer uma prótese fixa (17).

### **3. CONTRA-INDICAÇÕES**

As contra-indicações gerais para a colocação de implantes são:

Doença cardíaca com elevado risco de endocardite infecciosa.

Insuficiência coronária descontrolada ou enfarte do miocárdio recente.

Deficiências imunitárias primárias e secundárias.

Pacientes em terapias imunossupressoras ou com corticosteróides, de longa duração, como é o caso de transplantes.

Os cancros.

Doenças ósseas.

Idade (adolescentes ainda em crescimento).

Diabetes desequilibrada.

Gravidez.

Doenças auto-imunes.

Infeção por HIV.

Abuso de drogas ou álcool.

Doenças psiquiátricas ou distúrbios psicológicos.

Tomar medicamentos anticoagulantes.

Irradiação cervico-facial.

As contra-indicações locais que requerem correção antes da colocação de implantes são

Má higiene oral.

Patologias da mucosa oral (candidíase, líquen plano, etc.).

Danos periodontais não estabilizados.

Perturbações de oclusão (ADAM, bruxismo).

Lesões ósseas próximas do local do implante (granuloma, quistos, etc.).

Quantidade óssea insuficiente.

Proximidade de elementos vasculares ou nervosos (17) (18) (19).

#### **4. OSTEINTEGRAÇÃO**

O termo osteointegração descrito em 1969 por Brånemark apareceu publicado em 1977. [IB7]

A osteointegração é o contacto directo entre o osso e a superfície do implante sem a interposição de tecido conjuntivo (20).

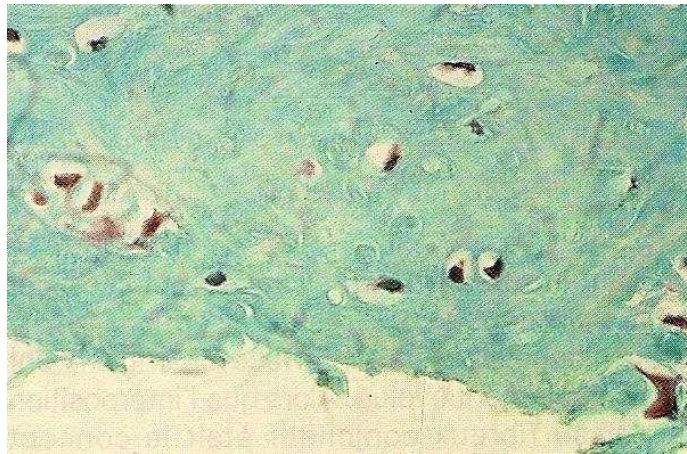


Figura 4 : osteointegração (19).

A osteointegração mais recentemente é considerada como "uma junção anatómica e funcional direta entre o osso vivo e a superfície do implante (17).

Hoje em dia, podem-se fazer âncoras permanentes graças a este conceito de osteointegração [IB8][DJ9], que oferece estabilidade ao longo do tempo (19).

#### 4.1. CRITÉRIOS PARA UMA OSTEINTEGRAÇÃO

O sucesso do implante é definido como um implante que cumpre a sua função, ou seja, ser osteointegrado e proporcionar ao paciente o máximo conforto sem sintomas de patologia.

Os critérios para o sucesso da osteointegração de acordo com Albrektsson et al (1986) são clínicos e radiológicos. De acordo com Albrektsson et al. os critérios mínimos de sucesso são taxas de sucesso de cerca de 85% após 5 anos e cerca de 80% após 10 anos. De acordo com a literatura actual, a taxa de sucesso global dos implantes é de aproximadamente 90-95%.(21).

#### 4.2. CRITÉRIOS DE SUCESSO CLÍNICO

O implante deve ser imóvel e ter um som percussivo clínico claro.

O ambiente periodontal do implante deve estar livre de dor, infeção, neuropatia, parestesia ou lesão do canal radicular (21).

#### 4.3. CRITÉRIOS DE SUCESSO RADIOLÓGICO

Radiologicamente, não deve haver radiolucência peri-implantar e a perda vertical de osso deve ser inferior a 0,2 mm por ano até ao segundo ano após a sua operação (21).

De acordo com Brånemark os fatores de sucesso para osteointegração são seis, que levam a resultados previsíveis na capacidade de osteointegração do implante. Três fatores dependem do próprio implante e os outros três dependem do operador (17).

#### 4.4. FACTORES DEPENDENTES DO PRÓPRIO IMPLANTE

Os fatores dependentes do implante são a biocompatibilidade do material, a concepção do implante (morfologia) e o acabamento superficial do material (superfície do material) (22).

#### 4.5. BIOCOMPATIBILIDADE DO MATERIAL

A biocompatibilidade do material a partir do qual o implante é maquinado é essencial para uma boa tolerância por parte do corpo. De acordo com Brånemark, o titânio é "comercialmente puro", pois contém menos de 0,25% de impurezas. Segundo numerosos estudos, o titânio não é nem cancerígeno, nem alergênico nem tóxico para o organismo. Uma camada de óxido muito tenaz resultante da corrosão primária protege o material do implante da corrosão profunda (21).

#### 4.6. A MORFOLOGIA DO IMPLANTE

Existem várias formas de implantes (parafuso, cilindro, lâminas) mas é sempre necessário escolher um implante que esteja bem dimensionado, utilizando instrumentos calibrados, para permitir uma boa estabilidade primária do implante. Atualmente existem implantes de dupla ou tripla hélice que permitem uma maior estabilidade primária (20).

#### 4.7. SUPERFÍCIE DO IMPLANTE

A superfície do implante influenciará a sua capacidade de osteointegração. A camada de óxido de titânio favorece a osteointegração por reações químicas criando ligações difíceis de destruir, desde que não haja contaminações. De acordo com o estudo de Hoedt (1986), uma superfície rugosa dá melhor aderência ao osso do que uma superfície lisa. O sangue

que inicialmente cobre a superfície do implante permitirá uma melhor colonização celular devido à aderência induzida pelas proteínas plasmáticas. A condição superficial do implante será diferente de acordo com o nível gengival (23).

#### 4.8. FATORES DEPENDENTES DO OPERADOR

Os fatores dependentes do operador incluem a preparação do sítio ósseo, a técnica cirúrgica e as condições de carga.

#### 4.9. PREPARAÇÃO DO LOCAL

A cicatrização será influenciada pela forma como o local é preparado. O principal elemento que impedirá a cicatrização adequada do osso é o calor que é produzido pelos instrumentos rotativos. De acordo com Eriksson et al (1983), uma temperatura de 47° durante um minuto seria o limite máximo tolerado pelo osso para uma remodelação óssea normal a longo prazo. É importante utilizar instrumentos com a máxima eficiência de corte, uma velocidade de rotação aceitável para as diferentes sequências de perfuração e irrigação constante (22).

#### 4.10. TÉCNICA CIRÚRGICA

Qualquer intervenção, e em particular a cirurgia de implantes, deve ser realizada em condições assépticas rigorosas (sala, equipamento e pessoal) que contribuirão grandemente para o sucesso do tratamento. A formação do médico e da equipa que o rodeia deve ser ótima, a fim de limitar os movimentos desnecessários que poderão promover a contaminação do campo operatório (23).

#### 4.11. CONDIÇÕES DE CARREGAMENTO

De acordo com Brånemark, a osteointegração é possível quando na inserção do implante é feito com a pressão contínua e mantendo uma pressão contínua para obter contacto directo entre o osso e o implante. O carregamento imediato levaria à fibrointegração (21) (23). [IB10]

Contudo, hoje em dia, novos conceitos de carga imediata com técnicas cirúrgicas de uma fase em certos casos com indicações específicas têm sido comprovados com bom resultado (22).

#### 4.12. FALHAS DE OSTEOINTEGRAÇÃO

A osteointegração pode falhar devido a:

Aquecimento do osso durante a preparação do local receptor.

Sobrepresão do implante contra o osso, que irá criar uma camada hialina.

Carregamento prematuro. Uma falta de estabilização primária.

A presença de micromovimentos superiores a 150µm alguns dias após a colocação.

Infeção intra-operatória (18).

#### **IV. BISFOSFONATOS**

##### **1. DEFINIÇÃO**

São moléculas sintéticas utilizadas como medicamentos desde os anos 60, no tratamento de patologias como a osteogénese defeituosa. Utilizam-se em doenças benignas, como a osteoporose primária ou secundária (diminuição da massa óssea com risco de fratura), a doença de Paget (aumento da reabsorção e da formação, mas com uma arquitetura desorganizada), a síndrome SAPHO (doença da pele das articulações e dos ossos), a necrose asséptica da anca, a osteogénese imperfeita, as calcificações dos tecidos moles (por exemplo, as calcificações em torno das próteses da anca) ou as calcificações vasculares, a periodontite. Os bisfosfonatos também são utilizados para tratamento de doenças ósseas malignas, como o mieloma, os carcinomas e os cancros ósseos osteolíticos. Podem ser administrados por via oral ou intravenosa; são reabsorventes ósseos; a sua fixação é feita de forma seletiva na hidroxiapatite da matriz mineral do tecido ósseo, onde são fagocitados pelos osteoclastos que entram em apoptose. Os Bisfosfonatos são libertados in situ e a sua resistência à degradação enzimática significa que alguns componentes permanecem no tecido ósseo durante muitos anos. Têm também uma actividade anti-inflamatória, anti-angiogénica e anti-tumoral (24,25).

Os bisfosfonatos têm uma estrutura diferente da dos pirofosfatos inorgânicos: o seu átomo central é o carbono, ao passo que para o PPI é o oxigénio. Além disso, ao contrário do PPI, a sua estrutura contém dois radicais livres, R1 e R2. O R1 é frequentemente um radical OH com uma forte adesão ao tecido mineral ósseo. O R2 pode não conter um átomo de azoto, sendo os BFF denominados simples (primeira geração), ou conter um átomo de azoto, sendo denominados aminobisfosfonatos (segunda e terceira gerações). Os bisfosfonatos que contêm um grupo amina primário no domínio R2 são mais potentes

do que os bisfosfonatos com grupos não-amino. Além disso, a semi-vida de eliminação dos BPs pode ser de vários anos, especialmente para os BFF de segunda e terceira geração (25,26).

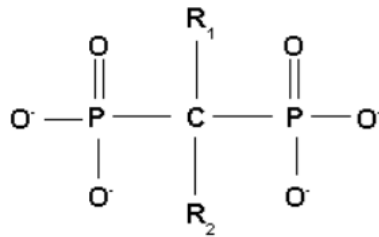


Figura 5 - Estrutura química base dos bisfosfonatos (27).

Tabela 1 - Bisfosfonatos disponíveis em formulações parentéricas (28).

Nome Comercial	Nome Genérico	Dosagem	Produtor	Aprovado (Data)	Indicações
Formulações Parentéricas					
<b>Bonefos<sup>®</sup></b>	Clodronato disódico	60 mg/ 1 mL, 1,500-mg dose única	Brayer, Brayer Schering	Canadá (1992), Europa (1985)	Tratamento da doença óssea de Paget; para tratar a hipercalcémia devido a metástases de doenças ósseas, mieloma múltiplo e carcinoma paratiróideio
<b>Boniva IV<sup>®</sup></b>	Ibandronato sódico	3 mg/ 3 mL uma toma	Genetech	Estados Unidos da América (2006), Europa (2006)	Tratamento de osteoporose nas mulheres em pós-menopausa
<b>Prolia<sup>®</sup></b>	Denosumab	60-mg injeção subcutânea a cada 6 meses	Amgen, Thousand Oaks, Califórnia	Estados Unidos da América (2010), Europa (2010)	Tratamento de mulheres em pós-menopausa que tenham osteoporose e que estejam em risco eminente de fractura
<b>XGEVA<sup>®</sup></b>	Denosumab	120 mg em 1,7-mL injeção subcutânea a cada 4 semanas	Amgen	Estados Unidos da América (2010)	Prevenção de complicações ósseas em pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos
<b>Reclast<sup>®</sup> (Estados Unidos da América) Aclasta (Europa)</b>	Ácido Zoledrónico	5 mg em 100-mL solução pronta para infusão	Novartis Pharmaceuticals	Estados Unidos da América (Reclast) (2007), mundialmente (Aclasta) (2005)	Tratamento e prevenção de osteoporose em mulheres pós-menopausa; para aumentar a massa óssea em homens com osteoporose; para tratar e prevenir osteoporose induzida por glucocorticóides em pacientes em tratamento com medicamentos glucocorticóides há pelo menos 12 meses; para tratar a doença óssea de Paget nos homens e nas mulheres.
<b>Zometa<sup>®</sup></b>	Ácido Zoledrónico	4 mg/5 mL frascos de dose única	Novartis Pharmaceuticals	Mundialmente (2001)	Tratamento hipercalcémia de mieloma; para reduzir e atrasar complicações ósseas devido a mielomas múltiplos e metástases ósseas de tumores sólidos, juntamente com medicação contra o cancro

Tabela 2 - Bisfosfonatos disponíveis em formulações orais (28).

Nome comercial	Nome Genérico	Dosagem	Produtor	Aprovado (Data)	Indicações
Fórmula Oral					
<b>Actonel<sup>R</sup></b>	Risedronato sódico	5-, 35-, 5- e 150-miligram tablets	Warner Chilcott, Dublin	Mundialmente (1998)	Para prevenir e tratar osteoporose nas mulheres após a menopausa; para aumentar a massa óssea nos homens com osteoporose; para tratar e prevenir osteoporose nos homens e nas mulheres causada pelo tratamento de medicamentos esteróides tal como prednisona; para tratar a doença óssea de Paget nos homens e nas mulheres
<b>Atelvia<sup>R</sup></b>	Risedronato sódico	35-mg tablet (1x por semana)	Warner Chilcott	Mundialmente (2010)	Tratamento de osteoporose nas mulheres após a menopausa
<b>Bonefos<sup>R</sup></b>	Clodronato disódico (não comercializado nos Estados Unidos)	400-mg capsulas (Canadá), 800-mg tablets (Europa)	Bayer, Toronto; Bayer Schering, Berlim	Canadá (1992), Europa (1985)	Tratamento e prevenção de osteoporose em mulheres após a menopausa; para tratar hipercalcémia e osteólise devido a malignização; para reduzir a ocorrência de metástases ósseas do cancro da mama.
<b>Boniva<sup>R</sup></b>	Ibandronato sódico	2.5-mg tablet 1x por dia, 150-mg tablet 1x por mês	Genentech ( um membro de "the Roche Group"), São Francisco Sul, Califórnia	Estados Unidos (2003)	Tratamento e prevenção osteoporose nas mulheres depois da menopausa
<b>Bonviva<sup>R</sup></b>	Ibandronato sódico	150-mg tablet 1x por mês	Genentech	Europa (2004)	Tratamento e prevenção de osteoporose nas mulheres depois da menopausa
<b>Didronel<sup>R</sup></b>	Etidronato disódico	400-mg tablet	Warner Chilcott	Estados Unidos (1983), Europa	Tratamento da doença óssea de Paget; para tratar e prevenir a ossificação heterotópica nas pessoas submetidas a uma cirurgia para substituir a anca ou em pessoas que tiveram uma lesão na medula espinhal.
<b>Etidronate<sup>R</sup> (genérico)</b>	Etidronato	200-, 400-mg tablet	Mylan Farmaceuticas, Morgantown, Virginia Ocidental	Estados Unidos (2003), Europa	Nota: a utilização off-label é usada para tratar e prevenir osteoporose causada pela terapia com corticosteróides; Este medicamento também pode ser usado para tratar elevados níveis de cálcio no sangue que possam ocorrer em alguns câncros.
<b>Fosamax<sup>R</sup></b>	Alendronato sódico	5-, 10-, 35-, 40- e 70-mg tablets	Merck & Co., Estação Whitehouse, Nova Jérсия	Estados Unidos (1995), Europa (1995)	Tratamento e prevenção osteoporose nas mulheres depois da menopausa; para aumentar a massa óssea nos homens com osteoporose; para tratar osteoporose em homens e mulheres que estão a ser tratados com medicamentos corticosteróides; para tratar a doença óssea de Paget
<b>Fosamax Plus D<sup>R</sup></b>	Alendronato sódico/cholecalciferol	70-mg tablet ou 70-mg solução oral	Merck & Co.	Estados Unidos (2005), Europa (2005)	Tratamento de osteoporose nas mulheres após a menopausa; para aumentar a massa óssea nos homens com osteoporose
<b>Alendronate<sup>R</sup> Genérico</b>	Alendronato sódico	5-, 10-, 35-, 40- e 70-mg tablets	Various	Mundialmente (2008)	Tratamento e prevenção de osteoporose nas mulheres depois da menopausa; para aumentar a massa óssea nos homens com osteoporose; para tratar osteoporose em homens ou mulheres que estão a ser tratados com medicamentos corticosteróides; para tratar a doença óssea de Paget
<b>Skelid<sup>R</sup></b>	Tiludronato disódico	240-mg tablets (equivalente ao 200-mg base)	Sanofi-Aventis, Bridgewater, Nova Jérсия	Estados Unidos (1997), Europa	Tratamento da doença óssea de Paget
<b>Aredia<sup>R</sup></b>	Pamidronato disódico	30-, 90-mg vials	Novartis Farmaceuticas, Hanover Este, Nova Jérсия	Mundialmente (2001)	Tratamento de hipercalcemia maligna com ou sem metástases ósseas; para tratar metástases ósseas osteolíticas do cancro da mama e lesões osteolíticas de múltiplas mielomas juntamente com a terapia antineoplástica básica; para tratar a doença óssea de Paget

## **2. PERSPETIVA HISTÓRICA**

Segundo Russell (2006) alguns fluidos corporais, tais como o plasma e a urina, contêm inibidores de calcificação, e os compostos do tipo polifosfatos podem atuar como reguladores naturais da calcificação em condições fisiológicas. Vários estudos realizados por Fleish, H. e S. Bisaz (1962) demonstraram que o PPI inorgânico, um polifosfato natural produto de várias reações biossintéticas no organismo, é capaz de prevenir calcificações e regular a mineralização óssea. No entanto, os polifosfatos e tal como PPI quando administrados oralmente são hidrolisados no trato gastrointestinal, ficando inativos e ineficazes (27).

Na procura de análogos mais estáveis do PPI, que também possuíssem capacidade de anti-mineralizadora mas que fossem resistentes à hidrólise, foram estudadas diferentes classes químicas como P-N-P e P-C-C-P. Foram então identificados os bisfosfonatos, considerados como análogos estáveis do PPI, que poderiam regular a reabsorção óssea bem como a calcificação (24,25).

Fleisch, H.A., Russel, R.G.G., Bisaz, S. (1970) confirmaram que os bisfosfonatos (BFF), tal como o PPI, têm afinidade para o mineral ósseo e previnem a formação e agregação dos cristais de fosfato de cálcio tanto in vivo como in vitro mas, ao contrário do PPI, mantêm-se ativos quando administrados por via oral a ratos in vivo. Esta foi a propriedade chave para o seu futuro uso como medicamento no organismo humano (27).

O passo mais importante para o uso dos bisfosfonatos ocorreu quando se descobriu que, tal como já tinha sido mostrado para o PPI, os bisfosfonatos inibiam a dissolução dos cristais de hidroxiapatite (27).

Segundo Russell (2006) vários estudos demonstraram que os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos não só nos ossos “in vitro” mas também em animais saudáveis e naqueles com reabsorção óssea mais elevada. A inibição da reabsorção endógena de osso pode ser monitorizada por estudos cinéticos **utilizando rádio-cálcio e marcadores bioquímicos de reabsorção óssea**[IB11] (27).

Após ser reconhecido o valor dos bisfosfonatos, os esforços foram na direção de desenvolver compostos com uma atividade de antirreabsortiva mais forte mas que não inibissem totalmente a reabsorção (27).

### **3. MECANISMO DE AÇÃO**

Russell (2007) concluiu que os bisfosfonatos se acumulam no tecido ósseo, tornando importante entender o seu efeito a longo prazo. Parece que não há uma progressão no efeito antirreabsortivo ao longo do tempo, sugerindo que os bisfosfonatos permanecem inativos dentro do osso, pelo menos enquanto estiverem presentes no seu interior. Isso também sugere que dentro dos limites terapêuticos, há pouco risco de uma diminuição contínua e progressiva da antirreabsorção/calcificação, o que, a longo prazo, poderia levar a fragilidade óssea (29).

A base para o uso dos bisfosfonatos como inibidores de calcificação ou reabsorção é a sua afinidade para a hidroxiapatita, como já mencionado. Embora seus efeitos bioquímicos consistam em ligar-se aos cristais de fosfato de cálcio inibindo o seu crescimento, agregação e dissolução, seus efeitos in vivo são mediados por outros mecanismos além da inibição da dissolução dos cristais. Esses efeitos biológicos são atribuídos à sua incorporação no osso, o que impede uma relação direta com os osteoclastos e/ou osteoblastos e a atividade osteoclástica (24).

### *bisfosfonato e implantologia*

Os bisfosfonatos têm um efeito sobre a reabsorção óssea mediada por osteoclastos de diversas formas, incluindo o recrutamento, diferenciação e atividade dessas células. Eles são seletivamente absorvidos pelo mineral ósseo e, em seguida, incorporados pelos osteoclastos. Uma vez dentro dessas células, os bisfosfonatos interferem no metabolismo celular e induzem a apoptose dos osteoclastos. Acredita-se que os bisfosfonatos, devido à sua estrutura semelhante ao PPI, interferem nas reações bioquímicas que envolvem o PPI (25).

Os bisfosfonatos podem ser classificados pelo menos dois grandes grupos, de acordo com o seu modo de ação. Os que se assemelham mais ao PPI, e não contêm nitrogênio, e os que contêm nitrogênio, sendo estes os mais potentes[IB12][DJ13]. Alguns dos bisfosfonatos presentes no primeiro grupo são o Etidronato e o Clorodronato e são metabolicamente incorporados em grupos não hidrolisáveis análogos do ATP. É provável que a acumulação intracelular destes metabolitos dentro dos osteoclastos iniba a sua função e induza a sua apoptose (26).

Por outro lado, os bisfosfonatos que contêm nitrogênio, incluem compostos como Alendronato e Risendronato, que interferem em outras reações metabólicas, incluindo a via do mevalonato (que sintetiza pirofosfato), e podem afetar a atividade e a sobrevivência celular ao interferir na prenilação (adição de proteínas hidrofóbicas para ajudar na ligação entre proteínas) e, assim, funções nas proteínas de proteínas reguladoras (25).

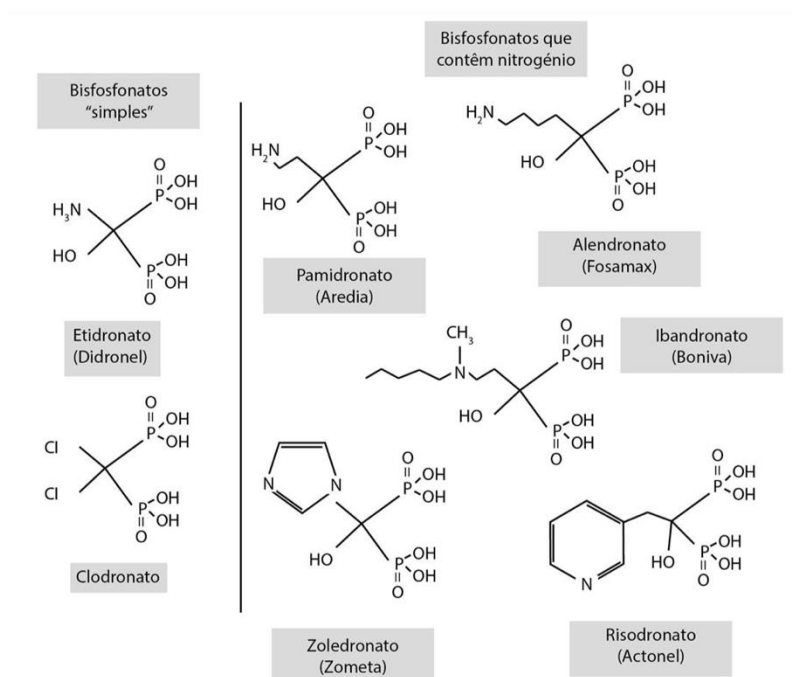


Figura 6 - Estrutura química dos vários bisfosfonatos (27).

#### 4. APLICAÇÕES CLÍNICAS

Sem dúvida, a utilização mais relevante dos bisfosfonatos na medicina é a restrição da reabsorção óssea, o que possibilita o controlo de doenças que antes não podiam ser tratadas. No entanto, as primeiras aplicações clínicas destinavam-se impedir a calcificação. Por isso, eram frequentemente utilizados em pacientes que passavam pela substituição total do quadril, já que a trilha da calcificação heterotópica melhorava a mobilidade. Uma outra aplicação inicial foi o uso de bisfosfonatos para a deteção de metástases por meio de exames de imagem óssea. Os bisfosfonatos tornaram-se a opção terapêutica preferida para várias condições nas quais a atividade dos osteoclastos é uma característica patológica evidente, como na doença óssea de Paget, doença óssea metastática e osteolítica, hipercalcemia maligna e osteoporose (30).

A osteoporose é uma ameaça para a saúde de mais de 55% da população acima dos 50 anos de idade, sendo que 80% são mulheres. Apesar do risco de vir a desenvolver osteonecrose, os bisfosfonatos continuam a ser o fármaco de eleição para o tratamento da osteoporose (4).

Os fatores de risco para desenvolver osteoporose podem ser divididos em dois grupos: não modificáveis e modificáveis. Os não modificáveis são variáveis como o género, a idade, a menopausa precoce, o baixo peso e fatores raciais e hereditários. Os fatores de risco modificáveis incluem ingestão insuficiente de cálcio, sedentarismo e abuso de álcool e tabaco (5).

## **5. FARMACOCINÉTICA**

Existem duas maneiras pelas quais os bisfosfonatos administrados oralmente entram na corrente sanguínea: transcelular e paracelular. No mecanismo transcelular, ocorre transmissão passiva, permitindo que os compostos atravessem a membrana das células epiteliais intestino. Já a via paracelular ocorre por meio da absorção através das junções íntimas entre as células epiteliais. Embora possa haver uma absorção parcial no estômago, a maior parte da absorção acontece na porção superior do intestino delgado (24).

Na administração intravenosa há o perigo de causar falha renal devido à formação no sangue de complexos com cálcio, que são retidos nos rins quando a administração é muito rápida.

Além das formas de administração oral e intravenosa, foram descritas administrações nasais, e ainda, outras formas parentéricas, como intraperitoneal ou subcutânea, implantação local e através de um sistema osteotrópico baseado no pró-medimento

(Osteotropic Drug Delivery System). O sistema de implantação local funciona através da implantação de um dispositivo biodegradável e de libertação controlada de microesferas contendo pamidronato e é usado principalmente para tratar a hipercalcemia na osteólise induzida por tumor. O sistema de libertação osteotrópica baseia-se num sistema de libertação de medicamentos para o osso. Esta abordagem é baseada na adsorção química do medicamento ao componente mineral, hidroxiapatite, e é um sistema de libertação de fármacos que utiliza os bisfosfonatos como transportadores (24).

Os bisfosfonatos orais possuem uma baixa taxa de absorção no intestino, mas apresentam alta seletividade em relação ao local de ação e uma boa capacidade de retenção nos ossos. Portanto, cada um dos diversos compostos de bisfosfonatos é indicado para doenças específicas (27).

De acordo com Lin (1996), a única via de excreção para os bisfosfonatos é através da via renal. Uma porção dos bisfosfonatos administrados sistematicamente é retido pelo tecido ósseo, enquanto o restante é eliminado renalmente. A eliminação de um medicamento pelo rim envolve três processos distintos: a filtração glomerular, a dor tubular renal e a reabsorção do lúmen tubular renal (31).

A eliminação biliar é típica dos compostos polares, como os bisfosfonatos. No entanto, essa forma de excreção é geralmente predominante para moléculas de tamanho considerável, e os bisfosfonatos possuem uma estrutura molecular pequena. Portanto, não se espera que esse medicamento seja eliminado pelo meio da excreção biliar (31).

## **6. EFEITOS ADVERSOS**

Os efeitos adversos que têm sido associados aos BFF orais incluem: sintomas gastrointestinais, como náusea, gastrite, disfagia e pirose, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundário, dores músculo-esqueléticas, osteonecrose dos maxilares e eventos adversos oculares, como, conjuntivite não específica, edema da pálpebra, neurite óptica, edema periorbitário, paralisia de nervos cranianos e ptose palpebral. Como efeitos adversos também se incluem, cefaleias, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, aumento da creatinina sérica, hipertensão arterial e tonturas (32,33).

Todos os sintomas mencionados anteriormente encontram-se, associados aos vários bisfosfonatos intravenosos (BFF IV [IB14][DJ15]), excluindo, os gastrointestinais. A estes últimos, ainda se encontram descritos sintomas do tipo gripe, ou, de resposta de fase aguda, que se caracterizam pelo aparecimento de febre, calafrios, indisposição, mialgia, artralgia e dores ósseas, que ocorrem, normalmente, 28-36 horas após a primeira administração e subsistem durante 2 a 3 dias (32).

O Zoledronato e o Pamidronato também têm sido associados a casos de insuficiência renal. A existência de associação entre os BFF e a fibrilação auricular e as fraturas atípicas da diáfise femoral permanecem incertas (Papapetrou. Existem ainda, alguns casos relatados de reações cutâneas, ulcerações orais, hepatite e cancro do esófago (32).

Geralmente, os BFF IV são mais potentes do que os orais e a frequência e severidade dos efeitos adversos são dependentes da dose e da sua potência (32).

É de extrema importância o cumprimento da terapêutica de acordo com as indicações do fabricante com o propósito de minorar estes efeitos (32,33).

## **V. IMPLANTOLOGIA E OS BISFOSFONATOS**

### **1. EVIDENCIA CIENTIFICA**

Siebert et al. (2013) realizaram um estudo prospectivo para avaliar o risco de osteonecrose em pacientes com osteoporose que receberam infusões por via oral de 5mg de ácido zoledrónico por via intravenosa. Os autores colocaram 60 implantes orais em dois grupos de 12 pacientes, um grupo controle e outro grupo que recebeu o tratamento com ácido zoledrónico. Os resultados confirmaram uma taxa de sucesso de 100% na colocação dos implantes em ambos os grupos e não foi observado nenhum caso de osteonecrose (9,34).

Num estudo controlado longitudinal conduzido por Jeffcoat (2006), as complicações decorrentes da colocação de implantes orais em 25 indivíduos que receberam bisfosfonatos por via oral foram comparadas com um grupo controle de 25 indivíduos da mesma idade. O estudo concluiu que 99,2% dos implantes colocados no grupo controle foram bem sucedidos, enquanto a taxa de sucesso no grupo medicado foi de 100%. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos (34,35).

Bell e Bell (2008) conduziram um estudo retrospectivo que avaliou a perda de implantes orais num grupo de 42 pacientes medicados com bisfosfonatos por via oral. Dos 100 implantes colocados, houve perda de 5, resultando em uma taxa de sucesso de 95% nos pacientes medicados. Comparativamente, a taxa de sucesso nos pacientes não medicados foi de 96,5% (36).

O estudo realizado por Albandar (2008) envolveu a análise de 115 pacientes que tomavam bisfosfonatos por via oral e que receberam um total de 468 implantes dentários. Durante o estudo, 72 pacientes foram examinados clinicamente e não foram encontradas evidências de osteonecrose, enquanto os outros 43 pacientes foram contatados por telefone ou e-mail e também não relataram nenhum sintoma da doença. Os resultados

deste estudo indicam que a terapia com bisfosfonatos por via oral não teve um efeito significativo no sucesso dos implantes (37).

Grant et al. (2008) conduziram uma análise retrospectiva comparando dois grupos de pacientes: o grupo de pacientes medicados com bisfosfonatos era composto por 115 pacientes e o grupo controle por 1450. Houve perda de 2 implantes no grupo medicado e de 14 no grupo controle, com taxa de sucesso de 99% em ambos os grupos (38).

Kasai et al. (2009) realizou um estudo comparativo entre 35 implantes orais colocados em 11 pacientes medicados com bisfosfonatos por mais de 3 anos e 161 implantes orais colocados em 40 pacientes não medicados. Os resultados mostram que a taxa de sucesso dos implantes no grupo de tratamento foi de 86%, enquanto no grupo de controle foi de 95%. Concluiu-se que a terapia com bisfosfonatos pode levar a uma taxa de sucesso inferior na colocação de implantes orais (39).

O estudo de Memon et al. (2012) registou a perda de 10 implantes orais de um total de 153 colocados em 100 pacientes que estavam em tratamento oral com bisfosfonatos. A taxa de sucesso na colocação de implantes foi de 93,5% no grupo medicado e de 95,5% no grupo controle, que era composto por 100 pacientes nos quais foram colocados 132 implantes orais (40).

Yip et al. (2012) conduziram uma avaliação de 1181 implantes orais e constataram que a taxa de insucesso em pacientes que tomam bisfosfonatos por via oral é maior do que no grupo controle. Em particular, a taxa de insucesso em mulheres que tomam bifosfonatos orais (9,65%) foi 2,5 vezes maior em relação a mulheres que não tomam bifosfonatos (4,04%). Essa associação foi mais forte na maxila do que na mandíbula. A falha dos implantes mostrou estar associada associação significativamente com o comprimento,

diâmetro e localização do implante. No grupo de implantes fracassados, havia uma proporção maior de implantes curtos (menos de 10mm) e com um diâmetro maior (4,5 a 5,5mm) (4).

O estudo de Koka et al. (2010) comparou a colocação de 121 implantes em 55 pacientes em tratamento com bisfosfonatos com a colocação de 166 implantes em 82 pacientes que não faziam uso desses medicamentos. Cerca de 1/3 dos pacientes foram tratados com bisfosfonatos por mais de 5 anos. O estudo não observou casos de osteonecrose em nenhum dos grupos e a taxa de sucesso dos implantes foi de 99,2% no grupo medicado e de 98,2% no grupo não medicado (28,41).

Madrid e Sanz (2009) reportaram um caso clínico de uma paciente que recebeu implantes e iniciou o tratamento com bisfosfonatos 28 meses após a cirurgia. Quatro meses depois, uma radiografia panorâmica mostrou áreas de osteólise ao redor dos implantes, o que levou à remoção de todos eles (42).

Wang et ai. (2007) descreveram um caso de uma paciente de 65 anos de idade que tomou alendronato durante 10 anos e colocou 5 implantes dentários. Após 10 anos sem complicações, foram detectados defeitos ósseos ao redor de 2 implantes. Os defeitos foram tratados cirurgicamente com técnicas de proteção óssea e a cicatrização ocorreu completamente e sem complicações (44).

## **2. PROGNÓSTICO**

Prognóstico do implante em pacientes sob tratamento com bisfosfonatos orais.

A maioria dos estudos aponta para taxas favoráveis de sucesso para os implantes em pacientes sob tratamento com bisfosfonatos orais, que são mesmo comparáveis às encontrados em pacientes não tratados com bisfosfonatos.

As taxas de sobrevivência de 2 anos foram avaliadas em 100% em 61 pacientes (169 implantes) em tratamento com bisfosfonatos orais durante uma média de 3,3 anos, e em 9 pacientes (54 implantes) tratados durante menos de 3 anos. Esta taxa também foi encontrada em 21 pacientes tratados com bisfosfonatos para a osteoporose (46 implantes) com um seguimento médio de 4,2 anos. Em outros estudos, a taxa foi estimada em cerca de 95% (36,43).

Foram também reportados resultados menos favoráveis. Um estudo com um seguimento médio de 84,3 meses mostrou uma taxa de sucesso de 86% para pacientes em tratamento com bisfosfonatos, em comparação com 95% para pacientes sem tratamento. Um estudo de caso-controlo investigando uma possível associação entre o fracasso do implante e a utilização de bisfosfonatos mostrou que nos pacientes em que houve insucesso, 9,65% foram tratados com bisfosfonatos em comparação com 4,04% de insucesso em pacientes sem tratamento com bisfosfonatos, ou seja, 2,69 vezes mais casos de insucesso nos pacientes tratados com bisfosfonatos (4).

Contudo, as limitações metodológicas destes estudos devem ser enfatizadas: a sua natureza retrospectiva, os potenciais enviesamentos associados a eles, a variabilidade entre estudos no seguimento de implantes. A duração do tratamento com bisfosfonatos e

a falta de precisão dos critérios de avaliação utilizados para estimar a taxa de sobrevivência dos implantes.

Foi identificado apenas um estudo de um grupo controlado e paralelo que estimou uma taxa de sucesso de 100% com um seguimento mínimo de 3 anos. Não foi observada diferença significativa entre o grupo de controlo (108 implantes) e o grupo de bisfosfonatos (101 implantes) (35).

Gestão de pacientes com implantes dentários ou candidatos a implantes dentários.

Pacientes com implantes dentários e candidatos a tratamento com bisfosfonatos.

As seguintes recomendações para pacientes com implantes dentários são idênticas às dos pacientes sem implantes dentários:

1-Quando é dada a indicação de tratamento com bisfosfonatos, o médico prescriptor deve informar o paciente dos riscos e benefícios associados à molécula escolhida e da necessidade de consultar um cirurgião dentista ou estomatologista (44).

2-O profissional da cavidade oral deve também ser informado da patologia do paciente e da sua evolução, mas também do tipo de tratamento prescrito, da sua duração, e dos riscos de osteonecrose associados.

3-O cirurgião dentista ou estomatologista deve efectuar uma avaliação oral clínica e radiológica completa. A vista panorâmica deve ser complementada por imagens retroalveolares ou mesmo uma tomografia computadorizada em caso de dúvida relativa a uma infeção (44).

4-Os cuidados dentários específicos devem ser efectuados, as próteses devem ser examinadas e os locais com infeção devem ser removidos.

5-Recomenda-se esperar pela cicatrização da mucosa e, se possível, a completa cicatrização óssea (120 dias) antes de iniciar o tratamento com bisfosfonatos. Os tratamentos mais invasivos devem ser realizados primeiro nos casos em que o tratamento não pode ser adiado.

6-Em doentes com elevado risco de fracturas, este cuidado não deve atrasar o início da terapia com bisfosfonatos.

7-A presença de implantes já embutidos no osso não aumenta o risco de osteonecrose, pelo que a sua remoção não é necessária (44).

8-O doente deve ser informado da necessidade de cuidados orais regulares (pelo menos duas vezes por ano) e medidas rigorosas de higiene são essenciais para detetar e tratar patologias orais o mais cedo possível.

### **3. PACIENTES EM TRATAMENTO COM BISFOSFONATOS ORAIS E CANDIDATOS A IMPLANTES**

A implantação é possível em pacientes tratados com bisfosfonatos orais para uma condição benigna, o risco de osteonecrose é baixo mas não deve ser negligenciado e aumenta com o aumento da duração do tratamento (mais de 2 anos) (44).

Não existem dados na literatura que estabeleçam protocolos cirúrgicos específicos para a colocação de implantes num paciente sob tratamento com bisfosfonatos orais. No entanto, as organizações profissionais recomendam o seguinte:

- 1- Realizar medidas de higiene (escalada) antes da operação.
- 2- Prescrever lavagens bucais anti-sépticas (clorhexidina) antes e durante os dias seguintes à operação
- 3- Prescrever antibióticos na véspera da cirurgia e até à cura completa (amoxicilina 2g/d ou clindamicina 600mg/d).
- 4- Quando houver múltiplas cirurgias, a fim de evitar expor o paciente a uma osteonecrose extensa desde o início deve-se começar com uma área localizada e esperar 2 meses antes da próxima operação.
- 5- Evitar anestesia intraligamentar, intraseptal e intra-óssea.
- 6- Embora discutível, não há dados validados para contra-indicar a utilização de vasoconstritores.
- 7- Evitar levantar abas de espessura total.
- 8- Regularizar as arestas afiadas dos ossos.
- 9- Suturar os bordos sem tensão e de forma hermética.
- 10- Realizar o procedimento cirúrgico menos traumático possível. Monitorizar a cura e continuar as medidas de higiene.
- 11- Monitorizar regularmente o doente (pelo menos duas vezes por ano) (44).



## **VI. DISCUSSÃO [IB16] E CONCLUSÕES**

Num estudo sistemático e meta-análise realizado por J. Ata-Ali, Ata-Ali, Peñarrocha-Oltra e Galindo-Moreno (2014), foi avaliado se a terapia com bisfosfonatos afeta a taxa de sucesso dos implantes. Os resultados indicaram que não há evidência científica de que os bisfosfonatos tenham um impacto negativo na taxa de sucesso dos implantes orais. Alguns estudos avaliaram diretamente o efeito dos bisfosfonatos nos implantes adquiridos em indivíduos com e sem exposição a esses medicamentos. Embora haja casos de osteonecrose associada aos bisfosfonatos, normalmente a osteonecrose é desencadeada por trauma local, quase sempre no contexto de procedimentos orais, como extrações dentárias e colocação de implantes orais (32,43,44).

Os casos de osteonecrose relacionados aos bisfosfonatos são frequentemente associados a procedimentos odontológicos invasivos, incluindo a colocação de implantes, considerando um procedimento invasivo. De fato, revisões sistemáticas atuais sobre a colocação de implantes sugerem que a taxa de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos é baixa em comparação com outros procedimentos odontológicos invasivos.

A razão para essa diferença ainda não é clara e pode ser atribuída a vários fatores, como a possibilidade de falhas nos implantes não serem devidamente comunicadas, condições operatórias mais estéreis, irrigação frequente do osso durante a cirurgia de colocação de implantes, uso de antimicrobianos ou até mesmo um acompanhamento mais rigoroso dos pacientes, incluindo um seguimento mais próximo da ferida cirúrgica, em comparação com pacientes submetidos a procedimentos como extrações dentárias (47).

Embora ainda haja discordância em relação à colocação de implantes dentários em pacientes tratados com bisfosfonatos, a maioria dos estudos realizados até o momento conclui que os bisfosfonatos não afetam a osteointegração dos implantes nem sua função posterior.

Embora a maioria dos estudos realizados conclua que os bisfosfonatos não tiveram efeitos negativos na osteointegração e função dos implantes seguidos, dois estudos realizados por Zahid et al. (2011) e Kasai et al. (2009) mostram diferenças significativas nas taxas de sucesso de implantes entre o grupo medicado com bisfosfonatos e o grupo controle (41).

Os dados contraditórios em diferentes estudos tornam necessário considerar protocolos distintos para a colocação de implantes em pacientes que tomam bisfosfonatos via oral ou intravenosa. Além disso, exames adicionais, como o CTX, devem ser realizados, e opções de tratamentos alternativos, como próteses removíveis ou fixas, devem ser considerados em pacientes que tenham história de tratamento com bisfosfonatos por mais de três anos ou que estejam em uso simultâneo de prednisona (37,43,47,48).

Foi sugerido que pacientes em tratamento com bisfosfonatos e que planejam receber implantes orais sejam devidamente informados sobre os possíveis riscos de osteonecrose e perda subsequente do implante. É recomendável que esses pacientes assinem um documento de consentimento informado após receberem informações descritas sobre os benefícios, riscos e possíveis alternativas da cirurgia (48).

Existem várias "guidelines" que são unânimes na contraindicação da colocação de implantes em pacientes com patologia oncológica que estejam em tratamento com bisfosfonatos por via intravenosa. Esta contraindicação é justificada pelo fato de que a

colocação de implantes ser considerada uma cirurgia invasiva que deve ser evitada nestes pacientes de alto risco para prevenir a ocorrência de osteonecrose dos maxilares, que já foi associada à administração de bisfosfonatos. No entanto, há consenso em não contraindicar a colocação de implantes em pacientes que estejam a tomar bisfosfonatos para osteoporose por via oral (37,45).

A "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons" estabeleceu dois níveis de risco distintos para pacientes em tratamento com bisfosfonatos orais. Pacientes que estão em terapia há menos de 3 anos podem ser admitidos à colocação de implantes adquiridos, enquanto pacientes que tomam o medicamento há mais de 3 anos ou que estão sendo tratados simultaneamente com corticosteroides devem interromper o uso do medicamento por pelo menos por 3 meses antes e após o tratamento hospitalar, desde que a interrupção não piore a condição do paciente (37,45).



**VII. BIBLIOGRAFIA**

1. Montoya-Carralero J, Parra-Mino P, Ramirez-Fernandez P, Morata-Murcia I, Mompean-Gambin M, Calvo-Guirado J. Dental implants in patients treated with oral Bisphosphonates: A bibliographic review. *Med Oral*. DOI :10.4317/medoral.15.e65
2. Savoldelli C, Le Page F, Santini J, Scortecci G, Odin G. Ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates et implants dentaires. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*. dezembro 2007. <https://doi.org/10.1016/j.stomax.2007.05.001>
3. Sion S. Influência dos bisfosfonatos na osseointegração de implantes dentários. 11 setembro 2019. <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/8653>
4. Yip JK, Borrell LN, Cho SC, Francisco H, Tarnow DP. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *J Clin Periodontol*. abril 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01854.x>
5. Serra M, Llorca C, Silvestre FJ. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: A review and update. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 1 janeiro 2009. <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v13i12/medoralv13i12p755.pdf>
6. Martin DC, O’Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, et al. Characteristics of Implant Failures in Patients With a History of Oral Bisphosphonate Therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. março 2010. DOI: 10.1016/j.joms.2009.09.055
7. Shabestari GO, Shayesteh YS, Khojasteh A, Alikhasi M, Moslemi N, Aminian A, et al. Implant Placement in Patients with Oral Bisphosphonate Therapy: A Case Series. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. maio 2009. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2009.00150.x
8. Migliorati CA, Casiglia J. O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos. [http://www.botelho.odo.br/\\_pdf/artigo6.pdf](http://www.botelho.odo.br/_pdf/artigo6.pdf)
9. Siebert T, Jurkovic R, Stelova D, Strecha J. Immediate Implant Placement in a Patient With Osteoporosis Undergoing Bisphosphonate Therapy: 1-Year Preliminary Prospective Study. *Journal of Oral Implantology*. 1 julho 2015. DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-13-00063
10. Anatomia Facial com Fundamentos de Anatomia Sistemica Geral. Roelf Justino Cruz Rizzolo; 2004. 129 p.
11. Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. 2000. DOI: 10.1210/edrv.21.2.0395

12. Alghamdi HS. Methods to Improve Osseointegration of Dental Implants in Low Quality (Type-IV) Bone: An Overview. *Journal of Functional Biomaterials*. março 2018. DOI: 10.3390/jfb9010007
13. Mark M. Tissu osseux: I. Cellules et matrice extracellulaire. <https://www.yumpu.com/fr/document/read/28972648/tissu-osseux-i-cellules-et-matrice-extracellulaire>
14. Souza LN, Souza ACRA, Mari VFA, Borges APN, Alvarenga RL. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac* 2009;50:229-236. [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(09\)70023-8](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(09)70023-8)
15. Bandeira, F., Costa, A. G., Soares Filho, M. A., Pimentel, L., Lima, L., e Bilezikian, J. P. (2014). Bone markers and osteoporosis therapy. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 58(5), 504–513. <http://doi.org/10.1590/0004-2730000003384>
16. Marny Mohamed. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, Vol. 15, No. 1, January 2008 (4-12).pdf. *Jornal da Malásia de Ciências Médicas*, vol. 15, nº 1, janeiro de 2008 (4-12).
17. Davarpanah M, Szmukler-Moncler S. Unconventional implant treatment: I. Implant placement in contact with ankylosed root fragments. A series of five case reports. *Clinical Oral Implants Research*. agosto 2009. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2008.01653.x
18. Bartolucci E.G. et Mangano C. Réussir les implants dentaire, Paris : Masson, 2006.
19. Bert M. et Missika P. Implantologie chirurgicale et prothétique, Paris : Cdp, 1996
20. Brånemark R, Brånemark P, Rydevik B, Myers R. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. 2001 March/April ; 38 (2).
21. Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. Prothèses ostéo-intégrées. Paris: Ed. CDP; 1988. 352p
22. Davarpanah M, Martinez H, Lazzara RJ. *Clinical Manual of Implant Dentistry*. Quintessence; 2002. 228 p.
23. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 31 agosto 2000 ;42(3) :175-95. DOI: 10.1016/s0169-409x(00)00061-2
24. Russell RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1 juill 1999 ;25(1) :97-106. DOI: 10.1016/s8756-3282(99)00116-7

25. Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007 ;1117(1) :209-57. DOI: 10.1196/annals.1402.089
26. Russell RGG. Bisphosphonates. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006 ;1068(1) :367-401. DOI: 10.1196/annals.1346.041
27. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association*. 1 nov 2011 ;142(11) :1243-51. DOI: 10.14219/jada.archive.2011.0108
28. Russell RGG. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics*. 1 mar 2007 ;119(Supplement\_2): S150-62. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2023H>
29. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40years. *Bone*. 1 juill 2011 ;49(1) :2-19. DOI : 10.1016/j.bone.2011.04.022
30. Lin JH. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. 1 févr 1996 ;18(2):75-85. DOI: 10.1016/8756-3282(95)00445-9
31. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)*. 2009 ;8(2) :96-110. DOI: 10.14310/horm.2002.1226
32. Coelho AI, Gomes P de S, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 1 avr 2010 ;51(2) :95-101. [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(10\)70093-5](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(10)70093-5)
33. 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. *Clinical Oral Implants Research*. 2016 ;27(2): e38-46. DOI: 10.1111/clr.12526
34. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21(3):349-53.
35. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. Mayo 2008 ;66(5) :1022-4. DOI: 10.1016/j.joms.2007.12.040
36. Albandar JM. Oral Bisphosphonate Therapy may not Significantly Compromise Dental Implants Success. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 1 déc 2008 ;8(4) :229-31. DOI: 10.1016/j.jebdp.2008.09.007
37. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 fev 2008 ;66(2) :223-30. DOI: 10.1016/j.joms.2007.09.019

38. Kasai T, Pogrel MA, Hossaini M. The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *J Calif Dent Assoc.* Jan 2009 ;37(1) :39-42.
39. Memon S, Weltman RL, Katancik JA. Oral bisphosphonates: early endosseous dental implant success and crestal bone changes. A retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2012;27(5):1216-22.
40. Koka S, Babu NMS, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *Journal of Prosthodontic Research.* 1 julho 2010 ;54(3) :108-11. DOI: 10.1016/j.jpor.2010.04.002
41. Carlos Madrid, Mariano Sanz. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical oral implants research* setembro 2009. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2009.01772.x
42. Zahid TM, Wang BY, Cohen RE. Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants. *J Oral Implantol.* ju 2011;37(3):335-46. DOI : 10.1563/AAID-JOI-D-09-00114
43. McLeod NMH, Davies BJB, Brennan PA. Management of patients at risk of bisphosphonate osteonecrosis in maxillofacial surgery units in the UK. *Surgeon.* Fever 2009 ;7(1) :18-23. DOI: 10.1016/s1479-666x(09)80062-0
44. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral Bisphosphonate–Associated Osteonecrosis of the Jaw After Implant Surgery: A Case Report and Literature Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1 julho 2010 ;68(7) :1662-6. DOI: 10.1016/j.joms.2010.02.037
45. Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of Long-Term Oral Bisphosphonates on Implant Wound Healing: Literature Review and a Case Report. *Journal of Periodontology.* 2007 ;78(3) :584-94. DOI: 10.1902/jop.2007.060239
46. Chadha GK, Ahmadieh A, Kumar S, Sedghizadeh PP. Osseointegration of Dental Implants and Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Bisphosphonate Therapy: A Systematic Review. *Journal of Oral Implantology.* 1 agosto 2013 ;39(4) :510-20. DOI: 10.1563/aaid-joi-d-11-00234
47. Javed F, Almas K. Osseointegration of Dental Implants in Patients Undergoing Bisphosphonate Treatment: A Literature Review. *Journal of Periodontology.* 2010;81(4):479-84.