



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**IMPACTO DA TERAPÊUTICA ANTI-REABSORTIVA NA  
REABILITAÇÃO ORAL COM IMPLANTES DENTÁRIOS**

Trabalho submetido por  
**Mariana Ramos Marques Dias Patrão**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**setembro de 2021**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**IMPACTO DA TERAPÊUTICA ANTI-REABSORTIVA NA  
REABILITAÇÃO ORAL COM IMPLANTES DENTÁRIOS**

Trabalho submetido por  
**Mariana Ramos Marques Dias Patrão**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Francisco Martins**

e coorientado por  
**Prof. Doutor Ricardo Alves**

**setembro de 2021**



“The only really mistake  
is the one from which we learn nothing”  
- *Henry Ford*

Este trabalho é dedicado aos avós, os meus pais com açúcar.  
Para a avó Cláudia e o avô Manel, que ainda cá estão.  
Para a avó Zulmira, que partiu cedo de mais.  
Para a avó Ermelinda, que chegou ao céu pouco antes do fim desta etapa.



## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Doutor Francisco Martins** pela tranquilidade e confiança que depositou em mim ao longo deste trabalho, mas em especial por acreditar nas minhas capacidades e me ter feito apaixonar pela área da Reabilitação Oral.

Ao **Prof. Doutor Ricardo Alves** pela sua prontidão em ajudar-me, pela disponibilidade e espírito crítico, pelos seus conhecimentos, mas principalmente pela paciência. Obrigada por me desafiar a ser mais e melhor.

À minha família da faculdade, sem a qual não seria a mesma coisa. À minha eterna binária, **Joana**, com quem muito me identifico, por me compreender, ajudar e partilhar comigo as mesmas convicções. Que sorte foi iniciar a minha vida profissional ao lado de alguém que admiro e me inspira tanto como tu. Aos meus colegas de box, **Daniel e Inês**, pelas mais de 650 horas em que fui feliz a trabalhar ao vosso lado. Obrigada pelos olhares cúmplices e serenos nos momentos certos, mas principalmente por me descomplicarem. À **Madalena**, a amiga de todas as horas, por estar sempre pronta a acudir-me, por trazer ao de cima o meu lado mais aventureiro e alternativo e, acima de tudo, por me ensinar a relativizar e a aproveitar o que a vida tem para oferecer. À **Machete**, a melhor coincidência que alguma oral de anatomia podia ter proporcionado, pela paz que me dá, pelas causas e valores que defende e por me fazer olhar para os outros como iguais.

Ao **Miguel**, que surgiu inesperadamente nesta viagem, pelo apoio e positividade constantes, pelo equilíbrio que dá à minha vida e por me fazer evoluir.

À minha *hometeam* – **André, Gonçalo, Inês Hipólito, Inês Rodrigues, Rita e Tiago** – por todas as histórias e memórias, mas especialmente por me recarregarem as baterias. A vocês e às amigadas de longa data – **Bernardo, João e Sara** – obrigada por me acompanharem ao longo deste percurso e me aquecerem o coração.

Por fim, aos meus tios **Mena e Tozé**, e aos meus primos, **Duarte e Sofia**, pela presença na minha vida, mesmo à distância, e por estarem sempre prontos a brindar ao meu sucesso. À minha irmã **Ana**, por desde sempre ser um exemplo e me incentivar a sair da minha zona de conforto sem ter medo de cair. Aos meus pais, **João e Nídia**, a quem mais tenho de agradecer, por nunca deixarem de acreditar em mim, por me darem asas para voar e tornarem os meus sonhos possíveis.





## RESUMO

A terapêutica anti-reabsortiva é constituída por cinco classes farmacológicas – bifosfonatos, denosumab, terapia de substituição hormonal, moduladores seletivos dos recetores de estrogénio e calcitonina. É utilizada para tratamento de patologias como a osteoporose, neoplasias e metástases ósseas, doença de *Paget* e osteogénese imperfeita.

Os implantes dentários são atualmente reconhecidos como a melhor opção de tratamento para substituição de dentes ausentes, apresentando altas taxas de sucesso, para além de inúmeras vantagens relativamente a outras alternativas protéticas.

Uma vez que a terapia anti-reabsortiva interfere no metabolismo ósseo, e o sucesso dos implantes está dependente do processo de osteointegração, que por sua vez depende do *turnover* ósseo, pode pressupor-se que estes fármacos influenciem as taxas de sucesso dos implantes. Desta forma, o objetivo desta revisão literária prende-se com a avaliação do impacto que a terapia anti-reabsortiva pode ter na reabilitação oral com implantes dentários, designadamente na sobrevivência, perda óssea marginal e desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação. Esta patologia surge como uma complicação rara associada ao uso de bifosfonatos e denosumab, sendo uma das principais causas de perda de implantes. Doses orais de bifosfonatos não parecem ser responsáveis por aumentos da taxa de falha de implantes, nem proporcionam diferenças significativas a nível da osteointegração e da perda óssea marginal, apresentando taxas de sucesso e sobrevivência elevadas. Pelo contrário, doses intravenosas de bifosfonatos estão associadas a maiores taxas de insucesso.

Os artigos incluídos revelam a falta de evidência científica disponível acerca deste tema, especialmente em relação à terapia de substituição hormonal, aos moduladores seletivos dos recetores de estrogénio e à calcitonina, demonstrando a necessidade urgente de mais estudos.

**Palavras-chave:** Terapia Anti-Reabsortiva, Implantes Dentários, Osteonecrose dos Maxilares, Tecido Ósseo.



## **ABSTRACT**

Anti-resorptive therapy includes five pharmacological classes – bisphosphonates, denosumab, hormonal replacement therapy, selective estrogen receptor modulators and calcitonin. It is used to treat pathologies such as osteoporosis, cancer and bone metastases, Paget's disease and osteogenesis imperfecta.

Dental implants are considered the best treatment option for replacing missing teeth, having high success rates and numerous advantages over other prosthetic alternatives.

Since anti-resorptive therapy interferes with bone metabolism, and implant success depends on the osseointegration process, which in turn depends on bone turnover, it can be assumed that these drugs influence implant success rates. Thus, the aim of this literature review is to assess the impact that anti-resorptive therapy can have on oral rehabilitation with dental implants, namely on survival rates, marginal bone loss and development of medication-related osteonecrosis of the jaws. This pathology appears as a rare complication associated with the use of bisphosphonates and denosumab, being one of the main causes of implant loss. Oral doses of bisphosphonates do not seem to be responsible for the increases in the implant failure rates, nor do they provide differences in the level of osseointegration and marginal bone loss, presenting high success and survival rates. In contrast, intravenous doses of bisphosphonates are associated with bigger failure rates.

The included articles reveal the lack of available evidence on this topic, especially in relation to hormonal replacement therapy, selective estrogen receptor modulators and calcitonin, demonstrating the urgent need for further studies.

**Keywords:** Antiresorptive Treatment, Dental Implants, Osteonecrosis of the Jaw, Bone Tissue.



## ÍNDICE GERAL

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. INTRODUÇÃO .....                                                                                                  | 15 |
| II. DESENVOLVIMENTO .....                                                                                            | 17 |
| 1. Tecido ósseo .....                                                                                                | 17 |
| 1.1. Células ósseas especializadas .....                                                                             | 17 |
| 1.1.1. Osteoclastos .....                                                                                            | 17 |
| 1.1.2. Osteoblastos.....                                                                                             | 18 |
| 1.1.3. Osteócitos .....                                                                                              | 19 |
| 1.1.4. <i>Bone lining cells</i> .....                                                                                | 20 |
| 1.2. Processos de modelação e remodelação óssea .....                                                                | 20 |
| 1.2.1. Modelação óssea.....                                                                                          | 21 |
| 1.2.2. Remodelação óssea.....                                                                                        | 21 |
| 1.3. Patologias que afetam a fisiologia óssea .....                                                                  | 23 |
| 1.3.1. Osteoporose .....                                                                                             | 23 |
| 1.3.2. Neoplasias e metástases ósseas.....                                                                           | 24 |
| 1.3.3. Doença de <i>Paget</i> .....                                                                                  | 25 |
| 1.3.4. Osteogénese imperfeita .....                                                                                  | 25 |
| 2. Terapêutica anti-reabsortiva .....                                                                                | 27 |
| 2.1. Bifosfonatos.....                                                                                               | 27 |
| 2.2. Denosumab .....                                                                                                 | 33 |
| 2.3. Terapia de substituição hormonal e moduladores seletivos dos recetores de estrogénio .....                      | 33 |
| 2.4. Calcitonina.....                                                                                                | 35 |
| 3. Implantes dentários.....                                                                                          | 36 |
| 4. Impacto da terapêutica anti-reabsortiva na reabilitação oral com implantes dentários – evidência científica ..... | 40 |
| 4.1. Bifosfonatos e implantes dentários.....                                                                         | 57 |

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2. Denosumab e implantes dentários .....                                        | 69 |
| 4.3. Terapia de substituição hormonal e implantes dentários.....                  | 71 |
| 4.4. Moduladores seletivos dos recetores de estrogénio e implantes dentários..... | 72 |
| 4.5. Calcitonina e implantes dentários.....                                       | 73 |
| III. CONCLUSÃO.....                                                               | 75 |
| IV. BIBLIOGRAFIA.....                                                             | 77 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1** - *Guidelines* de atuação em doentes submetidos a terapêuticas com bifosfonatos que pretendem colocar implantes dentários, segundo as recomendações de Ruggiero et al. (2014) e Walter et al. (2016). ..... 68

**Figura 2** - *Guidelines* de atuação em doentes submetidos a terapêuticas com denosumab que pretendem colocar implantes dentários, segundo as recomendações de Khan et al. (2015), Ruggiero et al. (2014) e Walter et al. (2016). ..... 71





## ÍNDICE DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> - Classe, nome, estrutura química e via de administração dos bifosfonatos, ordenados por ordem crescente de potência (tabela adaptada de Madrid e Sanz (2009), com recolha de dados adicionais de Hadji et al. (2012), Vallet e Ralston (2016) e Etich et al. (2020)). ..... | 29 |
| <b>Tabela 2</b> - Caracterização dos estadios de MRONJ (adaptado de Ruggiero et al., 2014). .....                                                                                                                                                                                            | 30 |
| <b>Tabela 3</b> - Valores plasmáticos do CTX e estadios correspondentes de risco de desenvolvimento de MRONJ (de acordo com Marx et al., 2007). .....                                                                                                                                        | 32 |
| <b>Tabela 4</b> - Estudos sobre a influência da administração sistémica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários. ....                                                                                                                                     | 41 |
| <b>Tabela 5</b> - Estudos sobre a influência da administração local de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários. ....                                                                                                                                         | 56 |
| <b>Tabela 6</b> - Resumo da informação obtida a partir dos estudos utilizados sobre a influência da administração sistémica de bifosfonatos na falha/perda, sobrevivência, sucesso e perda óssea marginal de implantes dentários, por ordem de citação em texto. ....                        | 59 |
| <b>Tabela 7</b> - Resumo da informação obtida a partir dos estudos utilizados sobre a influência da administração local de bifosfonatos na estabilidade, perda óssea marginal e sobrevivência de implantes dentários, por ordem de citação em texto. ....                                    | 61 |



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS – *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

ADA – *American Dental Association*

ALN – alendronato de sódio ou ácido alendrónico

AP1 – proteína ativadora-1

ATF4 – fator de transcrição 4

ATM – articulação temporomandibular

BF – bifosfonatos

BMP – proteínas ósseas morfogenéticas

BMU – unidade multicelular básica

BRC – compartimento de remodelação óssea

Ca<sup>2+</sup> – cálcio

CLN – clodronato dissódico ou ácido clodrónico

CT – calcitonina

CTSK – catpesina K

CTX – telopeptídeo C-terminal

DCI – tiludronato dissódico ou ácido tiludrónico

DEXA – osteodensitometria de dupla energia

DMAB – denosumab

DMO – densidade mineral óssea

EAO – *European Association for Osseointegration*

ESMO – *European Society for Medical Oncology*

ETN – etidronato dissódico ou ácido etidrónico

EV – endovenosa

FGF – fatores de crescimento dos fibroblastos

FGF23 – fator de crescimento dos fibroblastos 23

H<sup>+</sup> – hidrogénio

HH – via de sinalização *hedgehog*

IBN – ibandronato de sódio ou ácido ibandrónico

ICOI – *International Congress of Oral Implantologists*

ISQ – quociente de estabilidade do implante

MMP – metaloproteínases da matriz

MRONJ – osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos

MSRE – moduladores seletivos dos recetores de estrogénio  
M-CSF – fator estimulante de colónias dos macrófagos  
OPG – osteoprotegerina  
OSX – *osterix*  
PMN – pamidronato dissódico ou ácido pamidrónico  
 $\text{PO}_4^{3-}$  – fosfato  
RANK – recetor ativador do fator nuclear kappa beta  
RANKL – ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa beta  
RCT – ensaio clínico randomizado  
RFA – análise de frequência de ressonância  
RSN – risedronato de sódio ou ácido risedrónico  
RUNX2 – fator de transcrição *run-related 2*  
SC – subcutânea  
SOX9 – fator de transcrição *SRY-box 9*  
SRE – eventos relacionados com o esqueleto  
TAR – terapia anti-reabsortiva  
TRAP – fosfatase ácida resistente ao tartarato  
TSH – terapia de substituição hormonal  
WHO – *World Health Organization*  
WNT – via de sinalização *wingless-related integration site*  
ZLN – zoledronato de sódio ou ácido zoledrónico

## I. INTRODUÇÃO

A terapia de substituição hormonal (TAR) é utilizada no tratamento de diversas patologias como: osteoporose, neoplasias e metástases ósseas (Chen & Sambrook, 2012; Hadji et al., 2012), doença de *Paget* e osteogénese imperfeita (Stavropoulos et al., 2018). Atualmente, a TAR engloba diversas classes farmacológicas, nomeadamente, os bifosfonatos (BF), o denosumab (DMAB), a terapia de substituição hormonal (TSH), os moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (MSRE) e a calcitonina (CT) (Chen & Sambrook, 2012; Kenkre & Bassett, 2018). Apesar dos mecanismos de ação específicos de cada medicamento, todos intervêm no metabolismo ósseo com o propósito de diminuir a remodelação óssea, atuando ao nível dos osteoclastos (Stavropoulos et al., 2018).

Quando se trata de substituir dentes ausentes, a melhor opção protética disponível são os implantes dentários (Ionescu et al., 2018). A elevada taxa de sucesso a estes associada sofre influência de diversas condições locais e sistémicas (Donos & Calciolari, 2014). O processo de osteointegração, que reflete a fixação biológica e mecânica implante-osso existente durante função, é um dos pontos chave (Alghamdi & Jansen, 2020). Desta forma, a medicação prescrita para o tratamento das patologias ósseas previamente enunciadas, na qual estão incluídos os fármacos anti-reabsortivos, pode contraindicar, de forma relativa, tratamentos orais com recurso a implantes (Bell & Bell, 2008; Chadha et al., 2013; Kullar & Miller, 2019; Madrid & Sanz, 2009; Schliephake et al., 2018; Schmitt et al., 2018; Suvarna et al., 2016). Esta situação está dependente de inúmeros fatores, entre eles, o tipo de fármaco e o tempo de utilização (Fung et al., 2017; Holzinger et al., 2014; Kullar & Miller, 2019; Schiodt et al., 2019; Schliephake et al., 2018).

A osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos (MRONJ) surge como uma complicação rara, mas grave, ligada, entre outras, a terapias anti-reabsortivas em doentes a realizarem tratamentos com BF ou DMAB (Shibahara, 2019). Esta patologia caracteriza-se pela exposição de osso na mandíbula ou maxila em doentes sem história de radioterapia ou doença metastática nos maxilares, por um intervalo de tempo superior a oito semanas (Ruggiero et al., 2014). Estão também descritos casos em que o osso necrótico ainda não é clinicamente visível mas já apresenta anormalidades clínicas e radiográficas (Ruggiero et al., 2014). A colocação de implantes dentários é apontada como um potencial fator de risco local para o desencadeamento desta situação (Holzinger et al., 2014; Maciel et al., 2020; McGowan et al., 2018; Marx et al., 2005; Pichardo et al.,

2020). É considerada falha do implante, todo aquele que já não estiver em boca, ou quando presente, manifeste dor, mobilidade, perda óssea radiográfica superior a metade do seu comprimento, presença de exsudado ou perda óssea progressiva não controlável (Misch et al., 2008).

A presente revisão literária tem como objetivo avaliar o impacto que a terapêutica anti-reabsortiva pode ter na reabilitação oral com recurso a implantes dentários, designadamente na sobrevivência dos mesmos, na perda óssea marginal peri-implantar e no desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados, tais como a MEDLINE via PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Scopus e revistas de referência da área, utilizando como termos de pesquisa: *antiresorptive drugs*, *antiresorptive treatment*, *antiresorptive medication*, *antiresorptive medicine*, *antiresorptive therapy*, *bisphosphonates*, *alendronate*, *risedronate*, *ibandronate*, *zoledronate*, *clodronate*, *pamidronate*, *etidronate*, *tiludronate*, *denosumab*, *selective estrogen receptor modulators*, *hormonal replacement therapy*, *estrogen*, *calcitonin*, *dental implants*, *implantology* e *osseointegration*. A pesquisa de literatura foi completada por artigos encontrados através das referências bibliográficas das outras publicações selecionadas. Devido à escassez de informação sobre o tema, foram apenas excluídos estudos realizados em animais ou *in-vitro*, não tendo sido aplicados outros critérios de exclusão, nomeadamente, quanto ao desenho dos estudos.

## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. Tecido ósseo

O osso é uma estrutura especializada, metabolicamente ativa e funcionalmente variada (Kenkre & Bassett, 2018). É a fonte *major* de iões inorgânicos no organismo, tendo um papel fulcral na homeostase do cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e do fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) (Kenkre & Bassett, 2018; Murshed, 2018). Contribui ainda para o equilíbrio ácido-base ao atuar como um tampão que neutraliza ácidos (Dawson-Hughes, 2020) e é também responsável pela proteção e suporte de outros órgãos e estruturas (Kenkre & Bassett, 2018; Murshed, 2018). Por fim, em determinados locais, aloja a medula óssea, principal órgão hematopoiético (Travlos, 2006).

Existem dois tipos de osso, diferentes a nível estrutural e funcional – osso cortical ou compacto (correspondente a 80% do esqueleto) e osso esponjoso ou trabeculado (restantes 20%) (Ansari & Sims, 2020; Kenkre & Bassett, 2018; Morgan et al., 2018). O osso cortical corresponde à porção externa do osso propriamente dito e contém uma camada mais superficial, o perióstio, e uma mais interna, o endóstio (Kenkre & Bassett, 2018). Apresenta uma densidade superior, estando maioritariamente implicado em funções mecânicas e protetoras (Kenkre & Bassett, 2018; Morgan et al., 2018). Já o osso esponjoso tem um *turnover* ósseo superior, estando desta forma relacionado, essencialmente, com funções metabólicas (Kenkre & Bassett, 2018; Morgan et al., 2018; Parfitt, 1994), sendo o principal responsável pela homeostase mineral (Parfitt, 1994).

O tecido ósseo é constituído por uma matriz inorgânica e outra orgânica, lípidos, água e células ósseas especializadas – osteoclastos, osteoblastos, osteócitos e *bone lining cells* (Ansari & Sims, 2020; Clarke, 2008).

#### 1.1. Células ósseas especializadas

##### 1.1.1. Osteoclastos

Os osteoclastos são células multinucleares formadas a partir da união de células mononucleares, como os monócitos e macrófagos, derivadas da linhagem de células tronco-hematopoiéticas (Ansari & Sims, 2020; Kenkre & Bassett, 2018).

A osteoclastogênese tem início com a diferenciação das células precursoras monócitos/macrófagos em osteoclastos (Boyle et al., 2003). Este fenómeno está particularmente dependente de duas moléculas – o fator estimulante de colónias dos macrófagos (M-CSF) e o ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa beta (RANKL) – produzidas, entre outros, pelos osteoblastos (Clarke, 2008; Wang et al., 2020). O primeiro, M-CSF, é responsável pela proliferação e diferenciação das células que originam o osteoclasto e, numa fase mais tardia, pela sobrevivência e rearranjo do citoesqueleto do osteoclasto já formado (Clarke, 2008). O segundo, RANKL, ao ligar-se ao recetor ativador do fator nuclear kappa beta (RANK), localizado nas células precursoras osteoclásticas, é responsável por induzir a formação do osteoclasto (Clarke, 2008). Outra molécula muito importante a ser referida, é a osteoprotegerina (OPG). Esta proteína produzida pelos osteoblastos, mas não só, liga-se ao RANKL impedindo a ligação deste ao RANK (Boyle et al., 2003; Wang et al., 2020). Por conseguinte, o processo de formação dos osteoclastos é bloqueado (Boyle et al., 2003). Desta forma, o *ratio* RANKL-OPG tem extrema importância na regulação da atividade osteoclástica (Boyle et al., 2003).

A principal função dos osteoclastos é a dissolução do osso (Clarke, 2008). Para tal acontecer, estes têm de unir-se à matriz óssea e adquirir uma conformação polarizada que lhes permita secretar substâncias capazes de a degradar, tais como iões hidrogénio ( $H^+$ ), metaloproteinases da matriz (MMP) e enzimas proteolíticas, de que são exemplos a catpesina K (CTSK) e a fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) (D’Oronzo et al., 2017; Florencio-Silva et al., 2015).

### **1.1.2. Osteoblastos**

Os osteoblastos são derivados de células tronco-mesenquimatosas (Capulli et al., 2014; D’Oronzo et al., 2017).

A osteoblastogênese está dependente da existência de alguns fatores de transcrição essenciais (Long, 2012), tais como: fator de transcrição *SRY-box 9* (SOX9), presente nas células mesenquimatosas precursoras, para que estas se diferenciem; fator de transcrição *run-related 2* (RUNX2) e *osterix* (OSX), para a diferenciação dos pré-osteoblastos em células maduras; proteína ativadora-1 (AP1), para regulação da diferenciação dos osteoblastos e da sua função; fator de transcrição 4 (ATF4), para regulação da atividade



secretória de osteocalcina e RANKL, e promoção da síntese proteica, nos osteoblastos já formados (Long, 2012). A regulação destes fatores está dependente de várias vias de sinalização – *hedgehog* (HH), *wingless-related integration site* (WNT), *notch*, proteínas ósseas morfogenéticas (BMP) e fatores de crescimento dos fibroblastos (FGF) (Long, 2012).

Ao contrário dos osteoclastos, os osteoblastos são responsáveis pela formação e mineralização óssea (Clarke, 2008). Secretam, num primeiro momento, tecido ósseo não mineralizado – osteóide (Ansari & Sims, 2020; Menton et al., 1984) – constituído maioritariamente por proteínas colagénicas do tipo I, proteínas não colagénicas e proteoglicanos (Ansari & Sims, 2020; Manolagas, 2000). Numa segunda fase, são responsáveis pela mineralização da matriz através da deposição de cristais de hidroxiapatite (Manolagas, 2000; Murshed, 2018). No final do tempo de vida dos osteoblastos, ou seja, quando estes deixam de secretar e mineralizar a matriz óssea, se não sofrerem apoptose, podem originar osteócitos e *bone lining cells* (Clarke, 2008).

### 1.1.3. Osteócitos

Os osteócitos derivam dos osteoblastos e têm um longo período de vida, de aproximadamente 25 anos (Franz-Odenaal et al., 2006). São as células ósseas mais abundantes, constituindo mais de 90% das mesmas (Dallas et al., 2013; Manolagas, 2000).

Anteriormente consideradas como células passivas, hoje sabe-se terem inúmeras funções a nível ósseo (Bonewald, 2011). Encontram-se embebidas no osso, localizadas em lacunas mineralizadas, cujo fluido circulante providência oxigénio e nutrientes vitais ao osteócito (Dallas et al., 2013). Através das longas dendrites que apresentam e se ramificam pela matriz óssea, são responsáveis pela comunicação com outros osteócitos, mas também com *bone lining cells* e células da medula óssea (Manolagas, 2000). Desta forma, estabelece-se um complexo sistema de comunicação intercelular que culmina na regulação da atividade de osteoclastos e osteoblastos, essencial para a coordenação de processos de remodelação óssea (Bonewald, 2011; Dallas et al., 2013). A posição ocupada por estas células torna-as perfeitos mecanoreceptores (Dallas et al., 2013), capazes de converter sinais de *stress* ósseo em atividade biológica (Clarke, 2008). Assim, são capazes de detetar a necessidade de remodelação óssea, de responder a estímulos

mecânicos sentidos como alterações no fluido canalicular, para além de identificarem variações ósseas fisiológicas e ainda a presença de microfraturas com necessidade de reparação (Dallas et al., 2013; Manolagas, 2000). O facto de estarem implicados na segregação do fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF23), responsável pela diminuição de níveis séricos de  $\text{PO}_4^{3-}$ , torna-os também uma parte importante da homeostasia mineral (Dallas et al., 2013).

#### **1.1.4. Bone lining cells**

As *bone lining cells* são células oriundas de osteoblastos, mas sem a capacidade de secreção e formação óssea dos mesmos (Parfitt, 1994). Ao contrário dos osteócitos, que são derivados de osteoblastos que ficam embebidos no tecido ósseo, as *bone lining cells* são a evolução de osteoblastos que ficam inativos à superfície de zonas quiescentes do osso (Parfitt, 1994). Desta forma, este tipo celular encontra-se em zonas do tecido ósseo onde não ocorrem fenómenos de reabsorção nem formação óssea (Manolagas, 2000; Parfitt, 1994).

Consoante a necessidade fisiológica do osso, estas células podem impossibilitar o fenómeno de reabsorção óssea através de duas vias. Por um lado, impedem a interação entre os osteoclastos e a superfície da matriz óssea e por outro, produzem OPG (Florencio-Silva et al., 2015). Se, pelo contrário, existir necessidade de uma maior formação óssea, as *bone lining cells* conseguem readquirir a capacidade secretória e diferenciar-se em osteoblastos ativos, capazes de produzir tecido osteóide (Menton et al., 1984).

### **1.2. Processos de modelação e remodelação óssea**

Apesar do seu aspeto estático, o osso é um tecido vivo dinâmico que sofre constantemente alterações (Kenkre & Bassett, 2018). Ao longo do crescimento, é continuamente reabsorvido pelos osteoclastos e formado por osteoblastos (Kenkre & Bassett, 2018). Quanto a esta temática interessa diferenciar dois termos muitas vezes confundidos, porém, não sinónimos: modelação e remodelação óssea (Kenkre & Bassett, 2018).

### 1.2.1. Modelação óssea

A modelação óssea diz respeito ao processo de desenvolvimento dos ossos do esqueleto, caracterizado por um predomínio da formação em relação à reabsorção óssea, e é o principal fenómeno que sucede nos primeiros vinte anos da vida humana (Ansari & Sims, 2020). Dá-se com o intuito de permitir o crescimento ósseo, de forma a que o esqueleto seja capaz de responder às exigências mecânicas que lhe são impostas neste período (Parfitt, 1994). Para tal, é necessário que haja uma redistribuição óssea, eliminando-se osso de umas zonas para se poder formar noutras, onde faz mais falta (Kenkre & Bassett, 2018). Os processos de reabsorção e formação ocorrem então de forma desacoplada e independente, promovendo consequentemente alterações de tamanho, forma e estrutura (Ansari & Sims, 2020; Parfitt, 1994).

### 1.2.2. Remodelação óssea

Quando os ossos já estão totalmente adaptados às suas funções mecânicas e de suporte, ou seja, quando o crescimento ósseo já terminou, a arquitetura esquelética de um indivíduo adulto passa a ser mantida maioritariamente pelo processo de remodelação (Ansari & Sims, 2020). Este permite a substituição de áreas de tecido ósseo defeituosas, lesadas ou frágeis, por osso novo, evitando a acumulação de microdanos (Clarke, 2008). Desta forma, este mecanismo contribui para a preservação da força mecânica óssea e para a homeostase mineral, ao promover o fornecimento de moléculas de  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PO}_4^{3-}$  para a corrente sanguínea (Clarke, 2008; Kenkre & Bassett, 2018; Parfitt, 1994). Ao contrário do que acontece na modelação, aqui, a cada fenómeno de reabsorção corresponde outro de formação, em igual quantidade (Ansari & Sims, 2020; Parfitt, 1994). Ambos os processos ocorrem de forma vinculada, quer em espaço, quer em tempo, pelo que não se verificam grandes alterações no volume ou na arquitetura esquelética (Kenkre & Bassett, 2018). Embora esta integridade estrutural seja mantida, cerca de 10% do esqueleto pode ser substituído anualmente (Manolagas, 2000).

O mecanismo de remodelação óssea acontece numa estrutura temporariamente criada, chamada unidade multicelular básica (BMU), onde podem ser encontradas células como os osteoclastos e os osteoblastos, em conjunto com vasos sanguíneos, nervos e tecido conjuntivo (Ansari & Sims, 2020; Khosla et al., 2012; Manolagas, 2000). Pensa-se fazerem também parte da mesma, osteócitos e *bone lining cells*, que cobrem a BMU e formam o compartimento de remodelação óssea (BRC) (Kenkre & Bassett, 2018; Khosla

et al., 2012). A BMU é então o local onde a reabsorção e a formação óssea acontecem em simultâneo (Manolagas, 2000). Numa posição mais anterior, localizam-se sempre os osteoclastos, de forma a eliminarem o tecido ósseo que vai ser depois repostado pelas células osteoblásticas, localizadas mais posteriormente (Kenkre & Bassett, 2018; Manolagas, 2000).

A remodelação óssea é um processo constituído por quatro fases sequenciais (Ansari & Sims, 2020; Clarke, 2008):

(1) Ativação – esta fase tem início quando os osteócitos detetam a necessidade de substituição óssea e emitem sinais que promovem o recrutamento e ativação de células mononucleares como macrófagos e monócitos, e células precursoras de osteoblastos, a partir da corrente sanguínea (Ansari & Sims, 2020; Kenkre & Bassett, 2018). Para além disto, as *bone lining cells* que cobrem a superfície óssea separam-se da mesma e dão origem ao BRC (Clarke, 2008). Posteriormente, ocorre a fusão das várias células mononucleares levando à formação de uma única célula multicelular, o osteoclasto (Kenkre & Bassett, 2018). Este liga-se à matriz óssea mineralizada que agora se encontra exposta, nas zonas com proteínas que contêm arginina, glicina e asparagina (Clarke, 2008), e como resultado, por baixo dos osteoclastos, formam-se compartimentos de reabsorção óssea isolados do restante osso (Clarke, 2008);

(2) Reabsorção – após o contacto dos osteoclastos com a matriz óssea, dá-se uma reorganização do citoesqueleto destas células (Clarke, 2008). Estas tornam-se células polarizadas que apresentam pseudópodes que facilitam a sua adesão à matriz (Clarke, 2008; Florencio-Silva et al., 2015). De seguida, os osteoclastos passam a secretar iões  $H^+$ , através de uma bomba de protões localizada na sua membrana, para o compartimento de reabsorção formado (Kenkre & Bassett, 2018; Manolagas, 2000). Por conseguinte, dá-se uma diminuição do pH nessa zona, o que facilita a dissolução mineral (Kenkre & Bassett, 2018). Para degradação da matriz orgânica, os osteoclastos secretam também MMP, CTSK e TRAP (Boyle et al., 2003; Clarke, 2008; Florencio-Silva et al., 2015). Ocorridas a degradação orgânica e inorgânica, são libertados para a corrente sanguínea fragmentos de colagénio e iões  $Ca^{2+}$  e  $PO_4^{3-}$  (Boyle et al., 2003). O processo de reabsorção óssea dura entre duas a quatro semanas e termina com a apoptose dos osteoclastos (Clarke, 2008);

(3) Reversão – diz respeito à altura de transição que marca a mudança da erosão óssea para a formação de osso (Clarke, 2008; Florencio-Silva et al., 2015). Após ter ocorrido a reabsorção óssea, ficam nas cavidades de reabsorção vários tipos de células, entre elas, monócitos, osteócitos e pré-osteoblastos (Clarke, 2008). Os últimos são recrutados para darem início ao processo de formação óssea (Clarke, 2008);

(4) Formação – nesta etapa, os osteoblastos são células polarizadas com características secretórias responsáveis, numa primeira fase, pela síntese de uma nova matriz osteóide (Clarke, 2008; Kenkre & Bassett, 2018). Numa segunda fase, após a deposição desta matriz, passam a ter como função a mineralização da mesma (Florencio-Silva et al., 2015). Para tal, segregam vesículas que se ligam a componentes orgânicos da matriz recém-formada que têm aprisionados íons  $\text{Ca}^{2+}$  (Florencio-Silva et al., 2015). Quando os osteoblastos produzem enzimas que degradam esses constituintes, o  $\text{Ca}^{2+}$  a eles unido é libertado e atravessa os canais de cálcio à superfície da membrana das vesículas, sendo o mesmo incorporado dentro destas (Florencio-Silva et al., 2015). Adicionalmente, os osteoblastos expressam também grandes quantidades da enzima fosfatase alcalina, responsável pela libertação de íons  $\text{PO}_4^{3-}$  para dentro das mesmas vesículas (Florencio-Silva et al., 2015; Manolagas, 2000). Deste modo, reúnem-se dentro destas íons  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PO}_4^{3-}$  que, ao fundirem-se, formam cristais de hidroxiapatite (Manolagas, 2000) que são posteriormente libertados (Anderson, 2003). Após finalização da formação óssea, que dura entre quatro a seis meses, os osteoblastos podem, como já referido anteriormente, sofrer apoptose ou tornar-se osteócitos ou *bone lining cells* (Clarke, 2008).

### 1.3. Patologias que afetam a fisiologia óssea

Como evidenciado acima, o osso é um tecido altamente regulado, de forma a que todas as suas funções possam ser asseguradas. No entanto, o envelhecimento e algumas doenças podem alterar este equilíbrio dinâmico essencial ao bom funcionamento do organismo (Fornetti et al., 2018).

#### 1.3.1. Osteoporose

A osteoporose é uma doença sistêmica metabólica óssea caracterizada por uma massa óssea baixa e uma desorganização e deterioração estrutural que compromete a resistência do osso, conduzindo assim a uma maior fragilidade óssea e a um risco de fratura aumentado (Cheng et al., 2020; Compston et al., 2019; World Health Organization

[WHO], 2003). Esta patologia pode resultar do desequilíbrio entre as fases de remodelação na adultícia, por um aumento da reabsorção ou, pelo contrário, por uma redução da formação óssea (Kenkre & Bassett, 2018; Seeman, 2003). Segundo a WHO (2003), a osteoporose é definida por uma densidade mineral óssea (DMO) inferior a 2.5 aquando da realização da osteodensitometria de dupla energia (DEXA).

A implementação de uma terapêutica farmacológica em doentes com esta condição é útil para a redução do número de fraturas (Cheng et al., 2020; Kanis et al., 2019), responsáveis pelo aumento da morbilidade e mortalidade, assim como dos custos médicos a estas associados (Compston et al., 2019). Estão disponíveis para tratamento da osteoporose as seguintes possibilidades farmacológicas: BF, DMAB, TSH, MSRE, CT, ranelato de estrôncio e paratormona (Cheng et al., 2020; Compston et al., 2019; Kanis et al., 2019). Os dois últimos exibem ações anabolizantes (Compston et al., 2019; Kenkre & Bassett, 2018), pelo que não serão abordados nesta revisão narrativa.

### **1.3.2. Neoplasias e metástases ósseas**

Muitos dos indivíduos que sofrem de neoplasias acabam por falecer, não devido ao tumor no seu local primário, mas sim, pela sua disseminação para outras regiões do corpo (D'Oronzo et al., 2017; Mundy, 2002). Neoplasias da mama e da próstata são exemplos desta situação, sendo as que mais comumente metastizam para o osso, assim como as neoplasias do pulmão (Hadjji et al., 2012). Entre as consequências mais comuns deste tipo de situações encontram-se os eventos relacionados com o esqueleto (SRE), tais como fraturas patológicas, hipercalcemia maligna, dor e lesões da medula espinhal, como compressão (D'Oronzo et al., 2019). Também o mieloma múltiplo é responsável por um desequilíbrio a nível do ambiente ósseo (Mundy, 2002).

As variadas estratégias terapêuticas disponíveis para tratamento de neoplasias e metástases ósseas podem dividir-se em loco-regionais ou sistémicas (D'Oronzo et al., 2019). Das primeiras fazem parte a radioterapia de feixe externo e o tratamento cirúrgico ortopédico (Wang et al., 2020). Quanto às terapias sistémicas, podem ser prescritos inibidores da reabsorção óssea, tais como os BF, o DMAB, os MSRE e ainda os moduladores dos osteoblastos (D'Oronzo et al., 2019; Wang et al., 2020), não abordados nesta revisão.

### 1.3.3. Doença de *Paget*

A doença de *Paget*, também conhecida como osteíte deformante, manifesta uma forte componente hereditária, sendo de transmissão autossômica dominante (Kravets, 2018). Apresenta uma natureza progressiva e é caracterizada por um *turnover* ósseo aumentado, levando a alterações estruturais ósseas focais, em um ou mais locais do esqueleto (Reid, 2019; Vallet & Ralston, 2016). Simultaneamente ao consequente incremento reabsortivo que se dá numa primeira fase, ocorre depois um aumento do recrutamento de osteoblastos e por conseguinte, uma formação óssea intensa (Kravets, 2018; Vallet & Ralston, 2016). No entanto, ao contrário do que acontece em condições fisiológicas, a matriz formada não é passível de ser mineralizada, resultando num osso desorganizado e enfraquecido (Kravets, 2018; Vallet & Ralston, 2016). Apesar de clinicamente muitos doentes serem totalmente assintomáticos, outros apresentam sintomas que podem ir de ligeiros a fortes (Vallet & Ralston, 2016), nomeadamente: dor óssea, fraturas patológicas ou resultantes de trauma, compressão nervosa da medula espinhal, perda de audição, cefaleias e complicações cardiovasculares (Kravets, 2018; Reid, 2019).

O principal desígnio do tratamento farmacológico é o alívio do quadro doloroso associado a este distúrbio (Vallet & Ralston, 2016), pelo que doentes assintomáticos não costumam exigir este tipo de terapêutica (Kravets, 2018). A opção mais vulgarmente utilizada são os BF com administração simultânea, ou não, de analgésicos, seguidos de fármacos como o DMAB e a CT (Kravets, 2018; Reid, 2019; Vallet & Ralston, 2016).

### 1.3.4. Osteogénese imperfeita

A osteogénese imperfeita, ou doença dos ossos de vidro, é uma patologia genética rara relacionada com alterações ao nível do colagénio tipo I (Etisch et al., 2020; Marini et al., 2017) e normalmente detetada durante a infância ou mesmo antes do nascimento (Marini et al., 2017). Sendo uma doença que afeta uma proteína presente em variados tecidos do corpo humano, as suas manifestações clínicas podem ser divididas em esqueléticas e extra-esqueléticas (Etisch et al., 2020). A nível ósseo verificam-se alterações na estabilidade da matriz (Etisch et al., 2020). Com o intuito de substituir o osso lesado, é potenciada a atividade osteoclástica e de seguida, ainda mais a atividade osteoblástica, resultando numa maior secreção de matriz óssea, embora de má qualidade (Etisch et al., 2020). Apesar do elevado *turnover* celular associado, o processo de remodelação é desequilibrado existindo um predomínio da fase de formação óssea, o que condiciona a

existência de um tecido defeituoso (Etisch et al., 2020; Marini et al., 2017). Baixa massa óssea e aumento da sua fragilidade são alguns exemplos de alterações que estão presentes nestes indivíduos, predispondo-os a fraturas e deformidades, escoliose, compressão vertebral e crescimento deficiente (Etisch et al., 2020; Marini et al., 2017).

A terapêutica farmacológica baseia-se na utilização de fármacos anti-reabsortivos ou anabolizantes, ambos úteis no aumento da massa óssea (Marini et al., 2017). No que toca à terapia anti-reabsortiva, os BF são os fármacos de primeira linha em doentes com quadros moderados e severos (Etisch et al., 2020).



## 2. Terapêutica anti-reabsortiva

Presentemente, embora existam variações de classificação consoante os autores considerados, a terapêutica anti-reabsortiva é constituída pelas diferentes classes de fármacos: BF, DMAB, TSH, MSRE e CT (Chen & Sambrook, 2012; Kenkre & Bassett, 2018; Stavropoulos et al., 2018).

A TAR é utilizada com o intuito de reduzir a taxa de remodelação óssea, quando esta se encontra desequilibrada devido a um predomínio da reabsorção em detrimento da remineralização (Baron et al., 2011; Kenkre & Bassett, 2018; Seeman & Martin, 2019). Apesar do seu objetivo principal ser a inibição da reabsorção óssea, acaba por incitar, simultaneamente, a inibição da sua formação, uma vez que os dois processos estão interligados (Cheng et al., 2020).

### 2.1. Bifosfonatos

Os BF, análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, são os fármacos anti-reabsortivos mais utilizados a nível mundial, sendo a primeira escolha de tratamento para diversas patologias ósseas (de-Freitas et al., 2016; Kanis et al., 2019; Kenkre & Bassett, 2018; Madrid & Sanz, 2009; Stavropoulos et al., 2018).

Apresentam elevada afinidade para a hidroxiapatite presente na superfície mineral óssea, alojando-se no osso e podendo permanecer nele durante mais de 10 anos (Kenkre & Bassett, 2018; Mendes et al., 2019; Sher et al., 2021). Durante o processo de remodelação são libertados, em pequenas quantidades, e exercem as suas funções extremamente seletivas para os osteoclastos, entre um período de tempo que varia entre 30 minutos e não mais que duas horas, sendo rapidamente eliminados do plasma e excretados via urinária (Kanis et al., 2019; Mendes et al., 2019). Depois de endocitados por estas células ósseas, são então responsáveis pela diminuição da sua atividade e semi-vida, favorecendo a sua apoptose, para além de apresentarem efeitos anti-invasivos, anti-angiogénicos e anti-migratórios, úteis no controlo da metastização (Kenkre & Bassett, 2018; Madrid & Sanz, 2009; Stavropoulos et al., 2018).

Os BF são constituídos por um átomo de carbono e duas moléculas de fosfato, e podem ou não ser constituídos por moléculas de azoto (Kanis et al., 2019; Tallarico et al., 2016). Por conseguinte, de acordo com a sua estrutura química, são divididos em duas classes principais – aminobifosfonatos e bifosfonatos não nitrogenados (Tallarico et al., 2016).

A primeira classe inclui fármacos mais potentes e lentamente metabolizados, com efeito apoptótico direto – os atualmente utilizados (Eguia et al., 2020; Mendes et al., 2019). São eles, o alendronato de sódio ou ácido alendróico (ALN), o risedronato de sódio ou ácido risedróico (RSN), o ibandronato de sódio ou ácido ibandróico (IBN), o zoledronato de sódio ou ácido zoledróico (ZLN) e, por fim, o pamidronato dissódico ou ácido pamidróico (PMN) (Kenkre & Bassett, 2018). A segunda classe abrange medicamentos mais antigos e mais fracos, que atuam através de efeitos citotóxicos sobre os osteoclastos (Coleman et al., 2020; Eguia et al., 2020). São eles, o etidronato dissódico ou ácido etidróico (ETN), o clodronato dissódico ou ácido clodróico (CLN) e o tiludronato dissódico ou ácido tiludróico (DCI) (de-Freitas et al., 2016; Kenkre & Bassett, 2018).

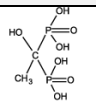
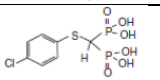
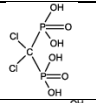
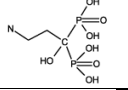
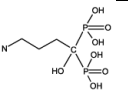
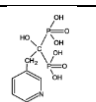
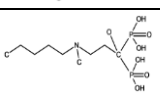
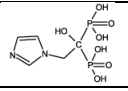
Estes medicamentos podem ser administrados via oral e/ou endovenosa (EV) (Madrid & Sanz, 2009). Este fator apresenta grande influência no que diz respeito à biodisponibilidade dos mesmos (de-Freitas et al., 2016). Contrariamente aos BF orais, mais dificilmente absorvidos, os fármacos EV ligam-se em maior quantidade ao tecido ósseo, apresentando taxas de biodisponibilidade superiores (de-Freitas et al., 2016; Stavropoulos et al., 2018). Assim, apesar da administração oral equilibrar a reabsorção óssea verificada em situações de osteoporose, é por vezes incapaz de equiponderar o desequilíbrio reabsortivo verificado nos casos de metástases ósseas ou da doença de *Paget* (Madrid & Sanz, 2009). Desta forma, explica-se que BF administrados *per os* estejam indicados, maioritariamente, para tratamento da osteoporose, e os BF EV principalmente para situações neoplásicas, com o intuito de reduzir o risco de SRE e tratar situações de hipercalcemia maligna (Stavropoulos et al., 2018).

A Tabela 1 sintetiza, para os BF acima mencionados, a sua potência e via de administração, assim como a classe a que pertencem.

Os quatro BF mais prescritos para tratamento da osteoporose são o ALN, o RSN, o IBN e o ZLN (Kanis et al., 2019). Para prevenção ou tratamento de SRE consequentes de tumores sólidos utilizam-se, segundo as recomendações da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), o PMN, o IBN e o ZLN para o cancro da mama e o ZLN para o cancro da próstata, do pulmão e outros (Coleman et al., 2020). No que concerne ao tratamento do mieloma múltiplo, podem utilizar-se o CLN, o PMN e o ZLN (Coleman et al., 2020). Para a doença de *Paget*, o ALN, o RSN, o PMN e o ZLN (Vallet & Ralston, 2016). Por

fim, os mais utilizados no tratamento da osteogênese imperfeita são o PMN e o ZLN (Etisch et al., 2020).

**Tabela 1** - Classe, nome, estrutura química e via de administração dos bifosfonatos, ordenados por ordem crescente de potência (tabela adaptada de Madrid e Sanz (2009), com recolha de dados adicionais de Hadji et al. (2012), Vallet e Ralston (2016) e Etich et al. (2020)).

|        |                               | Nome do fármaco | Nome comercial | Estrutura química                                                                    | Via de administração | Potência |
|--------|-------------------------------|-----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------|
| Classe | Bifosfonatos não nitrogenados | Etidronato      | Didronel®      |    | Oral                 | 1x       |
|        |                               | Tiludronato     | Skelid®        |    | Oral                 | 10x      |
|        |                               | Clodronato      | Bonefos®       |    | Oral<br>EV           | 10x      |
|        | Aminobifosfonatos             | Pamidronato     | Aredia®        |    | EV                   | 100x     |
|        |                               | Alendronato     | Fosamax®       |   | Oral                 | 1000x    |
|        |                               | Risedronato     | Actonel®       |  | Oral                 | 5000x    |
|        |                               | Ibandronato     | Bonviva®       |  | Oral<br>EV           | 5000x    |
|        |                               | Zoledronato     | Zometa®        |  | EV                   | 10.000x  |

Por ser, nos dias de hoje, a categoria dos anti-reabsortivos mais prescrita a nível da União Europeia, é importante abordar os efeitos adversos dos BF, nomeadamente o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos (Eguia et al., 2020; Shibahara, 2019; Stavropoulos et al., 2018). A MRONJ é uma condição dolorosa e que afeta a qualidade de vida dos doentes, caracterizada pela exposição de osso, da mandíbula ou maxila, por um intervalo de tempo superior a oito semanas, quando existe prescrição prévia ou atual de medicação anti-reabsortiva, sem história de radioterapia ou doença metastática nos maxilares (Ruggiero et al., 2014; Shibahara, 2019). Mais recentemente foram incluídos na classificação casos em que o osso necrótico ainda não é clinicamente visível mas já apresenta anormalidades clínicas e radiográficas (Ruggiero et al., 2014).

A Tabela 2 explicita os cinco estadios da classificação de MRONJ segundo a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* (Ruggiero et al., 2014).

**Tabela 2** - Caracterização dos estadios de MRONJ (adaptado de Ruggiero et al., 2014).

|                |                 | Manifestações clínicas e/ou radiológicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Estadio</b> | <b>Em risco</b> | Ausência de osso necrótico aparente em doentes tratados com bifosfonatos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                | <b>0</b>        | Sem sinais clínicos de exposição de osso necrótico, mas com sintomas inespecíficos (odontalgia sem causa odontogénica; maxilar dorido com ou sem irradiação para a zona da articulação temporomandibular (ATM); dor no seio maxilar associado ou não a inflamação e espessamento da parede; alteração da função neurosensorial) ou achados clínicos (perda de dentes não atribuída a doença periodontal; fistula periapical ou periodontal não associada a necrose pulpar, cárie, trauma ou restaurações) e radiológicos (reabsorção do osso alveolar não atribuído a doença periodontal; alteração do padrão do osso trabecular; zonas de osteosclerose a envolver o osso alveolar ou osso basal; espessamento do ligamento periodontal) |
|                | <b>1</b>        | Exposição de osso necrótico ou presença de fistulas com sondagem até ao osso, em doentes assintomáticos e sem sinais de infeção, que podem apresentar os achados radiológicos do estadio 0, localizados na região do osso alveolar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                | <b>2</b>        | Exposição de osso necrótico ou presença de fistulas com sondagem até ao osso, em doentes sintomáticos com presença de infeção, dor e eritema na região de osso exposto, com ou sem drenagem purulenta, que podem apresentar os achados radiológicos do estadio 0, localizados na região do osso alveolar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                | <b>3</b>        | Exposição de osso necrótico ou presença de fistulas com sondagem até ao osso, associado a infeção e dor, com pelo menos um dos seguintes: osso necrótico com extensão para além da região do osso alveolar (bordo inferior ou ramo da mandíbula, seio maxilar e processo zigomático da maxila) que culmina em fratura patológica, fistula extra-oral, comunicação oroantral ou oronasal, osteólise com extensão ao bordo inferior da mandíbula ou pavimento do seio maxilar                                                                                                                                                                                                                                                               |

A localização exclusiva desta patologia nos maxilares pode ser explicada pelas características anatómicas e fisiológicas singulares dos mesmos (Shibahara, 2019). O facto do tecido ósseo ser apenas recoberto por uma fina e sensível camada de mucosa, a elevada quantidade de bactérias presentes na cavidade oral e a sua fácil disseminação para o tecido ósseo, para além da presença de estruturas dentárias que estimulam a

remodelação óssea da mandíbula e maxila, fazendo com que o *turnover* associado aos maxilares seja superior à dos restantes ossos do esqueleto, tornam estes ossos da face mais suscetíveis ao desenvolvimento desta complicação (Marx et al., 2005; Shibahara, 2019). A MRONJ afeta mais comumente, a mandíbula, seguindo-se a maxila e por fim, ambos os maxilares (Shibahara, 2019).

A fisiopatologia da MRONJ não está claramente esclarecida, mas pensa-se estar relacionada com: (1) inibição da remodelação óssea a cargo dos osteoclastos; (2) presença de situações de inflamação e infeção; (3) inibição da angiogénese, responsável pela necrose avascular; (4) toxicidade de tecidos moles com aumento da apoptose de células para além dos osteoclastos, apesar da elevada seletividade dos BF para os últimos; (5) disfunção imunológica (Maciel et al., 2020; Marx et al., 2005; Ruggiero et al., 2014; Sacco et al., 2021).

A realização de procedimentos dento-alveolares é considerada um fator de risco *major* para o desencadear desta condição necrosante (Eguia et al., 2020; Ruggiero et al., 2014; Sacco et al., 2021; Schmitt et al., 2018). O risco de desenvolvimento de MRONJ é extremamente baixo, sendo estimado em 0.5% em doentes expostos a BF orais após extrações dentárias e entre 1.6-14.8% em doentes a realizarem BF EV (Ruggiero et al., 2014). O risco associado a outras intervenções cirúrgicas permanece indeterminado (Ruggiero et al., 2014). Por este motivo, a AAOMS considera que, perante a ausência destes dados, o risco de desenvolvimento de MRONJ ligado à colocação de implantes dentários em doentes submetidos a medicamentos anti-reabsortivos deve ser considerado idêntico ao das extrações dentárias (Ruggiero et al., 2014).

O risco associado de desenvolvimento de MRONJ pode ser estimado através do doseamento do marcador bioquímico sanguíneo telopeptídeo C-terminal (CTX) das moléculas de colagénio (Marx et al., 2007; Park et al., 2019). Este é libertado aquando da clivagem do colagénio tipo I por parte dos osteoclastos, que ocorre durante a reabsorção óssea, e pode ser quantificado através de um exame ao sangue realizado em jejum (Fontalis & Eastell, 2020; Marx et al., 2007; Thirunavukarasu et al., 2015). A concentração do CTX é diretamente proporcional à destruição de osso exercida pelos osteoclastos (Marx et al., 2007). Desta forma, faz sentido que níveis de CTX mais baixos estejam associados à utilização de terapêuticas anti-reabsortivas que, como o nome indica, reduzem a atividade osteoclástica (Park et al., 2019; Thirunavukarasu et al., 2015).

A cada intervalo de valores obtidos neste teste, corresponde um patamar de risco (Marx et al., 2007). Os resultados encontram-se discriminados na Tabela 3. Embora seja considerado o melhor parâmetro de avaliação do *turnover* ósseo (Marx et al., 2007), atualmente, a utilização do CTX como preditor do desenvolvimento de MRONJ não é unânime (Enciso et al., 2016). Muitos autores, apesar de terem em conta a reflexão da atividade anti-reabsortiva dada por este biomarcador, não consideram útil o seu valor preditivo de risco de osteonecrose dos maxilares (Enciso et al., 2016; Khan et al., 2015). Enciso et al. (2016), na sua revisão sistemática e meta-análise, não verificam diferenças significativas entre os valores de CTX apresentados em doentes com MRONJ e doentes controlo, pelo que defendem que a análise deste parâmetro deve ser interpretada com cautela. Tal está relacionado com o facto dos valores obtidos no exame CTX serem indiretos e, como tal, poderem ser influenciados por inúmeros fatores, entre os quais: presença de doenças sistémicas concomitantes, variação circadiana, presença de alimentos no tubo digestivo, reprodutibilidade insatisfatória devido à falta de padronização de métodos de análise em laboratório, idade, sexo, duração e via de administração da medicação (Enciso et al., 2016; Park et al., 2019). Para além disto, doentes com neoplasias podem apresentar valores de CTX mais elevados, devido à clivagem de moléculas de colagénio pelas células cancerígenas ao invadirem o tecido normal (Marx, 2014). Também doentes a realizarem terapias com metotrexato ou prednisona podem exprimir valores de CTX mais baixos, uma vez que estes medicamentos suprimem a atividade da medula espinhal – resultando numa diminuição da produção de células precursoras de osteoclastos – e inibem a síntese de colagénio, respetivamente (Marx, 2014). Por este motivo, a utilização clínica de CTX nestes doentes não é fiável (Marx, 2014).

**Tabela 3** - Valores plasmáticos do CTX e estadios correspondentes de risco de desenvolvimento de MRONJ (de acordo com Marx et al., 2007).

| Valores de CTX (pg/mL) | Risco de desenvolvimento de MRONJ |
|------------------------|-----------------------------------|
| < 100                  | Elevado                           |
| 100 – 150              | Moderado                          |
| > 150                  | Mínimo                            |

## 2.2. Denosumab

O DMAB é um anticorpo monoclonal humano que se liga, com elevada especificidade, ao RANKL impedindo que o mesmo estabeleça contacto com o RANK, mimetizando assim a função da OPG (Stavropoulos et al., 2018). Como resultado, o processo de osteoclastogénese é inibido e, por conseguinte, o fenómeno da remodelação óssea também (Stavropoulos et al., 2018). Deve notar-se que este recente fármaco anti-reabsortivo não exerce o seu mecanismo de ação ligando-se ao tecido ósseo, por oposição ao que acontece com os BF (Ruggiero et al., 2014; Stavropoulos et al., 2018). Assim, ao fim de seis meses após o último tratamento, verifica-se uma diminuição dos seus efeitos verificados na remodelação óssea (Ruggiero et al., 2014).

Este anticorpo monoclonal pode ser administrado por via subcutânea (SC), numa dose de 60 mg, de seis em seis meses, para tratamento da osteoporose – fármaco Prolia® – ou, numa dose de 120 mg, mensalmente, em terapêuticas de neoplasias com metástases ósseas – fármaco Xgeva® (Coleman et al., 2014; Compston et al., 2019; Ruggiero et al., 2014). No que toca à terapêutica para a osteoporose, o DMAB aparenta ser uma boa alternativa aos BF como fármacos de primeira linha, ou um bom substituto dos mesmos quando os últimos não podem ser utilizados (Cheng et al., 2020). O DMAB não está indicado para tratamento do mieloma múltiplo (Ruggiero et al., 2014).

À semelhança do que acontece com os fármacos BF, verificam-se também casos, embora mais raros, de osteonecrose dos maxilares induzida pelo DMAB, aquando de terapias de longa duração (Cheng et al., 2020; Compston et al., 2019; Eguia et al., 2020; Sacco et al., 2021; Shibahara, 2019).

## 2.3. Terapia de substituição hormonal e moduladores seletivos dos recetores de estrogénio

Quanto à osteoporose, a TSH e os MSRE são mais duas opções disponíveis para o seu tratamento (Compston et al., 2019; Kanis et al., 2019; Stavropoulos et al., 2018).

O estrogénio é uma hormona sexual que funciona, quer no homem quer na mulher, como um regulador *major* da homeostase óssea (Khosla et al., 2012), para além de estar implicado na proteção contra o *stress* oxidativo (Armas & Recker, 2012). Está fisiologicamente envolvido na inibição da osteoclastogénese, ao impedir a formação do RANKL e estimular a produção de OPG (Florencio-Silva et al., 2015), no aumento da

morte celular programada de osteoclastos, e na inibição da apoptose de osteoblastos e osteócitos (Khosla et al., 2012; Manolagas, 2000). Durante a menopausa, a queda da concentração desta hormona está relacionada com a produção de citocinas inflamatórias que influenciam o tempo de vida de células ósseas, nomeadamente a dos osteoclastos, estimulando a sua atividade (Armas & Recker, 2012).

A TSH para tratamento da osteoporose consiste na suplementação de estrogénio exógeno, que atua de forma semelhante ao seu homólogo endógeno, impedindo a produção do RANKL pelas células osteoblásticas (Stavropoulos et al., 2018). Tal impossibilita a formação de osteoclastos maduros capazes de desempenharem a sua função de reabsorção, verificando-se uma desaceleração do *turnover* ósseo elevado associado à condição menopáusica, e um consequente aumento da densidade óssea (Kanis et al., 2019; Stavropoulos et al., 2018). No entanto, os riscos associados a esta terapia, nomeadamente a maior incidência de cancro da mama e de efeitos cardiovasculares, aliados à existência de outros fármacos apropriados, são responsáveis pela não utilização da TSH como primeira linha de tratamento para a osteoporose (Chen & Sambrook, 2012; Stavropoulos et al., 2018; Vinogradova et al., 2020). Esta é prescrita pontualmente e a curto prazo para alívio dos sintomas da menopausa (Stavropoulos et al., 2018; Vinogradova et al., 2020).

Na tentativa de colmatar os efeitos negativos da TSH, surgem os MSRE – fármacos que, como o nome indica, atuam a nível dos recetores de estrogénio e, no caso dos localizados a nível do tecido ósseo, apresentam uma ação agonista à hormona (Kenkre & Bassett, 2018; Liu, 2020). Desta forma, o seu mecanismo de ação para inibição da reabsorção óssea é semelhante ao que acontece fisiologicamente com o estrogénio (Liu, 2020). O bazedoxifeno, o lasofoxifeno, o tamoxifeno e o raloxifeno são exemplos de fármacos pertencentes a esta categoria (Chen & Sambrook, 2012; Liu, 2020). No entanto, o último é o mais utilizado para o tratamento e prevenção da osteoporose pós-menopáusica (Kanis et al., 2019). Este é administrado via oral, com uma posologia diária de 60 ou 120 mg (Chen & Sambrook, 2012). Apesar de poder apresentar efeitos adversos graves, como casos de tromboembolismo venoso, não está associado a situações neoplásicas da mama, podendo mesmo contribuir para a redução da sua incidência (Compston et al., 2019). Assim, para além de utilizado no tratamento da osteoporose, é também considerado uma opção de tratamento para neoplasias responsivas a hormonas, como é o caso do cancro da mama (Liu, 2020; Wang et al., 2020).



## 2.4. Calcitonina

A CT é uma hormona peptídica produzida pelas células da tiróide (Pelin et al., 2021). Liga-se, com grande afinidade, aos recetores que tem presentes no osteoclasto, reduzindo a quantidade e funções secretórias destas células, impedindo desta forma a reabsorção óssea (Kenkre & Bassett, 2018; Pelin et al., 2021). À semelhança dos outros medicamentos anti-reabsortivos previamente enunciados, a CT tem como intuito a redução da remodelação óssea, embora com um efeito menos vincado que os restantes (Chen & Sambrook, 2012; Kenkre & Bassett, 2018; Pelin et al., 2021).

Os fármacos que contêm esta proteína na sua formulação foram os primeiros a ser utilizados no tratamento da osteoporose pós-menopáusica mas hoje em dia não são considerados como primeira linha (Pelin et al., 2021). Para além do seu uso para tratamento da osteoporose, está também indicada na doença de *Paget* apesar desta prática ser incomum (Vallet & Ralston, 2016).

A via de administração mais frequentemente utilizada é a nasal, através da utilização de um *spray* (Pelin et al., 2021). Os efeitos adversos associados são ligeiros e com uma incidência muito baixa (Chen & Sambrook, 2012).

### **3. Implantes dentários**

Os implantes dentários são, à luz do conhecimento atual, a melhor opção terapêutica para reabilitação de espaços edêntulos (Ionescu et al., 2018), conferindo uma panóplia de possibilidades de tratamento a doentes parcial- ou totalmente edêntulos (Albrektsson & Wennerberg, 2019), com taxas de sucesso superiores a 90% (Meyer et al., 2012).

O êxito dos procedimentos protéticos implanto-suportados está dependente da ancoragem do implante ao osso, processo conhecido por osteointegração (Albrektsson & Wennerberg, 2019). Este fenómeno foi introduzido nos anos 50, pela primeira vez, por Brånemark (Brånemark et al., 2001). Inicialmente caracterizado, a nível histológico, pela união direta e sem interposição de tecido entre o osso e um material metálico biologicamente compatível (titânio) (Adell et al., 1981), é nos dias de hoje entendido como uma reação de corpo estranho em que, de maneira a proteger os tecidos onde o implante é colocado, se forma tecido ósseo à sua volta, de modo a isolá-lo (Albrektsson et al., 2017). Clinicamente, a característica mais utilizada para comprovar a ocorrência da osteointegração é a ausência de movimento, ou seja, a estabilidade existente entre o implante e o osso em condições de carga normais (Brånemark et al., 2001; Misch et al., 2008).

O acontecimento complexo que é a osteointegração demora semanas a suceder e está dependente de células inflamatórias e ósseas que tornam possível a ocorrência da remodelação óssea ao redor da zona onde o implante foi colocado (Alghamdi & Jansen, 2020). Desta forma, patologias nas quais exista uma qualidade óssea alterada, ou terapêuticas farmacológicas que dificultem o *turnover* ósseo, como a utilização de medicamentos anti-reabsortivos, podem interferir neste processo, sendo considerados possíveis fatores de risco para a falha do implante dentário, mas não contraindicações absolutas (Alghamdi & Jansen, 2020; Kullar & Miller, 2019; Thirunavukarasu et al., 2015). O procedimento de colocação de implantes dentários nestes doentes deve, pelo contrário, ser encarado como uma contraindicação relativa, tendo de ser realizado com precaução, sabendo que os benefícios superam os possíveis riscos implicados (Kullar & Miller, 2019).

De forma a avaliar clinicamente os implantes dentários endósseos colocados, o *International Congress of Oral Implantologists* (ICOI), na Conferência de Consenso em Pisa, definiu uma escala constituída por quatro classes clínicas de critérios de qualidade

– sucesso, sobrevivência satisfatória, sobrevivência comprometida e falha do implante (Misch et al., 2008).

O conceito de sucesso diz respeito à presença de características clinicamente ideais num implante dentário, tais como: (1) ausência de dor ou sensibilidade durante função, palpação ou percussão; (2) ausência de mobilidade; (3) perda óssea radiográfica após cirurgia inicial inferior a 2 mm; (4) ausência de exsudado (Misch et al., 2008). O sucesso inicial do implante é avaliado entre o primeiro e terceiro ano da colocação do mesmo, o sucesso intermédio entre os três e os sete anos e, por fim, o sucesso a longo prazo, a partir dos sete anos (Misch et al., 2008). Os implantes incluídos nesta categoria demonstram um prognóstico de muito bom a excelente (Misch et al., 2008).

O critério de sobrevivência, relacionado com a presença de um implante em boca, passa, segundo a classificação do ICOI, a ser dividida em duas categorias diferentes - satisfatória e comprometida (Misch et al., 2008). Por um lado, a sobrevivência satisfatória de um implante existe quando se encontra: (1) ausência de dor ou sensibilidade durante função, palpação ou percussão; (2) ausência de mobilidade; (3) perda óssea radiográfica após cirurgia inicial entre 2-4 mm; (4) ausência de exsudado (Misch et al., 2008). Os implantes nesta situação, apesar de estáveis, podem vir a apresentar complicações, possuindo um prognóstico de bom a muito bom (Misch et al., 2008). Por outro lado, está-se perante a sobrevivência comprometida de um implante quando existe um compromisso peri-implantar ligeiro a moderado com: (1) possível sensibilidade mas com ausência de dor, durante função; (2) ausência de mobilidade ou presença de mobilidade horizontal inicial; (3) perda óssea radiográfica após cirurgia inicial superior a 4 mm, mas inferior a metade do comprimento do implante; (4) possível história de exsudado; (5) aumento da profundidade de sondagem, relativamente à *baseline*, para mais de metade do comprimento do implante, frequentemente acompanhado de hemorragia à sondagem (Misch et al., 2008). Os implantes pertencentes a esta classe apresentam um prognóstico de reservado a bom (Misch et al., 2008).

Por fim, o termo falha refere-se aos implantes que já não se encontram em boca ou que necessitam de ser removidos, apresentando pelo menos uma das seguintes situações: (1) presença de dor durante função, palpação ou percussão; (2) presença de mobilidade vertical ou horizontal; (3) perda óssea radiográfica após cirurgia inicial superior a metade

do comprimento do implante; (4) presença não controlável de exsudado; (5) perda óssea progressiva não controlável (Misch et al., 2008).

A classificação ICOI baseia-se então num conjunto de critérios clínicos, entre eles (Misch et al., 2008):

(1) Dor – após a colocação do implante e a obtenção da cicatrização dos tecidos peri-implantares o doente não deve sentir dor (Misch et al., 2008). A existência de quadros álgicos pode indicar mobilidade do implante com presença de tecido inflamatório ou ausência de mobilidade mas com comprometimento de uma estrutura nervosa (Misch et al., 2008);

(2) Mobilidade – a ausência de mobilidade verificada clinicamente em implantes dentários pode corresponder, em condições de saúde, a uma mobilidade inferior a 75 µm, sendo a mesma indetetável ao olho humano (Misch et al., 2008). Esta condição indica que pelo menos uma parte do implante se encontra em contacto direto com a superfície óssea (Misch et al., 2008). Pelo contrário, a presença de mobilidade observável indica a interposição de tecido conjuntivo entre o implante e o osso, sendo esta uma característica indesejável (Misch et al., 2008);

(3) Perda óssea marginal – o nível da crista óssea, estabelecido habitualmente através de uma radiografia na cirurgia inicial de colocação do implante, é dado pela posição crestal em que o implante se encontra – *baseline* (Hammerle & Glauser, 2004; Misch et al., 2008). Depois da cicatrização ocorrer, a avaliação deste parâmetro é feita radiograficamente por comparação, através de uma periapical (Misch et al., 2008);

(4) Exsudado – a presença de exsudado pode ser indicador da doença peri-implantite e perda óssea acelerada (Misch et al., 2008). Se o exsudado persistir por mais de duas semanas devem ser eliminados os fatores responsáveis pelo mesmo (Misch et al., 2008);

(5) Profundidade de sondagem – implantes dentários apresentam profundidades de sondagens superiores às medidas nas peças dentárias (Misch et al., 2008). Tal está relacionado com o facto das fibras de tecido conjuntivo nos implantes, por estarem orientadas de forma paralela à sua superfície, não exercerem tanta resistência como as fibras presentes nos dentes, orientadas perpendicularmente (Hammerle & Glauser, 2004).

Consequentemente, profundidades de sondagem em implantes entre 2-6 mm são consideradas como saudáveis (Misch et al., 2008). No entanto, deve ter-se em conta que deve ser estabelecida uma profundidade de sondagem *baseline* após a cicatrização dos tecidos moles ter ocorrido, de forma a permitir comparar os valores obtidos nas medições futuras (Misch et al., 2008). Um aumento da profundidade de sondagem pode indicar uma perda óssea marginal mas não necessariamente uma condição de peri-implantite (Misch et al., 2008). O valor diagnóstico da sondagem em implantes dentários é baixo, pelo que não está recomendada a sua realização de forma rotineira, devendo esta realizar-se apenas pontualmente, aquando da presença de sintomas e sinais como radiotransparências radiográficas, exsudado purulento, hemorragia ou desconforto e dor (Hammerle & Glauser, 2004; Misch et al., 2008).

Uma maneira de analisar o fenómeno de osteointegração a nível clínico, mas de forma mais objetiva, é recorrendo ao quociente de estabilidade do implante (ISQ) (Sennerby & Meredith, 2008). Este indicador é obtido de forma indireta através, entre outros, da análise de frequência de ressonância (RFA) realizada após a cirurgia implantar (Huang et al., 2020; Sennerby & Meredith, 2008). A RFA é um procedimento não invasivo na qual é produzida uma frequência piezoelétrica que é transmitida ao implante, permitindo avaliar neste a sua amplitude de resposta (Huang et al., 2020; Sennerby & Meredith, 2008). Seguidamente, os resultados de amplitude são convertidos para a escala que constitui o ISQ, cujos valores podem variar entre 0 a 100 (Huang et al., 2020; Sennerby & Meredith, 2008). Números mais altos correspondem a uma maior estabilidade do implante (Sennerby & Meredith, 2008). Desta forma, o ISQ possibilita a determinação da estabilidade mecânica do implante dentário colocado (Sennerby & Meredith, 2008). Para além disto, proporciona ainda a previsão da altura ideal para o mesmo ser carregado e pode atuar como indicador de prognóstico futuro (Huang et al., 2020).

#### **4. Impacto da terapêutica anti-reabsortiva na reabilitação oral com implantes dentários – evidência científica**

O tratamento anti-reabsortivo interfere no metabolismo ósseo e, dessa forma, pode comprometer procedimentos orais dependentes deste processo, como a colocação de implantes dentários (Schliephake et al., 2018; Thirunavukarasu et al., 2015).

Apesar da extrema importância clínica deste tema, a evidência científica existente é escassa e heterogênea. No entanto, alguns artigos comprovam a influência de fármacos anti-reabsortivos no processo de osteointegração, falha/sobrevivência/sucesso de implantes e o risco associado de MRONJ. Nas Tabelas 4 e 5 estão descritos alguns desses estudos, incidindo majoritariamente em terapias com recurso ao uso de BF. Os estudos incluídos encontram-se organizados por ordem temporal, dos mais recentes para os mais antigos.

**Tabela 4** - Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários.

| ANO  | AUTORES       | TÍTULO                                                                                                                              | TIPO DE ESTUDO                                        | OBJETIVO                                                                                                                                                                                    | MATERIAIS                                                                                                                                                                                                            | FÁRMACOS ESTUDADOS                                                  | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2021 | Sher et al.   | <i>Dental Implant Placement in Patients With a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review</i> | Revisão sistemática                                   | Comparar a colocação de implantes dentários em doentes saudáveis e em doentes com história de medicação anti-reabsortiva e anti-angiogénica quanto ao risco de falha aumentada de implantes | 29 estudos incluídos:<br>- 3074 implantes colocados em 930 doentes com história de toma de BF<br>- 8605 implantes colocados em 3331 doentes sem história de toma de BF<br>- 212 doentes com história de toma de DMAB | - BF (ALN, RSN, IBN, ZLN, CLN, PMN)<br><br>- DMAB (60 mg 6/6 meses) | <u>Doentes com história de BF:</u><br>- falha de 85 implantes<br>- taxa de insucesso de 2.8%<br>- 12.3% de incidência de MRONJ<br><br><u>Doentes sem história de BF:</u><br>- falha de 182 implantes<br>- taxa de insucesso de 2.1%<br><br><u>Doentes com história de DMAB:</u><br>- 1 caso de MRONJ identificado<br>- 0,5% incidência de MRONJ |
| 2020 | Chaves et al. | <i>Sex Hormone Replacement Therapy in Periodontology – A Systematic Review</i>                                                      | Revisão sistemática                                   | Analisar se a TSH melhora os parâmetros periodontais e a osteointegração de implantes                                                                                                       | 15 estudos incluídos:<br>amostra de mulheres em idade pós-menopáusia e idade pré-menopáusia                                                                                                                          | - TSH (estrogénio)                                                  | <u>Mulheres a realizarem TSH:</u><br>- 2 estudos com aumento não significativo de falha de implantes<br>- 1 estudo com aumento significativo de perda de implantes                                                                                                                                                                              |
| 2020 | Kim et al.    | <i>Comparative safety and effectiveness of alendronate versus raloxifene in women with osteoporosis</i>                             | Estudo coorte observacional comparativo retrospectivo | Investigar o risco comparativo de fraturas e efeitos adversos entre doentes a realizar pela 1ª vez ALN e raloxifeno                                                                         | 283586 doentes submetidos a ALN<br><br>40463 doentes submetidos a raloxifeno                                                                                                                                         | - BF (ALN)<br><br>- MSRE (raloxifeno)                               | - taxa de incidência de MRONJ de 0.628 doente/ano para o raloxifeno vs 0.630 doente/ano para o ALN                                                                                                                                                                                                                                              |

**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES         | TÍTULO                                                                                                                                            | TIPO DE ESTUDO       | OBJETIVO                                                                                  | MATERIAIS                       | FÁRMACOS ESTUDADOS                                                                                                                                   | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2020 | Maciel et al.   | <i>Clinical profile of individuals with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an integrative review</i>                                | Revisão integrativa  | Determinar o perfil clínico de MRONJ                                                      | 15 estudos incluídos            | - BF (ALN, ZLN, PMN)                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 62.5% dos casos de MRONJ associados a ZLN</li> <li>- 20.31% dos casos de MRONJ associados a ALN</li> <li>- 10.93% dos casos de MRONJ associados ao PMN</li> <li>- 4.68% dos casos de MRONJ associados à toma simultânea de ZLN e PMN</li> <li>- 1.56% dos casos de MRONJ associados à toma simultânea de ZLN e ALN</li> <li>- 13.86% dos casos de MRONJ associados à colocação de implantes</li> </ul> |
| 2020 | Ottesen et al.  | <i>Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review</i> | Revisão sistemática  | Investigar a eficácia da descontinuação de doses elevadas de TAR na cirurgia oral         | 14 estudos incluídos            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- BF (ALN, RSN, IBN, ZLN, CLN, PMN, ETN)</li> <li>- DMAB (120 mg mensal, 60 mg 6-6 meses)</li> </ul>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- sem diferenças significativas na cicatrização pós-cirúrgica observada entre doentes que suspenderam a TAR e os que não o fizeram</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 2020 | Pichardo et al. | <i>Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws</i>                                             | Estudo retrospectivo | Determinar se os implantes são um possível fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ | 180 doentes com MRONJ incluídos | <ul style="list-style-type: none"> <li>- BF orais (ALN, RSN)</li> <li>- BF EV (ZLN, PMN)</li> <li>- DMAB (120 mg mensal, 60 mg 6-6 meses)</li> </ul> | <u>22 doentes com implantes dentários:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 doentes com um total de 47 implantes em zonas de osso necrótico, 30 desses implantes foram perdidos</li> <li>- 4 doentes com MRONJ associado a trauma oral</li> </ul>                                                                                                                                                                                    |



**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES                | TÍTULO                                                                                                                    | TIPO DE ESTUDO      | OBJETIVO                                                                                                                                                       | MATERIAIS                                   | FÁRMACOS ESTUDADOS                                             | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2019 | Granate-Marques et al. | <i>Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: systematic review</i> | Revisão sistemática | Determinar se o tratamento com BF, outros fármacos anti-reabsortivos ou anti-angiogênicos influenciam o sucesso de tratamentos regenerativos e/ou de implantes | 8 estudos incluídos: amostra de 135 doentes | - BF (ALN, RSN, IBN, ZLN, CLN, PMN)                            | 82 doentes com MRONJ associada à colocação de implantes:<br>- 40 doentes sob tratamento de BF EV<br>- 42 doentes sob tratamento de BF orais<br>- localização preferencial da MRONJ em zonas posteriores da maxila (22 implantes) e da mandíbula (33 implantes)<br>- 40 doentes sob tratamento de BF EV e 42 de BF orais                                                                                                                                                                             |
| 2019 | Mendes et al.          | <i>Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence</i>             | Revisão sistemática | Determinar o impacto da terapia com BF na reabilitação com implantes e o risco de MRONJ após cirurgia de colocação de implantes                                | 7 estudos incluídos                         | - BF orais (ALN, RSN, IBN, ETN)<br><br>- BF EV (ZLN, CLN, PMN) | <u>Doentes submetidos a BF EV vs orais:</u><br>- maior falha de implantes em doentes submetidos a BF EV<br><br><u>Doentes submetidos a BF vs não submetidos a BF:</u><br>- taxa de sobrevivência entre 89.2 - 100% em doentes submetidos a BF vs 96.1-99.2% em doentes não submetidos a BF<br>- sem diferenças significativas entre perda óssea marginal nos dois grupos<br>- maior nº de casos de MRONJ em doentes submetidos a BF previamente à colocação de implantes e após 5 anos de exposição |

**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES           | TÍTULO                                                                                                                         | TIPO DE ESTUDO             | OBJETIVO                                                                                                                      | MATERIAIS                                | FÁRMACOS ESTUDADOS       | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2019 | Schiodt et al.    | <i>A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer</i>       | Série de casos clínicos    | Descrever a história natural de doentes com MRONJ e avaliar a sua taxa de resolução                                           | 327 doentes tratados com TAR incluídos   | - BF (ZLN, PMN)<br>- DMB | <u>318 doentes com história prévia de TAR antes do desenvolvimento de MRONJ:</u><br>- 68% dos casos associados ao ZLN<br>- 38% dos casos associados ao DMAB<br>- 10% dos casos associados ao PMN                                                                                                                                                                                                                               |
| 2019 | Watts et al.      | <i>Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years</i> | Ensaio clínico randomizado | Reunir informação acerca de procedimentos orais invasivos, como colocação de implantes, e a sua associação com casos de MRONJ | 4550 doentes submetidos a DMAB incluídos | - DMAB (60 mg 6-6 meses) | - 13 doentes desenvolveram casos de MRONJ ao fim de 10 anos de exposição ao DMAB<br><br><u>212 doentes com implantes dentários colocados:</u><br>- 1 doente com 2 implantes desenvolveu MRONJ                                                                                                                                                                                                                                  |
| 2018 | Cariolatto et al. | <i>Recommendations for the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review</i>              | Revisão sistemática        | Determinar as diferenças entre as várias <i>guidelines</i> práticas disponíveis para tratamento da MRONJ                      | 13 estudos incluídos                     | - BF                     | <u>Informação consensual:</u><br>- exame e tratamentos orais prévios ao início da TAR<br>- realização segura de procedimentos cirúrgicos quando toma de BF orais < 4 anos e não existem fatores de risco associados<br>- realização procedimentos cirúrgicos quando toma de BF EV não recomendada<br><br><u>Informação não consensual:</u><br>- interrupção da medicação antes de procedimentos que envolvam manipulação óssea |

**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES         | TÍTULO                                                                                    | TIPO DE ESTUDO                     | OBJETIVO                                                                                                                                                           | MATERIAIS                                           | FÁRMACOS ESTUDADOS                           | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2018 | Chappuis et al. | <i>Medication-related dental implant failure: Systematic review and meta-analysis</i>     | Revisão sistemática e meta-análise | Investigar a associação entre a toma de medicações sistêmicas que afetam o metabolismo ósseo e o seu impacto na falha de implantes                                 | 17 estudos incluídos                                | - BF                                         | <u>Influência de BF nos implantes dentários:</u><br>- sem diferenças significativas na falha de implantes                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 2018 | McGowan et al.  | <i>Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review</i> | Revisão sistemática                | Identificar a população de doentes em risco de MRONJ e quais as comorbidades médicas e dentárias que são fatores de risco significantes para o seu desenvolvimento | 219 estudos incluídos: total de 4106 casos de MRONJ | - BF (ALN, RSN, IBN, ZLN, PMN)<br><br>- DMAB | <u>Doentes com MRONJ:</u><br>- 65% dos doentes com cancro da próstata, da mama ou mieloma múltiplo<br>- 23% dos doentes com osteoporose<br><br><u>Medicações associadas à MRONJ:</u><br>- BF e DMAB<br>- apenas 0.2% dos casos não tinham associados a toma de TAR<br><br><u>Fatores de risco para a MRONJ:</u><br>- 34 estudos consideram os implantes como fator de risco |

**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES             | TÍTULO                                                                                                                                                                | TIPO DE ESTUDO                     | OBJETIVO                                                                                                                                              | MATERIAIS                                | FÁRMACOS ESTUDADOS                                                   | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2018 | Schmitt et al.      | <i>Oral implant survival in patients with bisphosphonate/ antiresorptive and radiation therapy and their impact on osteonecrosis of the jaws. A systematic review</i> | Revisão sistemática                | Impacto da colocação de implantes no desencadeamento de MRONJ e na taxa de sobrevivência de implantes em doentes submetidos a BF                      | 18 estudos incluídos relativamente à TAR | - BF                                                                 | <p>- maior frequência de MRONJ em doentes submetidos a BF para tratamento de doenças malignas</p> <p><u>Doentes submetidos a BF vs não submetidos a BF:</u></p> <p>- taxa de sobrevivência de implantes entre 92.7 - 100% vs 95.5 – 100%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 2018 | Stavropoulos et al. | <i>The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis</i>                                                                     | Revisão sistemática e meta-análise | Determinar o <i>outcome</i> e a taxa de complicações associados à terapia com implantes em doentes submetidos a fármacos anti-reabsortivos sistêmicos | 36 estudos incluídos                     | <p>- BF (ALN, RSN, IBN, ZLN, CLN, PMN)</p> <p>- TSH (estrogénio)</p> | <p><u>Estudos sobre BF:</u></p> <p>- taxa de sucesso de implantes em doentes submetidos a BF entre 85.7 - 100% e em doentes não submetidos a BF entre 84.6-100%</p> <p>- taxa de perda de implantes sem diferenças significativas entre os dois grupos</p> <p><u>Estudos sobre TSH:</u></p> <p>- taxa de perda de implantes superior em doentes a realizarem TSH (9.1-27.3%) do que em doentes controlo (7.4-16.1%)</p> <p><u>Estudos sobre MRONJ:</u></p> <p>- 84 doentes com MRONJ localizada na mandíbula e 34 doentes com MRONJ localizada na maxila</p> <p>- 61 doentes com MRONJ submetidos a BF EV e 44 doentes submetidos a BF orais</p> <p>- 55 doentes com MRONJ iniciaram a terapia com BF antes da colocação de implantes e 21 depois da colocação de implantes</p> |

**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES     | TÍTULO                                                                                                                  | TIPO DE ESTUDO                     | OBJETIVO                                                                            | MATERIAIS                                                                                                                                                                                                     | FÁRMACOS ESTUDADOS                  | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2017 | Fung et al. | <i>Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study</i>      | Estudo coorte retrospectivo        | Estimar o tempo de início e os fatores de risco da MRONJ em doentes submetidos a BF | 349 doentes incluídos:<br>- 88 a tomar ALN<br>- 218 a tomar ZLN                                                                                                                                               | - BF (ALN, RSN, IBN, ZLN, PMN)      | <p><u>Doentes a tomarem ALN:</u><br/>- 25% dos casos de MRONJ<br/>- início de MRONJ ao fim de 6 anos</p> <p><u>Doentes a tomarem ZLN:</u><br/>- 63% dos casos de MRONJ<br/>- início de MRONJ ao fim de 2.2 anos</p> <p><u>Doentes a tomarem PMN:</u><br/>- 5% dos casos de MRONJ</p> <p><u>Doentes a tomarem IBN:</u><br/>- 4% dos casos de MRONJ</p> <p><u>Doentes a tomarem RSN:</u><br/>- 3% dos casos de MRONJ</p> <p><u>Fatores de risco para MRONJ:</u><br/>- 53% dos casos relativos a cirurgias dento-alveolares</p> |
| 2016 | Ata-Ali     | <i>What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis</i> | Revisão sistemática e meta-análise | Avaliar o impacto da terapia com BF na sobrevivência de implantes                   | 8 estudos incluídos: amostra de 1288 doentes (386 submetidos a BF e 902 não submetidos a BF) com um total de 4562 implantes colocados (1090 em doentes submetidos a BF e 3472 em doentes não submetidos a BF) | - BF (ALN, RSN, IBN, ZLN, ETN, DCI) | <p><u>Doentes submetidos a BF vs não submetidos a BF:</u><br/>- sem diferenças significativas na taxa de sucesso de implantes</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES           | TÍTULO                                                                   | TIPO DE ESTUDO      | OBJETIVO                                                                                                                                                                                              | MATERIAIS                                                                                                                                                                                                         | FÁRMACOS ESTUDADOS             | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2016 | Chrcanovic et al. | <i>Bisphosphonates and dental implants: A meta-analysis</i>              | Meta-análise        | Testar a hipótese nula da não diferença entre a taxa de falha de implantes, a perda óssea marginal e a infecção pós-cirúrgica entre doentes submetidos ou não a BF, em relação à hipótese alternativa | 18 estudos incluídos:<br>- 1284 implantes colocados em doentes submetidos a BF<br>- 7997 implantes colocados em doentes não submetidos a BF                                                                       | - BF (ALN, RSN, IBN)           | <p><u>Taxa de falha de implantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- com diferenças significativas entre doentes submetidos a BF e doentes não submetidos a BF</li> <li>- 47 casos de falha em doentes submetidos a BF (3,66%)</li> <li>- 307 casos de falha em doentes não submetidos a BF (3.84%)</li> </ul> <p><u>Perda óssea marginal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sem diferenças significativas entre doentes submetidos a BF e doentes não submetidos a BF</li> </ul> |
| 2016 | de-Freitas et al. | <i>Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review</i> | Revisão sistemática | Comparar doentes que colocaram implantes, antes, durante ou depois de iniciarem terapêutica com BF, com doentes que não fazem este tipo de terapêutica                                                | 15 estudos incluídos:<br>amostra de 1339 doentes (528 submetidos a BF e 811 não submetidos a BF) com um total de 3748 implantes colocados (1330 em doentes submetidos a BF e 2418 em doentes não submetidos a BF) | - BF (ALN, RSN, IBN, ZLN, PMN) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 152 casos de perda de implantes (113 em doentes submetidos a BF e 39 em doentes submetidos a BF)</li> <li>- 78 casos de MRONJ (53 na mandíbula, 23 na maxila e 2 em ambos os maxilares)</li> <li>- localização preferencial da MRONJ em zonas posteriores (63 casos)</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |

**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES          | TÍTULO                                                                                                                                                                | TIPO DE ESTUDO                   | OBJETIVO                                                                                                                                                                                              | MATERIAIS                                                   | FÁRMACOS ESTUDADOS                           | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2016 | Suvarna et al.   | <i>Intricate Assessment and Evaluation of Dental Implants in Patients on Bisphosphonate Therapy: A Retrospective Analysis</i>                                         | Estudo retrospectivo             | Avaliar os <i>outcomes</i> clínicos da colocação de implantes em doentes submetidos a BF                                                                                                              | 112 doentes com um total de 140 implantes colocados         | - BF                                         | <u>Doentes submetidos a BF:</u><br>- taxa de falha de implantes de 7.14%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2016 | Tallarico et al. | <i>Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study</i> | Estudo observacional prospectivo | Avaliar o sucesso e a sobrevivência de implantes e reabilitações protéticas, assim como a perda de osso peri-implantar, após a colocação de próteses sobre implantes em doentes submetidos a BF orais | 32 doentes edêntulos com um total de 98 implantes colocados | - BF (ALN)                                   | - sem diferenças significativas no sucesso e na sobrevivência de implantes entre doentes submetidos a BF e doentes não submetidos a BF<br>- perda óssea marginal peri-implantar ao fim de 3 anos = $1.35 \pm 0.21$ mm                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 2016 | Walter et al.    | <i>Dental implants in patients treated with antiresorptive medication – a systematic literature review</i>                                                            | Revisão sistemática              | Determinar quais os doentes em TAR que beneficiam de implantes, sem serem expostos a riscos elevados de MRONJ                                                                                         | 50 estudos incluídos                                        | - BF (ALN, RSN, IBN, ZLN, PMN)<br><br>- DMAB | - 6 estudos em que a MRONJ é exclusivamente desencadeada por implantes colocados em doentes com neoplasias e doenças benignas;<br>- 3 estudos em que alguns casos de MRONJ são desencadeados por implantes colocados em doentes com neoplasias e doenças benignas<br>- 8 estudos em que nenhum caso de MRONJ foi desencadeado por implantes colocados em doentes com doenças benignas<br>- 1 estudo em que a MRONJ associada ao uso do DMAB não tem como fator desencadeante a colocação de implantes |

**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES        | TÍTULO                                                                                                                      | TIPO DE ESTUDO              | OBJETIVO                                                                                                              | MATERIAIS                                                                                                                                                   | FÁRMACOS ESTUDADOS                    | RESULTADOS                                                                                                                                                                                    |
|------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2015 | Khan et al.    | <i>Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus</i>                | Revisão sistemática         | Fornecer dados sobre a incidência, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento de MRONJ                                  | 21 estudos incluídos                                                                                                                                        | - BF<br>- DMAB                        | - DMAB identificado como fator de risco adicional para o desenvolvimento de MRONJ, semelhante aos BF                                                                                          |
| 2015 | Koszuta et al. | <i>Effects of selected factors on the osseointegration of dental implants</i>                                               | Estudo retrospectivo        | Avaliar a influência do gênero, idade e, no caso do sexo feminino, estado menopáusico na osteointegração de implantes | 71 doentes do sexo feminino (20 sob efeito da TSH) e 30 doentes do sexo masculino com um total de 210 implantes colocados (120 na mandíbula e 90 na maxila) | - TSH (estrogénio)                    | <u>Doentes submetidos a TSH vs não submetidos a TSH:</u><br>- taxa de sucesso de implantes de 75% vs 92.9%<br>- perda óssea marginal peri-implantar de 25% vs 15%                             |
| 2015 | Lopes et al.   | <i>Surgical therapy of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: six-year experience of a single institution</i>     | Estudo retrospectivo        | Avaliar a eficácia da terapia cirúrgica em doentes com MRONJ                                                          | 33 doentes incluídos com um total de 46 localizações de MRONJ avaliadas                                                                                     | - BF (ALN, ZLN, PMN)                  | - duração média do tratamento com BF EV = 24.7 meses<br>- 3 casos de MRONJ associados à colocação de implantes dentários                                                                      |
| 2014 | Chiu et al.    | <i>The Risk of Osteonecrosis of the Jaws in Taiwanese Osteoporotic Patients Treated With Oral Alendronate or Raloxifene</i> | Estudo coorte retrospectivo | Avaliar a possível associação entre a MRONJ e a administração oral de ALN e raloxifeno usados na osteoporose          | - 1869 doentes submetidos a raloxifeno<br><br>- 6485 doentes submetidos a ALN                                                                               | - MSRE (raloxifeno)<br><br>- BF (ALN) | - 1 doente com MRONJ associado ao uso de raloxifeno vs 39 doentes com MRONJ associado ao uso de BF<br>- taxa de incidência de MRONJ de 35/100 000 para o raloxifeno vs 318/100 000 para o ALN |



**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES          | TÍTULO                                                                               | TIPO DE ESTUDO       | OBJETIVO                                                                                             | MATERIAIS                                         | FÁRMACOS ESTUDADOS        | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2014 | Holzinger et al. | <i>Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws</i> | Estudo retrospectivo | Análise do tempo necessário para o desenvolvimento de MRONJ em doentes submetidos a BF e a implantes | 13 doentes com um total de 47 implantes colocados | - BF (ALN, IBN, ZLN, PMN) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 54% dos doentes tratados com ZLN</li> <li>- 23% dos doentes tratados com ALN</li> <li>- 15% dos doentes tratados com PMN</li> <li>- 8% dos doentes tratados com IBN</li> </ul> <p><u>GRUPO 1 (3 doentes com 8 implantes colocados antes do início de BF):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- intervalo de tempo entre colocação de implantes e início do tratamento com BF = 115 meses</li> <li>- duração média do tratamento com BF = 32 meses</li> <li>- intervalo de tempo entre início da medicação e desenvolvimento de MRONJ = 18 meses</li> </ul> <p><u>GRUPO 2 (3 doentes com 19 implantes colocados depois de terminado o tratamento com BF):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- duração média do tratamento com BF = 93 meses</li> <li>- intervalo de tempo entre início do tratamento com BF e colocação de implantes = 83 meses</li> <li>- intervalo de tempo entre início da medicação e desenvolvimento de MRONJ = 57 meses</li> </ul> <p><u>GRUPO 3 (7 doentes com 20 implantes colocados durante o tratamento com BF):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- intervalo de tempo entre início do tratamento com BF e colocação de implantes = 50 meses</li> <li>- duração média do tratamento com BF = 88 meses</li> <li>- intervalo de tempo entre início da medicação e desenvolvimento de MRONJ = 77 meses</li> </ul> |

**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES             | TÍTULO                                                                                                                                       | TIPO DE ESTUDO          | OBJETIVO                                                                                                                                         | MATERIAIS                                                                                                                                                                    | FÁRMACOS ESTUDADOS         | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2013 | Chadha et al.       | <i>Osseointegration of Dental Implants and Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Bisphosphonate Therapy: A Systematic Review</i> | Revisão sistemática     | Avaliar se doentes submetidos a BF são candidatos apropriados à colocação de implantes em comparação com doentes não submetidos a estes fármacos | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 estudos incluídos referentes à taxa de sucesso de implantes</li> <li>- 13 estudos incluídos relativos a casos de MRONJ</li> </ul> | - BF                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- diferenças mínimas nas taxas de sucesso de implantes entre doentes submetidos a BF e doentes não submetidos a estes fármacos</li> <li>- baixa taxa de MRONJ associada à colocação de implantes em doentes submetidos a BF relativamente a outros procedimentos cirúrgicos invasivos</li> </ul> |
| 2013 | López-Cedrún et al. | <i>Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series</i>                                       | Série de casos clínicos | Descrever clinicamente as características de MRONJ associadas à colocação de implantes em doentes submetidos a BF orais                          | 9 doentes incluídos com um total de 57 implantes colocados (28 na maxila e 29 na mandíbula)                                                                                  | - BF orais (ALN, RSN, IBN) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 doentes com MRONJ nas zonas posteriores da região mandibular</li> <li>- ALN foi o fármaco mais associado ao desenvolvimento de MRONJ</li> </ul>                                                                                                                                              |
| 2013 | Wagenberg et al.    | <i>Long-Term Stability Assessment Around 1,187 Immediately Placed Implants with 1- to 22-Year Follow-up</i>                                  | Estudo retrospectivo    | Avaliar a retenção óssea à volta de implantes colocados de forma imediata após extrações dentárias e o uso de próteses                           | 541 doentes incluídos com um total de 1187 implantes colocados                                                                                                               | - BF                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- perda óssea marginal <math>\leq 1.5</math> mm em 90% dos doentes</li> <li>- perda óssea marginal sem diferenças significativas entre doentes submetidos a BF e aqueles não submetidos a esta terapia</li> </ul>                                                                                |

**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES           | TÍTULO                                                                                 | TIPO DE ESTUDO          | OBJETIVO                                                                                                                     | MATERIAIS                                                                                                                                        | FÁRMACOS ESTUDADOS   | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2010 | Koka et al.       | <i>Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users</i>             | Estudo retrospectivo    | Determinar se mulheres na idade pós-menopáusia com história prévia de BF estão em maior risco de falha de implantes ou MRONJ | - 55 doentes submetidos a BF com um total de 121 implantes colocados<br>- 82 doentes não submetidos a BF com um total de 166 implantes colocados | - BF                 | - taxa de sucesso de implantes em doentes submetidos a BF = 99.17%<br>- taxa de sucesso de implantes em doentes não submetidos a BF = 98.19%<br>- sem casos de MRONJ associada à colocação de implantes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 2010 | Lazarovici et al. | <i>Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Associated With Dental Implants</i> | Série de casos clínicos | Reportar 27 casos de MRONJ associados a implantes e caracterizar a sua apresentação clínica                                  | 145 doentes incluídos com MRONJ, dos quais 27 estão associados à colocação de implantes                                                          | - BF (ALN, ZLN, PMN) | <p><u>Fármacos utilizados:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 41% dos doentes tratados com ALN</li> <li>- 26% dos doentes tratados com ZLN</li> <li>- 18% dos doentes tratados com PMN</li> </ul> <p><u>Duração da toma de BF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- intervalo de tempo entre início da medicação e desenvolvimento de MRONJ = 68 meses para ALN vs 16.4 meses para ZLN vs 50.2 meses para PMN e 53 meses para PMN e ZLN simultaneamente</li> </ul> <p><u>Desenvolvimento de MRONJ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 22.2% dos casos ocorreram em menos de 6 meses depois da realização da cirurgia</li> <li>- 77.8% dos casos ocorreram após 6 meses depois da realização da cirurgia</li> </ul> |

**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES           | TÍTULO                                                                                                             | TIPO DE ESTUDO          | OBJETIVO                                                                                                                                                          | MATERIAIS                                                   | FÁRMACOS ESTUDADOS                  | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2010 | Shabestari et al. | <i>Implant Placement in Patients with Oral Bisphosphonate Therapy: A Case Series</i>                               | Série de casos clínicos | Avaliar a taxa de sobrevivência de implantes em doentes com história de BF                                                                                        | 21 doentes incluídos com um total de 46 implantes colocados | - BF (ALN, RSN, IBN, ZLN, ETN, DCI) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 doentes iniciaram tratamento com BF antes da colocação de implantes dentários</li> <li>- 14 doentes iniciaram tratamento com BF depois da colocação de implantes dentários</li> <li>- sem diferenças significativas na exposição óssea entre doentes com história de BF e doentes sem história de BF</li> <li>- duração média do tratamento com BF orais = 20.5 meses</li> <li>- sem casos de MRONJ verificados</li> </ul> |
| 2009 | Madrid e Sanz     | <i>What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review</i> | Revisão sistemática     | Analisar possibilidade de doentes submetidos a BF orais ou EV realizarem implantes e determinar o risco de desenvolvimento de MRONJ e de falha da osteointegração | 10 artigos incluídos                                        | - BF (ALN, RSN, IBN)                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- sem casos de MRONJ associados ao uso de BF orais;</li> <li>- taxa de sobrevivência de implantes em doentes submetidos a BF orais entre 95-100%</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Tabela 4** – Estudos sobre a influência da administração sistêmica de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários (continuação).

| ANO  | AUTORES           | TÍTULO                                                                                                                                                                                                              | TIPO DE ESTUDO             | OBJETIVO                                                                                                   | MATERIAIS                                                                    | FÁRMACOS ESTUDADOS    | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2008 | Bell e Bell       | <i>Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study</i>                                                                                                                                              | Estudo retrospectivo       | Examinar se doentes que tomam BF estão em maior risco de falha de implantes que outros doentes             | 42 doentes submetidos a BF incluídos com um total de 101 implantes colocados | - BF (ALN, RSN, IBN)  | <u>Doentes submetidos a BF vs não submetidos a BF:</u><br>- taxa de sucesso de 95% vs 96.6%<br>- sem casos de MRONJ verificados                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 2007 | Fugazzotto et al. | <i>Implant Placement With or Without Simultaneous Tooth Extraction in Patients Taking Oral Bisphosphonates: Postoperative Healing, Early Follow-Up, and the Incidence of Complications in Two Private Practices</i> | Estudo retrospectivo       | Analisar os resultados de tratamento de doentes com história prévia de BF submetidos a implantes dentários | 61 doentes incluídos com um total de 161 implantes colocados                 | - BF orais (ALN, RSN) | - duração do uso de BF orais = 3.3 anos<br>- incidência de MRONJ em doentes submetidos a BF orais durante períodos de 3 anos é mínima e comparável à de outras complicações, com ou sem história de BF orais                                                                                                                                                                                                                      |
| 2005 | Marx et al.       | <i>Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment</i>                                                                          | Ensaio clínico randomizado | Avaliar a influência dos BF ALN, ZLN e PMN no desenvolvimento da MRONJ                                     | 119 doentes incluídos com 90 casos de MRONJ                                  | - BF (ALN, ZLN, PMN)  | - 40.3% dos doentes tratados com ZLN<br>- 30.2% dos doentes tratados inicialmente com PMN e depois com ZLN<br>- 26% dos doentes tratados com PMN<br>- 2.5% dos doentes tratados com ALN<br><br>- 3.4% dos casos de MRONJ associados à colocação de implantes<br><br><u>Intervalo de tempo entre início da medicação e desenvolvimento de MRONJ:</u><br>- ZLN = 9.4 meses<br>- PMN = 14.3 meses<br>- PMN e depois ZLN = 12.1 meses |

**Tabela 5** - Estudos sobre a influência da administração local de fármacos anti-reabsortivos na reabilitação oral com implantes dentários.

| ANO  | AUTORES         | TÍTULO                                                                                                                                                              | TIPO DE ESTUDO             | OBJETIVO                                                                                                                                                          | MATERIAIS                                                                                                             | FÁRMACOS ESTUDADOS | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2019 | Abtahi et al.   | <i>Impact of a zoledronate coating on early post-surgical implant stability and marginal bone resorption in the maxilla-A split-mouth randomized clinical trial</i> | Ensaio clínico randomizado | Avaliar o efeito da cobertura de superfície de implantes com BF no ISQ e na margem óssea radiográfica, durante o período inicial de osteointegração (2-6 semanas) | 16 doentes incluídos (cada um com 1 implante coberto e 1 implante não coberto) com um total de 32 implantes colocados | - BF (ZLN)         | <p><u>ISQ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- valores constantes ao longo de 8 semanas</li> <li>- valores sem diferenças estatisticamente significativas entre implantes cobertos com BF (74) e os implantes não cobertos (78)</li> </ul> <p><u>Margem óssea radiográfica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- perda óssea marginal inferior nos implantes cobertos com BF (0.04 mm) do que nos implantes não cobertos (0.12 mm)</li> </ul> |
| 2016 | Abtahi et al.   | <i>Randomised trial of bisphosphonate-coated dental implants: radiographic follow-up after five years of loading</i>                                                | Ensaio clínico randomizado | Avaliar o efeito da cobertura de superfície de implantes com BF ao fim de 5 anos                                                                                  | 16 doentes incluídos (cada um com 1 implante coberto e 1 implante não coberto) com um total de 32 implantes colocados | - BF (IBN, PMN)    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- efeito de melhoria da fixação inicial em implantes cobertos com BF mantido ao fim de 5 anos</li> <li>- perda óssea marginal inferior nos implantes cobertos com BF (0.20 mm) do que nos implantes não cobertos (0.70 mm)</li> </ul>                                                                                                                                                                                           |
| 2015 | Zuffetti et al. | <i>The Topical Administration of Bisphosphonates in Implant Surgery: A Randomized Split-Mouth Prospective Study with a Follow-Up Up to 5 Years</i>                  | Ensaio clínico randomizado | Avaliar a eficácia da administração tópica de BF na terapia com implantes                                                                                         | 39 doentes incluídos com um total de 175 implantes colocados (75 recobertos com BF e 80 não recobertos com BF)        | - BF (CLN)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- taxa de sobrevivência ao fim de 5 anos com diferenças estatisticamente significativas entre implantes cobertos com BF (100%) e implantes não cobertos (91.3%)</li> <li>- perda óssea marginal sem diferenças estatisticamente significativas entre implantes cobertos com BF (<math>0.85 \pm 0.71</math> mm) e implantes não cobertos (<math>1.12 \pm 0.85</math> mm)</li> </ul>                                              |

#### 4.1. Bifosfonatos e implantes dentários

Da análise das tabelas anteriores é possível constatar que, no que diz respeito à administração de BF, existe uma dicotomia de efeitos consoante a sua administração seja sistémica (Tabela 4) ou tópica (Tabela 5).

Tendo em conta a Tabela 4, interessa considerar a toma de BF por via oral e via EV.

Chappuis et al. (2018) conduzem uma revisão sistemática e meta-análise que pretende investigar o impacto de algumas terapias medicamentosas na falha dos implantes dentários. Quanto à administração de BF orais, ao contrário do esperado, os insucessos apurados não se revelaram estatisticamente significativos para ser estabelecida uma relação causal entre ambos (Chappuis et al., 2018). Stavropoulos et al. (2018), na sua revisão sistemática e meta-análise que intenciona determinar qual o *outcome* e a taxa de complicações associadas à terapia com implantes em pacientes a realizarem fármacos anti-reabsortivos sistémicos, assim como Suvarna et al. (2016), através do estudo retrospectivo de avaliação de implantes dentários em doentes em terapia com BF, chegam a conclusões semelhantes. Em ambos os estudos verificam-se taxas de insucesso idênticas às encontradas em doentes que não fazem TAR (Stavropoulos et al., 2018; Suvarna et al., 2016). De acordo com Stavropoulos et al. (2018), doses baixas de BF orais não tendem a comprometer a terapia com implantes, na medida em que nestes doentes não surgem mais falhas/perdas dos mesmos. Quanto a doses orais mais elevadas ou administradas via EV, não se sabe ao certo qual o seu impacto nesta opção reabilitadora (Stavropoulos et al., 2018). No entanto, de-Freitas et al. (2016) e Pichardo et al. (2020) consideram existir um maior risco de falha/perda de implantes quando a terapia com BF é EV. Para além disso, contrariamente aos autores supramencionados, defendem ainda que o mesmo sucede quando a administração destes fármacos é por via oral (de-Freitas et al., 2016; Pichardo et al., 2020). Chrcanovic et al. (2016), na meta-análise por estes realizada, concluem existir diferenças significativas entre as taxas de falha de implantes em doentes a realizarem BF e aqueles que não tomam este tipo de fármacos, sugerindo que terapias medicamentosas com BF influenciam negativamente a reabilitação oral com implantes.

Relativamente à taxa de sobrevivência e perda óssea marginal peri-implantar, uma vez que os BF interferem com a função osteoclástica, pode presumir-se que estes fármacos tenham algum impacto negativo a nível da osteointegração, influenciando as taxas de sucesso dos implantes (Sher et al., 2021). No entanto, de acordo com a revisão sistemática

de Sher et al. (2021), acerca da colocação de implantes em doentes com história de medicação anti-reabsortiva, Mendes et al. (2019), que pretendem determinar o impacto da terapia com BF em implantes dentários e o risco de MRONJ, e Stavropoulos et al. (2018), não existem diferenças significativas entre doentes sujeitos a BF e aqueles que não fazem TAR, pelo que não parecem existir influências negativas a nível da osteointegração. Com a mesma conceção encontram-se os autores Wagenberg et al. (2013) que, no seu estudo *follow-up* de 22 anos que avalia a estabilidade óssea em implantes imediatos, não encontram diferenças significativas entre os dois grupos de doentes. Pelo contrário, Holzinger et al. (2014) alegam existir interferências a nível da osteointegração quando os doentes estão sujeitos a fármacos como os BF. Chrcanovic et al. (2016) defendem que, tendo em conta os dados atualmente disponíveis sobre a perda óssea marginal, não é possível sugerir que a toma de BF em doentes com implantes tenha influência neste parâmetro. Schmitt et al. (2018), através dos dados fornecidos pela sua revisão sistemática sobre a sobrevivência de implantes orais e o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares em doentes sob o efeito de BF e outras terapias, obtêm taxas de sobrevivência entre os 92.7% e os 100% em doentes a realizarem TAR. Tallarico et al. (2016), no seu estudo prospetivo observacional que acompanhou, durante três anos, doentes submetidos à terapia oral de ALN, verificam uma taxa de sobrevivência de 99% e uma perda óssea marginal peri-implantar estável ao fim deste período de tempo. Koka et al. (2010), através do estudo retrospectivo sobre as taxas de sobrevivência de implantes dentários em utilizadores de BF, coletam taxas de 99.17%. Bell e Bell (2008) apresentam valores de sucesso de implantes na ordem dos 95%. Deste modo, a colocação de implantes em pacientes submetidos a BF parece ser um procedimento viável, não afetando a sobrevivência e o sucesso dos mesmos, pelo menos a médio-prazo, sendo os valores obtidos semelhantes aos encontrados em doentes que não fazem TAR (Bell & Bell, 2008; Koka et al., 2010; Tallarico et al., 2016). Na revisão sistemática e meta-análise realizada por Ata-Ali (2016), cujo objetivo é avaliar o impacto da terapia com BF na sobrevivência dos implantes dentários, os resultados são equivalentes, defendendo que a toma destes fármacos não reduz, de forma significativa, a taxa de sucesso de implantes, embora se verifiquem resultados inferiores em comparação com os apresentados pelos doentes controlo. Também Chadha et al. (2013), na revisão sistemática que avalia a osteointegração dos implantes dentários e o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares em doentes tratados com BF, apontam diferenças mínimas nas taxas de sucesso de implantes.



A síntese da informação recolhida dos artigos supracitados, acerca do impacto da administração sistêmica de BF na reabilitação oral com implantes dentários, encontra-se expressa na Tabela 6.

**Tabela 6** - Resumo da informação obtida a partir dos estudos utilizados sobre a influência da administração sistêmica de bifosfonatos na falha/perda, sobrevivência, sucesso e perda óssea marginal de implantes dentários, por ordem de citação em texto.

| <b>VARIÁVEIS<br/>AUTORES</b>  | <b>Falha do implante</b>                                                   | <b>Sobrevivência/Sucesso<br/>do implante</b> | <b>Perda óssea marginal</b> |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|
| Chappuis et al. (2018)        | ✗<br>(BF orais)                                                            | NR                                           | NR                          |
| Stavropoulos et al.<br>(2018) | ✗<br>(doses baixas BF orais)<br>?<br>(doses elevadas BF orais ou<br>BF EV) | ✗                                            | NR                          |
| Suvarna et al. (2016)         | ✗<br>(BF orais)                                                            | NR                                           | NR                          |
| de-Freitas et al. (2016)      | ✓<br>(BF orais e EV)                                                       | NR                                           | NR                          |
| Pichardo et al. (2020)        | ✓<br>(BF orais e EV)                                                       | NR                                           | NR                          |
| Chrcanovic et al. (2016)      | ✓                                                                          | NR                                           | NR                          |
| Sher et al. (2021)            | ✗                                                                          | NR                                           | NR                          |
| Mendes et al. (2019)          | NR                                                                         | ✗                                            | ✗                           |
| Wagenberg et al. (2013)       | NR                                                                         | ✗                                            | ✗                           |
| Holzinger et al. (2014)       | ✓                                                                          | NR                                           | NR                          |
| Schimtt et al. (2018)         | NR                                                                         | ✗                                            | ✗                           |
| Tallarico et al. (2015)       | NR                                                                         | ✗                                            | NR                          |
| Koka et al. (2010)            | NR                                                                         | ✗                                            | NR                          |
| Bell e Bell (2008)            | NR                                                                         | ✗                                            | NR                          |
| Ata-Ali (2016)                | NR                                                                         | ✗                                            | NR                          |
| Chadha et al. (2013)          | NR                                                                         | ✗                                            | NR                          |

✗ – sem diferenças entre o grupo a realizar terapêutica com bifosfonatos e grupo controlo; ✓ – com diferenças entre o grupo a realizar terapêutica com bifosfonatos e o grupo controlo; ? – sem certeza do impacto na opção reabilitadora com implantes; NR – não referido.

De acordo com a Tabela 5, ensaios clínicos randomizados demonstram existir efeitos benéficos associados à administração tópica de BF, no que diz respeito ao processo de osteointegração.

Abtahi et al. (2019) avaliaram o efeito da cobertura da superfície de implantes com ZLN durante o período de osteointegração inicial, na estabilidade do implante e na perda óssea marginal do mesmo. Em relação ao primeiro, não se verificaram diferenças significativas entre os ISQ de implantes cobertos e os de implantes não cobertos pelo bifosfonato (Abtahi et al., 2019). Em relação ao segundo parâmetro considerado, depois de realizada uma avaliação radiográfica, averiguou-se uma diminuição da perda óssea marginal em implantes recobertos (Abtahi et al., 2019).

Abtahi et al. (2016), através de um estudo de *follow-up* de cinco anos, afirmam existir uma fixação superior de implantes cobertos por uma camada nanométrica de BF, como o IBN e PMN, com tradução radiográfica logo ao fim de dois meses após a sua colocação e que se mantém até ao fim do período de tempo em que o ensaio clínico randomizado (RCT) se desenvolveu (Abtahi et al., 2016). Quanto à perda óssea marginal peri-implantar, embora tenha sido verificada uma perda após a colocação de implantes, esta foi reduzida e considerada fisiológica. Ao fim de cinco anos a perda óssea verificada em implantes cobertos era inferior à presente nos implantes não cobertos pelos BF (Abtahi et al., 2016).

Zuffetti et al. (2015) verificam, como no estudo anterior referido, um benefício significativo da utilização de curta-duração de BF tópicos na fase inicial de osteointegração e na perda óssea marginal peri-implantar. Este protocolo melhorou a taxa de sobrevivência de implantes, não apresentando efeitos prejudiciais relativamente à longevidade do implante a longo prazo (Zuffetti et al., 2015).

Estes resultados são encorajadores da sua aplicação na área da implantologia (Zuffetti et al., 2015).

A síntese da informação recolhida dos artigos acima mencionados, acerca do impacto da administração local de BF na reabilitação oral com implantes dentários, encontra-se expressa na Tabela 7.

**Tabela 7** - Resumo da informação obtida a partir dos estudos utilizados sobre a influência da administração local de bifosfonatos na estabilidade, perda óssea marginal e sobrevivência de implantes dentários, por ordem de citação em texto.

| <b>VARIÁVEIS</b><br><b>AUTORES</b> | <b>Estabilidade do implante</b> | <b>Perda óssea marginal</b> | <b>Sobrevivência do implante</b> |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Abtahi et al. (2019)               | ✗                               | ✓                           | NR                               |
| Abtahi et al. (2016)               | ✓                               | ✓                           | NR                               |
| Zuffeti et al. (2015)              | ✓                               | ✓                           | ✓                                |

✗ – sem diferenças entre o grupo a realizar terapêutica com bifosfonatos e grupo controle; ✓ – com diferenças entre o grupo a realizar terapêutica com bifosfonatos e o grupo controle; NR – não referido.

Ainda que medicamentos como os BF possam apresentar interessantes efeitos benéficos, é importante considerar o risco existente de MRONJ associado ao seu uso, aquando de alguns procedimentos cirúrgicos, nomeadamente a colocação de implantes dentários (Holzinger et al., 2014; Pichardo et al., 2020; Sacco et al., 2021; Walter et al., 2016). É importante ter ainda em conta a ação desta patologia nas taxas de sobrevivência e sucesso, uma vez que a mesma pode ser responsável pela falha de implantes colocados (Chrcanovic et al., 2016; Schmitt et al., 2018).

O estudo de Maciel et al. (2020), que estabelece o perfil clínico de indivíduos com MRONJ, apresenta os implantes dentários como responsáveis pelo aparecimento desta patologia em cerca de 14% dos casos e Marx et al. (2005) em 3.4%. Dos estudos realizados por Holzinger et al. (2014) e Pichardo et al. (2020), que têm como intuito determinar se os implantes dentários são um fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ, conclui-se que este procedimento, devido ao trauma cirúrgico que tem inerente, pode ser desencadeante desta complicação. A revisão sistemática de McGowan et al. (2018), que avalia os fatores de risco desencadeantes de MRONJ, indica também os implantes dentários como um fator de risco reportado como responsável por esta patologia. A cirurgia de colocação de implantes é então considerada o gatilho do desenvolvimento de MRONJ, assim como a mera presença do implante *per si* (Lopes et al., 2015; Maciel et al., 2020; Schmitt et al., 2018; Sher et al., 2021; Stavropoulos et al., 2018).

Apesar de em alguns estudos retrospectivos não se chegarem a verificar episódios de MRONJ (Bell & Bell, 2008; Koka et al., 2010; Shabestari et al., 2010; Suvarna et al.,

2016), esta situação pode ocorrer tanto em doentes previamente submetidos à terapêutica com BF à data da cirurgia, como naqueles que só iniciam tratamento posteriormente à osteointegração dos implantes (Granate-Marques et al., 2019; Holzinger et al., 2014; Sher et al., 2021). Os primeiros desenvolvem-na mais cedo que os segundos, entre cerca de seis a 50 meses e 24 a 70 meses depois, respetivamente (Holzinger et al., 2014; Pichardo et al., 2020). Conclui-se então que a ocorrência de MRONJ é acelerada quando os implantes dentários são inseridos *à posteriori* do início ou durante a terapêutica com BF e retardada quando os implantes são colocados primeiramente (Holzinger et al., 2014). Apesar do risco de desenvolvimento de MRONJ ser baixo, este não deve ser desvalorizado e o paciente deve ser informado da possibilidade do seu acontecimento em ambas as situações (Granate-Marques et al., 2019).

Estão então em risco elevado de desenvolvimento de MRONJ doentes a realizarem BF EV em doses elevadas, vulgarmente utilizadas para tratamento de neoplasias, e aqueles a realizarem tratamentos prolongados com BF orais em doses mais baixas, habitualmente prescritas para tratamento da osteoporose (Maciel et al., 2020; Sacco et al., 2021; Schiodt et al., 2019; Schliephake et al., 2018; Schmitt et al., 2018; Stavropoulos et al., 2018). Chrcanovic et al. (2016), de-Freitas et al. (2016), Granate-Marques et al. (2019) e Pichardo et al. (2020) consideram que ambas as vias de administração estão associadas ao desenvolvimento desta situação, sendo que Maciel et al. (2020) e Mendes et al. (2019) não relatam existir uma via de administração predominante responsável pela mesma. Para Chrcanovic et al. (2016), Fung et al. (2017), Granate-Marques et al. (2019), Holzinger et al. (2014) e Maciel et al. (2020), o fármaco ZLN, administrado via EV, e o fármaco ALN, administrado via oral, são os principais responsáveis pelo desenvolvimento de MRONJ aquando da colocação de implantes dentários, especialmente na mandíbula e em regiões posteriores (Lazarovici et al., 2010; Schmitt et al., 2018). López-Cedrún et al. (2013) consideram ser o ALN o principal responsável pelo desenvolvimento de MRONJ. Também o fármaco PMN é frequentemente associado ao desenvolvimento desta situação (Fung et al., 2017; Marx et al., 2005), assim como o IBN e o RSN (Fung et al., 2017). Pelo contrário, doses baixas e de administração única de BF não-amina, como os utilizados topicamente para recobrir superfícies implantares, não parecem ser suficientes para a ocorrência desta patologia (Zuffetti et al., 2015).

A osteonecrose dos maxilares associada à toma de BF pode levar desde apenas semanas até anos a suceder, independentemente da dosagem do fármaco realizado

(Schliephake et al., 2018). Depois de colocados os implantes, nos doentes a realizarem terapia EV, a MRONJ costuma surgir mais cedo enquanto que naqueles a realizarem terapêuticas orais ocorre mais tarde (Lazarovici et al., 2010; Schliephake et al., 2018). Esta diferença está associada à potência e à biodisponibilidade dos fármacos administrados por estas duas vias de administração (Lazarovici et al., 2010). Segundo o estudo coorte retrospectivo realizado por Fung et al. (2017), o tempo necessário para desenvolvimento de uma situação de MRONJ foi de aproximadamente dois anos aquando da toma de ZLN EV e de seis anos para o ALN oral. Para Lazarovici et al. (2010), doentes a tomarem BF orais como o ALN demoraram 68 meses a desenvolver sinais e sintomas de MRONJ e aqueles a tomarem ZLN, sensivelmente 17 meses. Se for tido em conta o tipo de doença em vez da via de administração, o tempo necessário para o aparecimento desta situação necrótica foi cerca de cinco e dois anos para neoplasias e osteoporose, respetivamente (Fung et al., 2017).

Quanto à duração média da realização de medicação anti-reabsortiva antes do desenvolvimento de MRONJ, os períodos de tempo determinados por Maciel et al. (2020) foram desde os cinco e 15 meses até os 40 meses. Para Pichardo et al. (2020) foram de 60 meses para tratamento da osteoporose e de 18 meses para tratamento de neoplasias. De acordo com o estudo observacional de Schiodt et al. (2018), que pretende descrever o percurso natural dos doentes que sofrem de neoplasias e MRONJ, aqueles que desenvolveram osteonecrose dos maxilares encontravam-se medicados com fármacos anti-reabsortivos por um período médio de 27 meses, sendo que para terapias únicas de BF foi de 26.2 e para terapias combinadas de BF com DMAB esse intervalo foi de 40 meses. Já para Holzinger et al. (2014), cuja amostra se encontra dividida em três grupos – doentes cuja colocação de implantes se realizou antes do início da toma de BF, doentes que não interromperam a medicação de BF para colocação de implantes e doentes cujos implantes foram colocados após a conclusão da medicação com BF – a duração foi de sensivelmente 32, 88 e 93 meses, respetivamente.

O risco de MRONJ é diretamente proporcional à dosagem e duração da toma de BF, tendo estes parâmetros maior importância que a via de administração em si (Fung et al., 2017; Holzinger et al., 2014; Schiodt et al., 2019; Schliephake et al., 2018). De acordo com a evidência científica, a colocação de implantes em doentes submetidos a doses altas de BF EV está contraindicada, mas no que diz respeito à toma de BF orais, a realização deste tipo de procedimentos cirúrgicos invasivos é aceite de forma quase generalizada

(Bell & Bell, 2008; Chadha et al., 2013; Madrid & Sanz, 2009; Schliephake et al., 2018; Schmitt et al., 2018; Suvarna et al., 2016). Segundo a AAOMS e a *European Association for Osseointegration* (EAO), a toma de BF orais em doses baixas não deve contraindicar, por si só, a realização de implantes dentários (Ruggiero et al., 2014; Schliephake et al., 2018; Suvarna et al., 2016), tendo em conta que o risco associado a esta via de administração é paulatinamente mais baixo (Cariolatto et al., 2018). As recomendações da *American Dental Association* (ADA) apontam na mesma direção, afirmando que este fator não deve ser impeditivo da colocação de implantes (Hellstein et al., 2011). No entanto, uma vez que os BF podem permanecer no tecido ósseo durante vários anos e considerando o impacto da terapia oral de BF no desenvolvimento de MRONJ (Holzinger et al., 2014), vários autores inserem estes doentes no grupo de alto risco, não recomendando a realização de cirurgias de colocação de implantes nos mesmos (Cariolatto et al., 2018; Marx et al., 2005; Shabestari et al., 2010). É importante ter em conta que o facto de existirem mais doentes a efetuar BF orais em comparação aos EV pode explicar a alta ocorrência de casos de MRONJ associados à administração oral de BF em alguns estudos (Lazarovici et al., 2010). Quanto à duração da terapêutica, as informações disponíveis também não são consensuais. Chadha et al. (2013), Madrid e Sanz (2009) e Mendes et al. (2019) advogam que a administração oral deve ser considerada segura desde que a sua duração seja menor que cinco anos, na medida em que poucos casos de MRONJ foram verificados num período de tempo ífero e o risco de desenvolvimento associado foi mínimo. Os indivíduos do estudo de Koka et al. (2010) incluídos no grupo de utilizadores de BF durante cinco anos, nem no final deste período apresentaram indícios de desenvolvimento de MRONJ. Kim et al. (2015) e Ruggiero et al. (2014) têm como referência os quatro anos após o início do tratamento com BF, defendendo que nos anos iniciais de terapêutica o risco é praticamente nulo, e aumenta para os 0.21% perto dos quatro anos de duração. Mesmo assim, na série de casos apresentada por Shabestari et al. (2009), nem ao final de um período de quatro anos os doentes submetidos a BF orais desenvolveram MRONJ após colocados os implantes dentários. Outros autores como Fugazzotto et al. (2007), Granate-Marques et al. (2019) e Suvarna et al. (2016) advogam um período temporal de três anos, dado que até este período de tempo a incidência de MRONJ com ou sem extração dentária seguida da colocação de implantes foi bastante baixa e o risco foi comparável a outras complicações em doentes sem história prévia de uso de BF. Por fim, Hellstein et al. (2011) defendem a

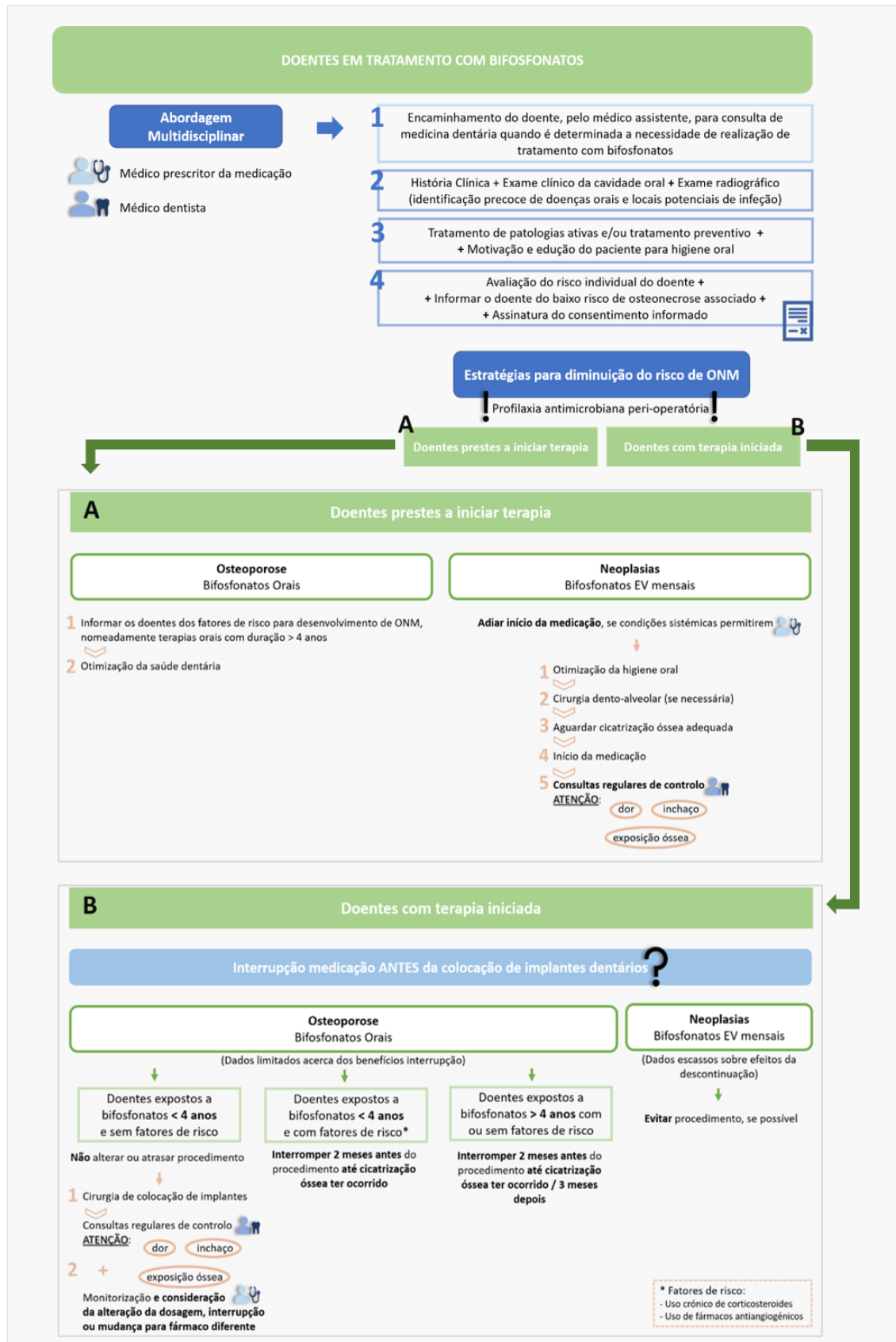
segurança dos tratamentos durante os dois primeiros anos, alegando que o risco neste período é muito baixo.

Por estes motivos, em pacientes submetidos a tratamentos com BF, a colocação de implantes deve ser planeada de forma cuidadosa e individual (Khan et al., 2015; Maciel et al., 2020; Marx et al., 2005; Schmitt et al., 2018) (Figura 1). Só assim é possível a seleção apropriada de doentes e o estabelecimento de protocolos adequados a este tipo de indivíduos, uma vez que não é clara qual a intensidade de exposição aos BF que influencia negativamente a reabilitação oral com implantes (de-Freitas et al., 2016; Granate-Marques et al., 2019). Para tal, deve ser sempre realizada uma história clínica pormenorizada baseada, não só na via de administração, na dosagem, na duração e no fim do tratamento com BF, mas também no local a ser colocado o implante, noutras patologias médicas e medicações concomitantes associadas, na habilidade manual do clínico e no trauma cirúrgico expectável, assim como na capacidade de observância dos doentes (Chadha et al., 2013; de-Freitas et al., 2016; McGowan et al., 2018; Mendes et al., 2019; Walter et al., 2016). Estes fatores, assim como os hábitos tabágicos e de higiene oral do paciente, permitem fazer a avaliação do risco individual de desenvolvimento desta patologia, passo extremamente importante no que concerne à abordagem clínica (Chadha et al., 2013; McGowan et al., 2018; Sacco et al., 2021; Walter et al., 2016). Deve também realizar-se um exame clínico e radiológico da cavidade oral e proceder-se aos tratamentos que se considerem necessários, nomeadamente os de carácter preventivo, estando estes associados a uma redução da incidência da patologia (Khan et al., 2015; McGowan et al., 2018; Ruggiero et al., 2014). Para além do papel do médico dentista nesta situação, é essencial existir uma abordagem multidisciplinar com o médico responsável pela prescrição destes fármacos, devendo o mesmo estar ao corrente dos potenciais riscos de MRONJ envolvidos neste tipo de terapêutica (Granate-Marques et al., 2019; Marx et al., 2005; Ruggiero et al., 2014). Assim, é imperativo que o médico assistente encaminhe o seu doente para consultas de medicina dentária, de forma a realizar uma avaliação oral prévia ao início do tratamento com BF (Coleman et al., 2020; Granate-Marques et al., 2019; Marx et al., 2005; Ruggiero et al., 2014). Caso o médico dentista considere não existirem riscos e opte por realizar a colocação de implantes em doentes submetidos a BF, deve colocar-se o doente a par do baixo, no entanto grave, risco de MRONJ e obter o seu consentimento informado (Chadha et al., 2013; Ruggiero et al., 2014; Sher et al., 2021). Estão recomendadas a profilaxia antibiótica (Coleman et al., 2020; Walter et al.,

2016) e consultas de *follow-up* frequentes por longos períodos de tempo, na medida em que a MRONJ é considerada uma complicação tardia (Lazarovici et al., 2010; Sher et al., 2021). Segundo a AAOMS, em doentes prestes a iniciarem terapia anti-reabsortiva, seja esta oral ou EV, a toma dos fármacos deve atrasar-se até que esteja otimizada a saúde dentária destes indivíduos (Ruggiero et al., 2014). Em doentes com neoplasias, caso as condições sistémicas o permitam, o médico dentista deve solicitar o adiamento do início da terapêutica ao médico assistente até que sejam colocados os implantes dentários e a cicatrização tenha ocorrido, estando bem descrita na literatura a vantagem de atrasar o início dos tratamentos anti-reabsortivos até realização da cirurgia, como previamente referido (Granate-Marques et al., 2019; Holzinger et al., 2014; Pichardo et al., 2020; Ruggiero et al., 2014). Posteriormente a esta fase, é fundamental o reconhecimento de sinais e sintomas compatíveis com a complicação, tais como a presença de quadros dolorosos, tumefações e áreas de exposição óssea (Ruggiero et al., 2014; Schmitt et al., 2018). Caso os pacientes já tenham iniciado terapia, deve considerar-se o risco-benefício associado à interrupção dos fármacos anti-reabsortivos, apesar da evidência científica sobre esta problemática ser escassa e controversa (Chrcanovic et al., 2016; Ruggiero et al., 2014; Schliephake et al., 2018). Não existem dados concretos acerca do tempo considerado seguro para definir uma janela temporária de descontinuação da toma de BF antes dos procedimentos orais invasivos (Cariolatto et al., 2018), nem são claros os benefícios da cessação deste tipo de medicação (Schliephake et al., 2018). Autores como Ottesen et al. (2020), por exemplo, não preconizam a realização de uma *drug holiday*, pois na sua revisão sistemática não se verificaram diferenças significativas a nível da cicatrização entre doentes que suspenderam a medicação e aqueles que não o fizeram. Koka et al. (2010) são da mesma opinião, já que no seu estudo não se verificaram ocorrências de MRONJ e nenhum elemento da amostra interrompeu a TAR. A EAO defende que esta opção só deve ser considerada depois de discutida com o médico assistente (Schliephake et al., 2018). Segundo associações como a AAOMS, a ADA e a EAO, se os doentes estiverem sob a influência de BF orais não está contraindicada a realização de cirurgias para colocação de implantes (Hellstein et al., 2011; Ruggiero et al., 2014; Schliephake et al., 2018). Tendo em conta as recomendações da mais prestigiada referência na área maxilofacial – a AAOMS – quando a duração da administração de BF é inferior a quatro anos não é necessário modificar ou adiar o tratamento reabilitador, desde que o doente seja frequentemente acompanhado pelo médico dentista e haja uma monitorização atenta por parte do médico prescriptor



(Ruggiero et al., 2014). Se existirem fatores de risco associados, tais como a toma prolongada de corticosteróides e o uso de fármacos antiangiogénicos de forma concomitante (Ruggiero et al., 2014; Sacco et al., 2021), ou, se os doentes realizarem BF num período superior a quatro anos, aumentando assim o risco de desenvolvimento de MRONJ, deve interromper-se a medicação desde os dois meses anteriores à data da cirurgia até a cicatrização óssea da zona ter ocorrido de forma adequada (Damm & Jones, 2013; Ruggiero et al., 2014). Esta conduta baseia-se em duas premissas. A primeira relaciona-se com o facto do adequado *turnover* ósseo estar ligado à existência de um suprimento sanguíneo eficaz (Damm & Jones, 2013). A segunda com o facto dos BF se acumularem em zonas ativas de remodelação óssea e inibirem o correto processo de angiogénese (Damm & Jones, 2013). Por esta ordem de ideias, uma vez que o sucesso dos implantes é dependente do processo de osteointegração, uma forma de evitar a necrose na zona do leito implantar é eliminar os BF séricos que se vão concentrar no tecido ósseo, na altura da cirurgia, e que consequentemente afetam a posterior cicatrização da zona (Damm & Jones, 2013). Desta forma, tendo em conta que metade dos BF séricos são excretados por via renal e apenas a outra metade se acumula no osso a nível dos osteoclastos – única reserva destes fármacos a nível ósseo – e que a sua semi-vida é de aproximadamente duas semanas, é esperado que a maioria dos BF livres na corrente sanguínea e no tecido ósseo ao fim deste tempo seja baixa, e após dois meses da última toma oral seja extraordinariamente exígua (Damm & Jones, 2013). Assim, a pausa na medicação anti-reabsortiva proposta corresponde a um intervalo quatro vezes superior à semi-vida dos osteoclastos, sendo por isso considerada bastante adequada (Damm & Jones, 2013; Ruggiero et al., 2014). Caso o doente esteja a realizar BF EV, deve evitar-se, a todo o custo, a realização deste tipo de procedimentos pelo maior risco de MRONJ a si associados (Marx et al., 2005; Ruggiero et al., 2014; Schliephake et al., 2018).



**Figura 1** - *Guidelines* de atuação em doentes submetidos a terapêuticas com bifosfonatos que pretendem colocar implantes dentários, segundo as recomendações de Ruggiero et al. (2014) e Walter et al. (2016).

#### 4.2. Denosumab e implantes dentários

Não foram identificados artigos que abordassem o impacto do DMAB na falha/sobrevivência/sucesso e perda óssea marginal de implantes dentários, que fossem ao encontro dos critérios de inclusão considerados. Todavia, como observado na Tabela 4, vários estudos demonstram o risco de MRONJ decorrente da utilização deste anticorpo monoclonal (Walter et al., 2016; Watts et al., 2019).

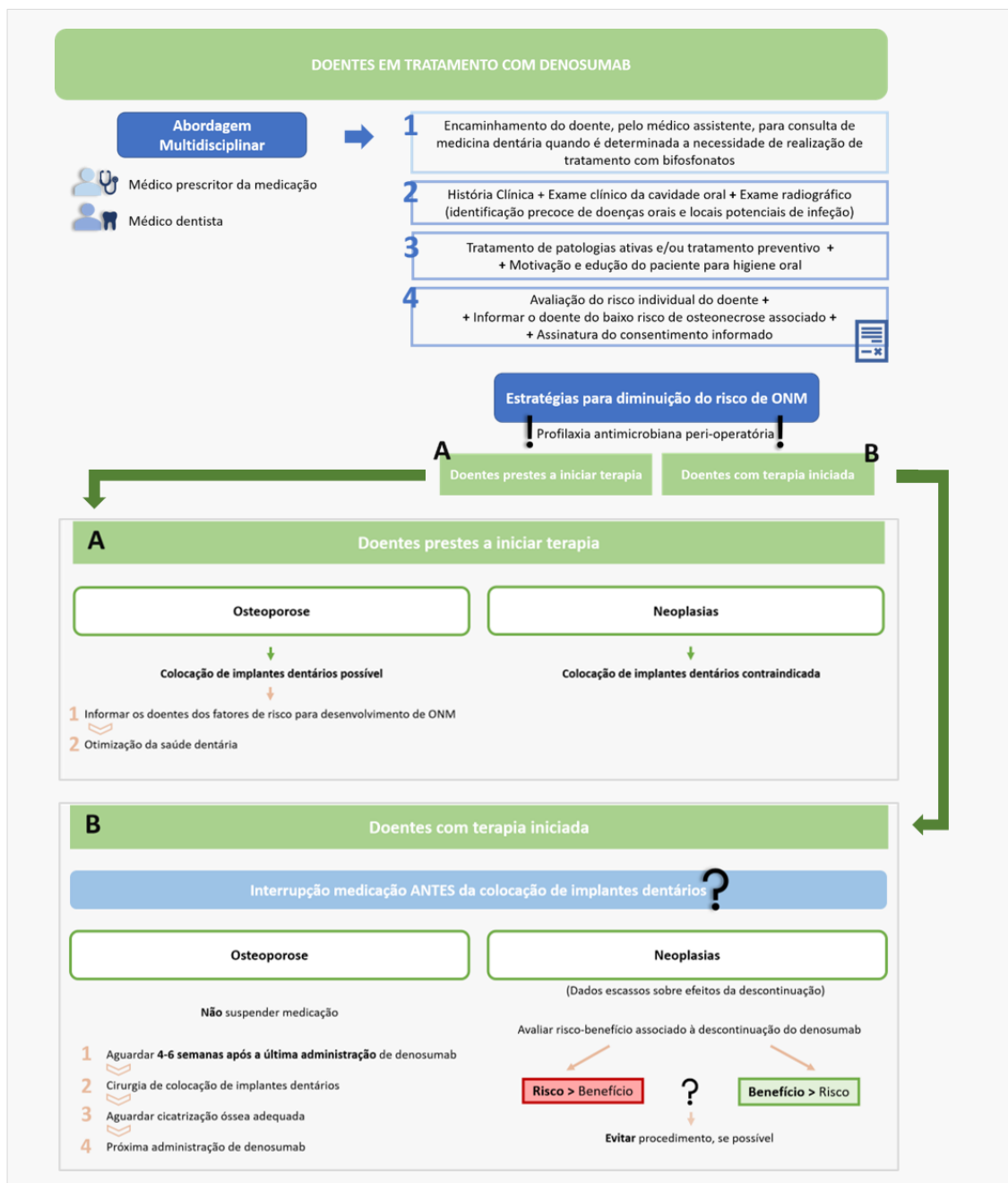
Apesar de real, o risco de desenvolvimento de MRONJ associado ao DMAB é baixo (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2014; Watts et al., 2019), mesmo quando cirurgias de colocação de implantes são realizadas (Sher et al., 2021; Watts et al., 2019). Alguns autores consideram este risco negligenciável (Sher et al., 2021), apesar de outros o entenderem como semelhante ao dos BF (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2014).

O RCT de Watts et al. (2019), cujo estudo pretende reunir informação acerca dos procedimentos orais invasivos associados a eventos de MRONJ, relata casos de osteonecrose dos maxilares que ocorreram ao longo de um período de 10 anos de exposição ao fármaco DMAB. Dos 212 doentes participantes, apenas um caso está associado à colocação de implantes dentários. Desta forma, não parecem ser necessárias alterações à rotina habitual deste tipo de procedimento dentário, nem parece ser necessário interromper a administração do DMAB (Ottesen et al., 2020; Watts et al., 2019). Apesar de se poder considerar favorável a cessação deste medicamento, tendo em conta a sua curta semi-vida, os benefícios relacionados com o seu uso, como a prevenção de fraturas ósseas, são superiores aos possíveis riscos de si consequentes (Khan et al., 2015; Ottesen et al., 2020; Watts et al., 2019), nomeadamente o efeito *rebound* a nível de fraturas vertebrais (Kanis et al., 2019). Por este motivo, também Ottesen et al. (2020) consideram não ser vantajosa a interrupção do fármaco, considerando-a um passo desnecessário na abordagem deste tipo de doentes. Na sua revisão sistemática, a *drug holiday* não está associada a uma diminuição do risco de MRONJ (Ottesen et al., 2020). Segundo a AAOMS e Khan et al. (2015), não existem estudos que apoiem ou refutem a interrupção da terapia como meio de prevenção da MRONJ, defendendo a AAMOS que deve ser avaliado, cuidadosamente, o risco-benefício associado à descontinuação do fármaco (Ruggiero et al., 2014).

Walter et al. (2016), através da revisão sistemática que pretende esclarecer quais os doentes em TAR que beneficiam de implantes sem serem expostos a riscos elevados de

MRONJ, defendem que, devido à insuficiente evidência científica acerca de fármacos como o DMAB, se deve adotar uma abordagem clínica semelhante à que se tem perante doentes com BF. Como efeito, a realização de procedimentos de implantologia deve ser evitada, sempre que possível (Ruggiero et al., 2014). A serem realizados em doentes com neoplasias, devem limitar-se exclusivamente aos períodos de tempo em que o doente ainda não iniciou terapia com DMAB (Khan et al., 2015). Quando a patologia base é a osteoporose, a colocação de implantes é possível, tanto em pacientes prestes a iniciarem terapia como os que já a iniciaram, mas desaconselhada (Khan et al., 2015).

De acordo com as informações explicitadas anteriormente, encontra-se esquematizada na Figura 2 um conjunto de diretrizes de atuação relativas a este fármaco.



**Figura 2 - Guidelines** de atuação em doentes submetidos a terapêuticas com denosumab que pretendem colocar implantes dentários, segundo as recomendações de Khan et al. (2015), Ruggiero et al. (2014) e Walter et al. (2016).

#### 4.3. Terapia de substituição hormonal e implantes dentários

A revisão sistemática de Chaves et al. (2020), que avalia o impacto da TSH em parâmetros periodontais e na osteointegração de implantes dentários, obtém resultados contraditórios acerca deste tema. Ao invés do que seria de esperar devido aos efeitos benéficos do estrogénio a nível ósseo, as conclusões deste estudo designam que a perda de implantes dentários não é afetada pela TSH ou, quando é, aumenta com a utilização da mesma em mulheres na idade pós-menopáusia (Chaves et al., 2020).

O artigo de Stavropoulos et al. (2018) apresenta conclusões semelhantes, referindo que este tipo de terapêutica, nuns estudos parece não ter quaisquer efeitos no que diz respeito à sobrevivência do implante, enquanto noutros apresenta influências negativas. De acordo com esta meta-análise, doentes a realizarem TSH apresentam números de implantes perdidos idênticos àqueles que não estão sob o efeito deste tipo de terapêutica, apesar de se verificar, a nível individual, uma perda de implantes dentários significativamente superior no primeiro grupo de pacientes (entre 9.1-27.3%) comparativamente com o segundo (entre 7.4-16.1%) (Stavropoulos et al., 2018). Estas perdas são sobretudo precoces e localizadas em zonas posteriores da maxila (Stavropoulos et al., 2018).

Quanto ao sucesso dos implantes, o estudo de Koszuta et al. (2015), cujo objetivo é, entre outros, determinar a influência da TSH na osteointegração de implantes dentários, apura taxas de sucesso implantares mais altas em indivíduos que não realizam esta terapêutica (92.5%) que aqueles sob a sua influência (75%), apesar destes valores não serem estatisticamente significativos. Tal parece ser resultante da perda óssea peri-implantar, provocada por este tipo de terapêutica, que compromete o processo de osteointegração (Koszuta et al., 2015). Por conseguinte, apesar de não estar contraindicada a colocação de implantes dentários nestes sujeitos, os mesmos devem ser informados da possibilidade de um sucesso inferior associado (Koszuta et al., 2015).

A respeito do desenvolvimento de MRONJ, nenhum estudo apresentou esta complicação como decorrente da TSH em doentes com implantes (Stavropoulos et al., 2018).

#### **4.4. Moduladores seletivos dos recetores de estrogénio e implantes dentários**

Relativamente aos fármacos anti-reabsortivos MSRE, não foram encontrados artigos que abordassem o seu impacto na falha/sobrevivência/sucesso e perda óssea marginal de implantes dentários que fossem ao encontro dos critérios de inclusão considerados. No entanto, existem artigos, embora diminutos, que descrevem casos de MRONJ decorrentes de terapêuticas com MSRE em mulheres com osteoporose, nomeadamente aquando da utilização de raloxifeno (Baur et al., 2015; Y. Kim et al., 2020; Pontes et al., 2018), mesmo sem terapia prévia com BF (Y. Kim et al., 2020; Pontes et al., 2018).

Os estudos de Chiu et al. (2014) e Kim et al. (2020) comparam o uso do BF ALN e do MSRE raloxifeno no desencadear da MRONJ. Enquanto os primeiros concluem que a

incidência desta patologia é semelhante aquando do uso de ambos os fármacos (Y. Kim et al., 2020), os últimos encontram taxas mais baixas associadas ao uso de raloxifeno do que de ALN (Chiu et al., 2014).

As ocorrências de MRONJ associadas aos MSRE não estão descritas nos artigos como consequentes da colocação de implantes dentários, mas, devido às alterações metabólicas ósseas resultantes desta medicação, é essencial ter este aspeto em consideração (Baur et al., 2015; Chiu et al., 2014; Y. Kim et al., 2020; Pontes et al., 2018).

#### **4.5. Calcitonina e implantes dentários**

Não foram encontrados artigos que abordassem o impacto da CT na falha/sobrevivência/sucesso e perda óssea marginal de implantes dentários que fossem ao encontro dos critérios de inclusão considerados. Para além disso, também não foram encontrados quaisquer artigos que fizessem referência ao desenvolvimento de MRONJ depois de utilizada CT.





### III. CONCLUSÃO

Considerando as cinco classes de fármacos incluídas na medicação anti-reabsortiva, apenas duas – os BF e a TSH – apresentam dados relativos à sua influência nas categorias de sucesso, sobrevivência, falha e perda óssea marginal dos implantes dentários. Existe uma lacuna de informação referente ao impacto da utilização do DMAB, dos MSRE e da CT na colocação de implantes dentários.

A maioria dos autores considera que a utilização de BF por via oral não aparenta estar associada a cenários de aumento do número de falhas de implantes, nem proporciona diferenças significativas a nível da osteointegração e da perda óssea marginal peri-implantar, em relação a doentes que não fazem este tipo de terapia. Os implantes colocados em doentes a tomarem BF apresentam taxas de sobrevivência e sucesso elevadas. Outros autores defendem que, mesmo administrados *per os*, estes fármacos podem influenciar negativamente o prognóstico desta opção reabilitadora. As falhas de implantes parecem estar mais associadas ao desenvolvimento de MRONJ do que a uma consequência direta da utilização de BF orais. Quanto à administração de BF EV, é unânime a existência da relação entre a utilização dos mesmos e um maior risco de falha de implantes. No que diz respeito à TSH, não parece existir ligação entre a mesma e o aumento de casos de insucesso, a não ser que sejam considerados os efeitos do ponto de vista individual do doente. Em relação às taxas de sucesso, estas aparentam ser inferiores às verificadas em doentes saudáveis, embora não sejam estatisticamente significativas.

Atualmente, não existem *guidelines* de atuação médico-dentárias específicas para procedimentos de implantologia, em pacientes submetidos a BF e ao DMAB, que tenham em conta o risco associado de desenvolvimento de MRONJ. Quanto ao DMAB, as informações disponíveis são ainda mais reduzidas, pelo que se deve adotar uma abordagem clínica semelhante à utilizada para os BF. A escolha da realização de procedimentos invasivos deve basear-se na avaliação individual da relação risco-benefício de cada doente, associada a uma comunicação próxima com o médico assistente.

Uma descoberta promissora para o mundo da implantologia é a utilização de BF tópicos na superfície dos implantes dentários, com efeitos benéficos na osteointegração e na perda óssea marginal.

O desenvolvimento desta revisão literária revelou a falta de evidência científica existente relativa ao efeito da medicação anti-reabsortiva na reabilitação oral, com recurso à implantologia. Para além de escassos, os estudos existentes e que foram de encontro aos critérios de inclusão considerados, apresentam limitações tais como: baixa qualidade e heterogeneidade, número reduzido de amostras e de tempos de follow-up, impossibilidade de saber ao certo qual a aderência/*compliance* dos doentes incluídos em relação ao seu regime medicamentoso e presença de fatores de risco concomitantes que podem influenciar os resultados encontrados. Por conseguinte, as informações obtidas devem ser interpretadas com prudência e não podem sugerir que o uso dos fármacos anti-reabsortivos abordados seja totalmente seguro em doentes a realizarem tratamentos de implantologia, mesmo quando se seguem as recomendações disponíveis. A literatura não é clara sobre a segurança destes fármacos, pelo que são necessários mais estudos.

### **Perspetivas Futuras**

É urgente a realização de mais trabalhos de investigação, nomeadamente ensaios clínicos randomizados, com amostras mais amplas, tempos de pesquisa superiores e maior homogeneidade e qualidade de resultados, que permitam:

- avaliar o impacto, a curto e longo prazo, da utilização de fármacos anti-reabsortivos no sucesso, sobrevivência e falha de implantes dentários, mas também no desencadeamento de patologias impactantes como a MRONJ;
- determinar, à semelhança do que acontece para as extrações dentárias, o risco de desenvolvimento de MRONJ aquando da cirurgia de colocação de implantes;
- criar *guidelines* de procedimentos de colocação de implantes em doentes a realizarem terapia anti-reabsortiva, para que a tomada de decisão dos clínicos seja facilitada e baseada na evidência científica existente, e não somente na sua experiência empírica e pessoal;
- aprofundar a pesquisa sobre os benefícios, na área da implantologia oral, da utilização de BF tópicos na osteointegração e perda óssea marginal peri-implantar.

## IV. BIBLIOGRAFIA

- Abtahi, J., Henefalk, G., & Aspenberg, P. (2016). Randomised trial of bisphosphonate-coated dental implants: Radiographic follow-up after five years of loading. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(12), 1564–1569. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.09.001>
- Abtahi, J., Henefalk, G., & Aspenberg, P. (2019). Impact of a zoledronate coating on early post-surgical implant stability and marginal bone resorption in the maxilla—A split-mouth randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 30(1), 49–58. <https://doi.org/10.1111/clr.13391>
- Adell, R., Lekholm, U., Rockler, B., & Brånemark, P.-I. (1981). A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International Journal of Oral Surgery*, 10(6), 387–416. [https://doi.org/10.1016/S0300-9785\(81\)80077-4](https://doi.org/10.1016/S0300-9785(81)80077-4)
- Albrektsson, T., Chrcanovic, B., Jacobsson, M., & Wennerberg, A. (2017). Osseointegration of implants – A biological and clinical overview. *JSM Dent Surg*, 2(3), 1–6. <https://muep.mau.se/handle/2043/23317>
- Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2019). On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(1), 1–4. <https://doi.org/10.1111/cid.12742>
- Alghamdi, H. S., & Jansen, J. A. (2020). The development and future of dental implants. *Dental Materials Journal*, 39(2), 167–172. <https://doi.org/10.4012/dmj.2019-140>
- Anderson, H. C. (2003). Matrix vesicles and calcification. *Current rheumatology reports*, 5(3), 222–226. <https://doi.org/10.1007/s11926-003-0071-z>
- Ansari, N., & Sims, N. A. (2020). The cells of bone and their interactions. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 262, 1–25. [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_343](https://doi.org/10.1007/164_2019_343)
- Armas, L. A. G., & Recker, R. R. (2012). Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 41(3), 475–486. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.04.006>

- Ata-Ali, J., Ata-Ali, F., Peñarrocha-Oltra, D., & Galindo-Moreno, P. (2016). What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 27(2), e38–e46. <https://doi.org/10.1111/clr.12526>
- Baron, R., Ferrari, S., & Russell, R. G. G. (2011). Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48(4), 677–692. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>
- Baur, D. A., Altay, M. A., Teich, S., Schmitt Oswald, M. S., & Queresby, F. A. (2015). Osteonecrosis of the jaw in a patient on raloxifene: A case report. *Quintessence International*, 46(5), 423–428. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a32918>
- Bell, B. M., & Bell, R. E. (2008). Oral bisphosphonates and dental implants: A retrospective study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(5), 1022–1024. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.12.040>
- Bonewald, L. F. (2011). The amazing osteocyte. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(2), 229–238. <https://doi.org/10.1002/jbmr.320>
- Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423(6937), 337–342. <https://doi.org/10.1038/nature01658>
- Brånemark, R., Brånemark, P. I., Rydevik, B., & Myers, R. R. (2001). Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: A review. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 38(2), 175–181. [https://www.researchgate.net/publication/11946089\\_Osseointegration\\_in\\_skeletal\\_reconstruction\\_and\\_rehabilitation\\_A\\_review](https://www.researchgate.net/publication/11946089_Osseointegration_in_skeletal_reconstruction_and_rehabilitation_A_review)
- Capulli, M., Paone, R., & Rucci, N. (2014). Osteoblast and osteocyte: Games without frontiers. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 561, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.05.003>
- Cariolatto, F., Carelli, J., Moreira, T., Pietrobon, R., Rodrigues, C., & Ferreira, A. P. (2018). Recommendations for the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 18(2), 142–152. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2017.11.002>

- Chadha, G. K., Ahmadi, A., Kumar, S., & Sedghizadeh, P. P. (2013). Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: A systematic review. *Journal of Oral Implantology*, 39(4), 510–520. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00234>
- Chappuis, V., Avila-Ortiz, G., Araújo, M. G., & Monje, A. (2018). Medication-related dental implant failure: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 29(16), 55–68. <https://doi.org/10.1111/clr.13137>
- Chaves, J. D. P., Figueredo, T. F. M., Warnavin, S. V. S. C., Pannuti, C. M., & Steffens, J. P. (2020). Sex hormone replacement therapy in periodontology—A systematic review. *Oral Diseases*, 26(2), 270–284. <https://doi.org/10.1111/odi.13059>
- Chen, J. S., & Sambrook, P. N. (2012). Antiresorptive therapies for osteoporosis: A clinical overview. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(2), 81–91. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.146>
- Cheng, C., Wentworth, K., & Shoback, D. M. (2020). New frontiers in osteoporosis therapy. *Annual Review of Medicine*, 71, 277–288. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052218-020620>
- Chiu, W. Y., Chien, J. Y., Yang, W. S., Juang, J. M. J., Lee, J. J., & Tsai, K. S. (2014). The risk of osteonecrosis of the jaws in taiwanese osteoporotic patients treated with oral alendronate or raloxifene. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(8), 2729–2735. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4119>
- Chrcanovic, B. R., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2016). Bisphosphonates and dental implants: A meta-analysis. *Quintessence International*, 47(4), 329–342. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a35523>
- Clarke, B. (2008). Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(Suppl. 3), S131–S139. <https://doi.org/10.2215/CJN.04151206>
- Coleman, R., Body, J. J., Aapro, M., Hadji, P., & Herrstedt, J. (2014). Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 25(Suppl. 3), iii124–137. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu103>

- Coleman, R., Hadji, P., Body, J.-J., Santini, D., Chow, E., Terpos, E., Oudard, S., Bruland, Ø., Flamen, P., Kurth, A., Van Poznak, C., Aapro, M., & Jordan, K. (2020). Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, *31*(12), 1650–1663. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>
- Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. *The Lancet*, *393*(10169), 364–376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
- D’Oronzo, S., Brown, J., & Coleman, R. (2017). The value of biomarkers in bone metastasis. *European Journal of Cancer Care*, *26*(6), 1–10. <https://doi.org/10.1111/ecc.12725>
- D’Oronzo, S., Coleman, R., Brown, J., & Silvestris, F. (2019). Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options. *Journal of Bone Oncology*, *15*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.10.004>
- Dallas, S. L., Prideaux, M., & Bonewald, L. F. (2013). The osteocyte: An endocrine cell and more. *Endocrine Reviews*, *34*(5), 658–690. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1026>
- Damm, D. D., & Jones, D. M. (2013). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A potential alternative to drug holidays. *General Dentistry*, *61*(5), 33-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23928436/>
- Dawson-Hughes, B. (2020). Acid–base balance of the diet—Implications for bone and muscle. *European Journal of Clinical Nutrition*, *74*(Suppl. 1), 7–13. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0691-7>
- de-Freitas, N., Lima, L., de-Moura, M., Veloso-Guedes, C., Simamoto-Junior, P., & de-Magalhaes, D. (2016). Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, *21*(5), e644–e651. <https://doi.org/10.4317/medoral.20920>
- Donos, N., & Calciolari, E. (2014). Dental implants in patients affected by systemic diseases. *British Dental Journal*, *217*(8), 425–430. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.911>

- Eguia, A., Bagan, L., & Cardona, F. (2020). Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 25(1), e71–e83. <https://doi.org/10.4317/medoral.23191>
- Enciso, R., Keaton, J., Saleh, N., Ahmadiéh, A., Clark, G. T., & Sedghizadeh, P. P. (2016). Assessing the utility of serum c-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dental Association*, 147(7), 551–560. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.02.011>
- Etisch, J., Leßmeier, L., Rehberg, M., Zaucke, F., Netzer, C., & Semler, O. (2020). Osteogenesis imperfecta - Pathophysiology and therapeutic options. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1055/a-1233-9812>
- Florencio-Silva, R., Sasso, G. R. D. S., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of bone tissue: Structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Research International*, 2015, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>
- Fontalis, A., & Eastell, R. (2020). The challenge of long-term adherence: The role of bone turnover markers in monitoring bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Bone*, 136. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115336>
- Fornetti, J., Welm, A. L., & Stewart, S. A. (2018). Understanding the bone in cancer metastasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(12), 2099–2113. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3618>
- Franz-Odenaal, T. A., Hall, B. K., & Witten, P. E. (2006). Buried alive: How osteoblasts become osteocytes. *Developmental Dynamics*, 235(1), 176–190. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20603>
- Fugazzotto, P. A., Lightfoot, W. S., Jaffin, R., & Kumar, A. (2007). Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: Postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *Journal of Periodontology*, 78(9), 1664–1669. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060514>

- Fung, P., Bedogni, G., Bedogni, A., Petrie, A., Porter, S., Campisi, G., Bagan, J., Fusco, V., Saia, G., Acham, S., Musto, P., Petrucci, M., Diz, P., Colella, G., Mignogna, M., Pentenero, M., Arduino, P., Lodi, G., Maiorana, C., . . . Fedele, S. (2017). Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A multicentre retrospective cohort study. *Oral Diseases*, 23(4), 477–483. <https://doi.org/10.1111/odi.12632>
- Granate-Marques, A., Polis-Yanes, C., Seminario-Amez, M., Jane-Salas, E., & Lopez-Lopez, J. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 24(2), e195–e203. <https://doi.org/10.4317/medoral.22691>
- Hadji, P., Aapro, M., Costa, L., & Gnant, M. (2012). Antiresorptive treatment options and bone health in cancer patients—Safety profiles and clinical considerations. *Cancer Treatment Reviews*, 38(6), 815–824. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.03.002>
- Hammerle, C. H. F., & Glauser, R. (2004). Clinical evaluation of dental implant treatment. *Periodontology 2000*, 34, 230–239. <https://doi.org/10.1046/j.0906-6713.2003.003434.x>
- Hellstein, J. W., Adler, R. A., Edwards, B., Jacobsen, P. L., Kalmar, J. R., Koka, S., Migliorati, C. A., & Ristic, H. (2011). 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. *Journal of the American Dental Association*, 142(11), 1243–1251. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0108>
- Holzinger, D., Seemann, R., Matoni, N., Ewers, R., Millesi, W., & Wutzi, A. (2014). Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1937.e1–1937.e8. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.037>
- Huang, H., Wu, G., & Hunziker, E. (2020). The clinical significance of implant stability quotient (ISQ) measurements: A literature review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 10(4), 629–638. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.07.004>
- Ionescu, A. C., Brambilla, E., Azzola, F., Ottobelli, M., Pellegrini, G., & Francetti, L. A.



- (2018). Laser microtextured titanium implant surfaces reduce in vitro and in situ oral biofilm formation. *PLoS ONE*, 13(9), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202262>
- Kanis, J. A., Cooper, C., Rizzoli, R., & Reginster, J.-Y. (2019). Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcified Tissue International*, 30(1), 3–44. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-00512-x>
- Kenkre, J., & Bassett, J. (2018). The bone remodelling cycle. *Annals of Clinical Biochemistry*, 55(3), 308–327. <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., ... Compston, J. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>
- Khosla, S., Oursler, M. J., & Monroe, D. G. (2012). Estrogen and the skeleton. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(11), 576–581. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.008>
- Kim, K. M., Rhee, Y., Kwon, Y.-D., Kwon, T.-G., Lee, J. K., & Kim, D.-Y. (2015). Medication related osteonecrosis of the jaw: 2015 Position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Journal of Bone Metabolism*, 22(4), 151–165. <https://doi.org/10.11005/jbm.2015.22.4.151>
- Kim, Y., Tian, Y., Yang, J., Huser, V., Jin, P., Lambert, C. G., Park, H., You, S. C., Park, R. W., Rijnbeek, P. R., Van Zandt, M., Reich, C., Vashisht, R., Wu, Y., Duke, J., Hripcsak, G., Madigan, D., Shah, N. H., Ryan, P. B., ... Suchard, M. A. (2020). Comparative safety and effectiveness of alendronate versus raloxifene in women with osteoporosis. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68037-8>
- Koka, S., Babu, N. M. S., & Norell, A. (2010). Survival of dental implants in post-

- menopausal bisphosphonate users. *Journal of Prosthodontic Research*, 54(3), 108–111. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2010.04.002>
- Koszuta, P., Grafka, A., Koszuta, A., Łopucki, M., & Szymańska, J. (2015). Effects of selected factors on the osseointegration of dental implants. *Menopausal Review*, 14(3), 184–187. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.54343>
- Kravets, I. (2018). Paget's disease of bone: Diagnosis and treatment. *The American Journal of Medicine*, 131(11), 1298–1303. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.04.028>
- Kullar, A. S., & Miller, C. S. (2019). Are there contraindications for placing dental implants? *Dental Clinics of North America*, 63(3), 345–362. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.02.004>
- Lazarovici, T. S., Yahalom, R., Taicher, S., Schwartz-Arad, D., Peleg, O., & Yarom, N. (2010). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(4), 790–796. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.017>
- Liu, J. H. (2020). Selective estrogen receptor modulators (SERMS): Keys to understanding their function. *Menopause (New York, N.Y.)*, 27(10), 1171–1176. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001585>
- Long, F. (2012). Building strong bones: Molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(1), 27–38. <https://doi.org/10.1038/nrm3254>
- Lopes, R. N., Rabelo, G. D., Rocha, A. C., Carvalho, P. A. G., & Alves, F. A. (2015). Surgical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Six-year experience of a single institution. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(7), 1288–1295. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.01.008>
- López-Cedrún, J. L., Sanromán, J. F., García, A., Peñarrocha, M., Feijoo, J. F., Limeres, J., & Diz, P. (2013). Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: A case series. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(8), 874–879. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.06.011>

- Maciel, A. P., Quispe, R. A., Martins, L. J. O., Caldas, R. J., & Santos, P. S. D. S. (2020). Clinical profile of individuals with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: An integrative review. *Sao Paulo Medical Journal*, 138(4), 326–335. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2019.0352.r2.15052020>
- Madrid, C., & Sanz, M. (2009). What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20(Suppl. 4), 87–95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01772.x>
- Manolagas, S. C. (2000). Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 21(2), 115–137. <https://doi.org/10.1210/er.21.2.115>
- Marini, J. C., Forlino, A., Bächinger, H. P., Bishop, N. J., Byers, P. H., De Paepe, A., Fassier, F., Fratzl-Zelman, N., Kozloff, K. M., Krakow, D., Montpetit, K., & Semler, O. (2017). Osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(17052), 1–19. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>
- Marx, R. E. (2014). A decade of bisphosphonate bone complications: What it has taught us about bone physiology. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29(2), e247–e258. <https://doi.org/10.11607/jomi.te61>
- Marx, R. E., Cillo, J. E., & Ulloa, J. J. (2007). Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>
- Marx, R. E., Sawatari, Y., Fortin, M., & Broumand, V. (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63(11), 1567–1575. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.010>
- McGowan, K., McGowan, T., & Ivanovski, S. (2018). Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Diseases*, 24(4), 527–536. <https://doi.org/10.1111/odi.12708>

- Mendes, V., dos Santos, G. O., Calasans-Maia, M. D., Granjeiro, J. M., & Moraschini, V. (2019). Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(3), 373–381. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.09.006>
- Menton, D. N., Simmons, D. J., Chang, S. -L, & Orr, B. Y. (1984). From bone lining cell to osteocyte—An SEM study. *The Anatomical Record*, 209(1), 29–39. <https://doi.org/10.1002/ar.1092090105>
- Meyer, G., Fanghänel, J., & Proff, P. (2012). Morphofunctional aspects of dental implants. *Annals of Anatomy*, 194(2), 190–194. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2011.09.006>
- Misch, C. E., Perel, M. L., Wang, H.-L., Sammartino, G., Galindo-Moreno, P., Trisi, P., Steigmann, M., Rebaudi, A., Palti, A., Pikos, M. A., Schwartz-Arad, D., Choukroun, J., Gutierrez-Perez, J.-L., Marenzi, G., & Valavanis, D. K. (2008). Implant success, survival, and failure: The International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa consensus conference. *Implant Dentistry*, 17(1), 5–15. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3181676059>
- Morgan, E. F., Unnikrisnan, G. U., & Hussein, A. I. (2018). Bone mechanical properties in healthy and diseased states. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 20, 119–143. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-062117-121139>
- Mundy, G. R. (2002). Metastasis to bone: Causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 2(8), 584–593. <https://doi.org/10.1038/nrc867>
- Murshed, M. (2018). Mechanism of bone mineralization. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(12), 1–11. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A031229>
- Ottesen, C., Schiodt, M., & Gotfredsen, K. (2020). Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon*, 6(4), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03795>

- Parfitt, A. M. (1994). Osteonal and hemi-osteonal remodeling: The spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *Journal of Cellular Biochemistry*, 55(3), 273–286. <https://doi.org/10.1002/jcb.240550303>
- Park, S. Y., Ahn, S. H., Yoo, J. Il, Chung, Y. J., Jeon, Y. K., Yoon, B. H., Kim, H. Y., Lee, S. H., Lee, J., & Hong, S. (2019). Position statement on the use of bone turnover markers for osteoporosis treatment. *Journal of Bone Metabolism*, 26(4), 213–224. <https://doi.org/10.11005/jbm.2019.26.4.213>
- Pelin, A.-M., Georgescu, C., Simona, C., Dragostin, O., & Balan, G. (2021). Treatment strategies in osteoporosis - An analysis of practice guidelines. *Progress in Nutrition*, 23(2), 1–7. <https://doi.org/10.23751/pn.v23i2.9748>
- Pichardo, S. E. C., van der Hee, J. G., Fiocco, M., Appelman-Dijkstra, N. M., & van Merkesteyn, J. P. R. (2020). Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(7), 771–776. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.03.022>
- Pontes, H. A. R., Souza, L. L. de, Uchôa, D. C. C., & Cerqueira, J. M. M. (2018). Mandibular osteonecrosis associated with raloxifene. *Journal of Craniofacial Surgery*, 29(3), e257–e259. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000004278>
- Reid, I. R. (2019). Management of Paget ' s disease of bone. *Osteoporosis International*, 31(5), 827–837. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05259-1>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938–1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Sacco, R., Calasans-Maia, M. D., Woolley, J., Akintola, O., de Almeida Barros Mourão, C. F., Moraschini, V., Kushnerev, E., Acocella, A., Obisesan, O., & Yates, J. (2021). 18 Years of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) research: Where are we now?—An umbrella review. *Applied Sciences*, 11(8818), 1–20. <https://doi.org/10.3390/app11198818>

- Schiodt, M., Otto, S., Fedele, S., Bedogni, A., Nicolatou-Galitis, O., Guggenberger, R., Herlofson, B. B., Ristow, O., & Kofod, T. (2019). Workshop of European Task Force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Diseases*, 25(7), 1815–1821. <https://doi.org/10.1111/odi.13160>
- Schiodt, M., Vadhan-Raj, S., Chambers, M. S., Nicolatou-Galitis, O., Politis, C., Coropciuc, R., Fedele, S., Jandial, D., Zhang, J., Ma, H., & Saunders, D. P. (2018). A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer*, 26(6), 1905–1915. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-4003-2>
- Schliephake, H., Sicilia, A., Nawas, B. Al, Donos, N., Gruber, R., Jepsen, S., Milinkovic, I., Mombelli, A., Navarro, J. M., Quirynen, M., Rocchietta, I., Schiødt, M., Schou, S., Stähli, A., & Stavropoulos, A. (2018). Drugs and diseases: Summary and consensus statements of group 1. The 5th EAO consensus conference 2018. *Clinical Oral Implants Research*, 29(Suppl. 18), 93–99. <https://doi.org/10.1111/clr.13270>
- Schmitt, C. M., Buchbender, M., Lutz, R., & Neukam, F. W. (2018). Oral implant survival in patients with bisphosphonate (BP)/antiresorptive and radiation therapy and their impact on osteonecrosis of the jaws. A systematic review. *European Journal of Oral Implantology*, 11(Suppl. 1), S93–S111. [https://www.researchgate.net/publication/327058189\\_Oral\\_implant\\_survival\\_in\\_patients\\_with\\_bisphosphonate\\_BPantiresorptive\\_and\\_radiation\\_therapy\\_and\\_their\\_impact\\_on\\_osteonecrosis\\_of\\_the\\_jaws\\_A\\_systematic\\_review](https://www.researchgate.net/publication/327058189_Oral_implant_survival_in_patients_with_bisphosphonate_BPantiresorptive_and_radiation_therapy_and_their_impact_on_osteonecrosis_of_the_jaws_A_systematic_review)
- Seeman, E. (2003). Invited review: Pathogenesis of osteoporosis. *Journal of Applied Physiology*, 95(5), 2142–2151. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00564.2003>
- Seeman, E., & Martin, T. J. (2019). Antiresorptive and anabolic agents in the prevention and reversal of bone fragility. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(4), 225–236. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0172-3>
- Sennerby, L., & Meredith, N. (2008). Implant stability measurements using resonance frequency analysis: Biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontology 2000*, 47, 51–66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00267.x>
- Shabestari, G. O., Shayesteh, Y. S., Khojasteh, A., Alikhasi, M., Moslemi, N., Aminian,

- A., Masaeli, R., Eslami, B., & Treister, N. S. (2010). Implant placement in patients with oral bisphosphonate therapy: A case series. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 12(3), 175–180. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00150.x>
- Sher, J., Kirkham-Ali, K., Luo, J. D., Miller, C., & Sharma, D. (2021). Dental implant placement in patients with a history of medications related to osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Journal of Oral Implantology*, 47(3), 249–268. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-19-00351>
- Shibahara, T. (2019). Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ): A twist of fate in the bone. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 247(2), 75–86. <https://doi.org/10.1620/tjem.247.75>
- Stavropoulos, A., Bertl, K., Pietschmann, P., Pandis, N., Schiødt, M., & Klinge, B. (2018). The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 29(Suppl. 18), 54–92. <https://doi.org/10.1111/clr.13282>
- Suvarna, S., Dutt, P., Misra, A., Usmani, N., Singh, A., & Suvarna, C. (2016). Intricate assessment and evaluation of dental implants in patients on bisphosphonate therapy: A retrospective analysis. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 17(5), 414–417. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1864>
- Tallarico, M., Canullo, L., Xhanari, E., & Meloni, S. M. (2016). Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-Year follow-up results of a multicenter prospective observational study. *Clinical Oral Implants Research*, 27(8), 943–949. <https://doi.org/10.1111/clr.12662>
- Thirunavukarasu, A., Pinto, H. G., & Seymour, K. G. (2015). Bisphosphonate and implant dentistry – Is it Safe? *Primary Dental Journal*, 4(2), 30–33. <https://doi.org/10.1308/205016815815944650>
- Travlos, G. S. (2006). Normal structure, function, and histology of the bone marrow. *Toxicologic Pathology*, 34(5), 548–565. <https://doi.org/10.1080/01926230600939856>

- Vallet, M., & Ralston, S. H. (2016). Biology and treatment of Paget's disease of bone. *Journal of Cellular Biochemistry*, 117(2), 289–299. <https://doi.org/10.1002/jcb.25291>
- Vinogradova, Y., Coupland, C., & Hippisley-Cox, J. (2020). Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*, 371, 1–16. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3873>
- Wagenberg, B. D., Froum, S. J., & Eckert, S. E. (2013). Long-term bone stability assessment around 1,187 immediately placed implants with 1- to 22-year follow-up. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 28(2), 605–612. <https://doi.org/10.11607/jomi.2809>
- Walter, C., Al-Nawas, B., Wolff, T., Schiegnitz, E., & Grötz, K. A. (2016). Dental implants in patients treated with antiresorptive medication – A systematic literature review. *International Journal of Implant Dentistry*, 2(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0041-7>
- Wang, M., Xia, F., Wei, Y., & Wei, X. (2020). Molecular mechanisms and clinical management of cancer bone metastasis. *Bone Research*, 8, 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-00105-1>
- Watts, N. B., Grbic, J. T., Binkley, N., Papapoulos, S., Butler, P. W., Yin, X., Tierney, A., Wagman, R. B., & McClung, M. (2019). Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(6), 2443–2452. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01965>
- World Health Organization. (2003). *Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group*. WHO.
- Zuffetti, F., Testori, T., Capelli, M., Rossi, M. C., & Del Fabbro, M. (2015). The topical administration of bisphosphonates in implant surgery: A randomized split-mouth prospective study with a follow-up up to 5 years. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 17(Suppl. 1), e168–e176. <https://doi.org/10.1111/cid.12151>