



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A INFLUÊNCIA DA MENOPAUSA NA OSTEOINTEGRAÇÃO DE
IMPLANTES DENTÁRIOS**

Trabalho submetido por
Raquel Ferreira Fernandes
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A INFLUÊNCIA DA MENOPAUSA NA OSTEOINTEGRAÇÃO DE
IMPLANTES DENTÁRIOS**

Trabalho submetido por
Raquel Ferreira Fernandes
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Isabel Margarida Costa

e coorientado por
Prof. Doutor Vitor José Glaziou Tavares

Outubro de 2020

Dedico esta monografia à minha querida Avó Mingas, cujo sonho era ver um neto formado. Fi-lo também por ti. Obrigada por me tranquilizares antes de cada exame, rezando e dizendo “a avó está aqui”. Amo-te para sempre avozinha.

Aos meus pais, que apesar das adversidades, estiveram e estão incondicionalmente lá para mim. A vocês que nunca me impuseram ser a melhor, mas que sempre me obrigaram a dar o melhor de mim. Sem vocês seria uma menina com sonhos por realizar. Obrigada por serem meus pais.

A mim, que nem sempre acreditei que fosse possível. Que muitas vezes deixei que os meus medos falassem mais alto e que pensei não ser possível. E a verdade é que nem sempre foi fácil. Mas não troco por nada, o caminho que percorri, pois foi esta caminhada que me fez ser quem sou hoje, e de quem tanto me orgulho.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof. Doutora Isabel Margarida Costa, que me apoiou desde o início e me ajudou a qualquer hora. Ao meu co-orientador, Prof. Doutor Vítor Tavares, por todo o conhecimento e disponibilidade na elaboração desta monografia.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, à Clínica Universitária Egas Moniz e a todos os pacientes, professores e funcionários que me permitiram crescer pessoal e profissionalmente.

Aos meus pais e irmão, porque sem eles não teria conseguido chegar até aqui. Obrigada por irem atrás das soluções aos meus problemas. Obrigada por nunca me deixarem pensar que o Distúrbio de Défice de Atenção me iria impedir de chegar onde eu cheguei. Ao esforço que fizeram para me proporcionarem a vida e as oportunidades que tenho. Um obrigada nunca será suficiente para demonstrar a enorme gratidão que sinto.

Ao meu namorado Santiago, por me ter limpo as lágrimas mais vezes do que eu gostaria, por me ter acalmado antes de cada exame e pelas horas de estudo em conjunto via Skype. Obrigada amor.

À minha melhor amiga, Guida, por ser o meu braço direito, esquerdo, pernas e por vezes também cabeça. Adoro-te mais do que alguma vez te disse. Obrigada por teres dividido casa comigo e por teres sido a melhor parceira de box. Sem ti era possível mas não teria sido a mesma coisa. “Gosti”.

A todos os meus amigos e colegas de faculdade, com quem partilho todas as rugas e cabelos brancos ganhos ao longo desta jornada. À box 33, por me terem acolhido e proporcionado os melhores meses de clínica e por me fazerem rir nos dias mais cinzentos. Ao Rahil, que me deve vários jantares no sushi pelas vezes que o safei, mas que é o melhor amigo que alguém pode ter.

Aos meus tios da Costa, Tia Mina e Tio Carlos, que me apoiaram desde o início, cedendo-me casa e poupando-me as 6h de viagem em transportes públicos. À minha prima Mariana, minha maior fonte de inspiração, que não sendo prima de sangue, é como se fosse irmã.

À minha psicóloga Soraia, por me ter guiado diversas vezes, por me ter feito acreditar que era possível. Por estar sempre lá. Sem si não sei onde estaria hoje.

A Deus. Por caminhar ao meu lado e me dar a mão nas situações mais difíceis e complicadas. Por me ter dado a graça de conhecer tanta gente incrível. Sou-Lhe eternamente grata

RESUMO

A menopausa é diagnosticada após 12 meses de amenorreia, resultantes da interrupção permanente da função ovárica. O hipoestrogenismo associado a esta perda de função, origina diversos sinais e sintomas, dos quais se destaca o desequilíbrio da homeostase óssea, que torna a taxa de reabsorção maior do que a taxa de aposição e que provoca uma diminuição da qualidade e quantidade óssea.

Os implantes dentários são cada vez mais utilizados na reabilitação de espaços edêntulos e apresentam taxas de sucesso relativamente altas. Contudo, estas taxas de sucesso dependem de uma osteointegração bem-sucedida e são inúmeros os fatores que podem influenciar este processo.

Apesar da menopausa não afetar, de forma direta, a taxa de sucesso do implante, fatores como o aumento da reabsorção óssea associado ao déficit de estrogénio característico da menopausa, a osteoporose pós-menopáusicas e o seu tratamento com bifosfonatos, podem contribuir para a diminuição da qualidade, quantidade e densidade óssea dos ossos maxilares recetores.

Este trabalho tem como objetivo verificar, de acordo com a literatura disponível, a influência da menopausa na osteointegração dos implantes, assim como a sua viabilidade.

Palavras-chave: Menopausa, Osteoporose, Osteointegração, Implantes Dentários.

ABSTRACT

Menopause is diagnosed after 12 months of amenorrhea resulting from permanent interruption of ovarian function. The hypoestrogenism associated with this loss of function causes several signs and symptoms, among which the bone homeostasis imbalance, making the resorption rate higher than the apposition rate, which causes a decrease in bone quality and quantity.

Dental implants are increasingly used in the rehabilitation of edentulous spaces and have relatively high success rates. However, these success rates depend on successful osteointegration and there are numerous factors that can influence this process.

Although menopause does not directly affect the implant success rate, factors such as increased bone resorption associated with the typical menopausal estrogen deficit, menopausal osteoporosis and its treatment with bisphosphonates, can contribute to a decrease in the quality, quantity and bone density of the receiving maxillary bones.

This work aims to verify, according to the available literature, the influence of menopause on the osteointegration of implants, as well as its viability.

Key words: Menopause, Osteoporosis, Osteointegration, Dental Implants.

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO.....	13
II.	DESENVOLVIMENTO.....	15
1.	Menopausa.....	15
1.1.	Definição	15
1.2.	Fases da menopausa	15
1.3.	Sintomas e tratamentos da menopausa.....	22
2.	Osteointegração	28
2.1.	Anatomia periodontal <i>versus</i> Anatomia periimplantar	28
2.2.	Turnover ósseo	30
2.3.	Definição de osteointegração	32
2.4.	Fases da osteointegração	32
2.5.	Fatores influenciadores	34
3.	Menopausa e Osteointegração	38
III.	CONCLUSÃO.....	43
IV.	BIBLIOGRAFIA.....	45

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 - STRAW (Stages of Reproductive Aging in Woman).....	17
Figura 2 - Controlo hormonal do ciclo menstrual, evidenciando os mecanismos de retroalimentação positiva e negativa.	19
Figura 3 - Variações hormonais e fisiológicas do ciclo ovário.....	20
Figura 4 - Principais alterações hormonais na pré-menopausa, menopausa e pós-menopausa.. . . .	21
Figura 5 - Estruturas dos bifosfonatos e potências relativas para a inibição dos osteoclastos.....	26
Figura 6 - Comparação anatómica dos tecidos periimplantares e periodontais.	28
Figura 7 - Diferentes fases da remodelação óssea.	30
Figura 8 - Processo de osteointegração.	34

INDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Fatores que estimulam ou diminuem a produção das células ósseas.	31
Tabela 2 - Fatores influenciadores do processo de osteointegração.....	35
Tabela 3 - Relação entre o uso de bifosfonatos e a taxa de sucesso dos implantes osteointegrados.	40

LISTA DE ABREVIATURAS

ATM – Articulação temporo-mandibular

DMO – Densidade mineral óssea

DXA – *Dual-energy X-ray absorptiometry*

FSH – Hormona foliculoestimulante (*Follicle-stimulating hormone*)

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas (*Gonadotropin-releasing hormone*)

LH – Hormona luteinizante (*Luteinizing Hormone*)

OPG – *Osteoprotegerin*

Pi – Pirofosfato inorgânico

PTH – Hormona da Paratiróide (*Parathyroid hormone*)

RANK – *Receptor activator of nuclear factor kappa-B*

RANKL – *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

RE – Recetores de estrogénio

SERM – Modificadores Seletivos do Recetor do Estrogénio (*Selective estrogen receptor modulators*)

STRAW – *Stages of Reproductive Aging Workshop*

TSEC – *Tissues selective estrogen complex*

I. INTRODUÇÃO

A Sociedade Portuguesa de Ginecologia (2016), refere-se à menopausa como sendo a última menstruação resultante da falência ovárica, diagnosticada após um ano de amenorreia. O climatério é a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo, e está associado a um conjunto de sinais e sintomas (síndrome do climatério) que ocorrem devido ao défice de estrogénio característico desta fase.

Este período da vida da mulher é marcado por mudanças físicas e hormonais, que afetam os diferentes sistemas do corpo humano, incluindo a cavidade oral (Suri & Suri, 2014). A síndrome do climatério interfere de forma negativa na vida da mulher, e o seu diagnóstico baseia-se nos sintomas clínicos da paciente. Estes sinais e sintomas podem incluir a sintomatologia vasomotora, as alterações emocionais e o sono, a síndrome genito-urinária, alterações cutâneas, doenças neuro-cognitivas e por fim, complicações cardiovasculares e osteo-articulares (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016).

As complicações osteo-articulares advêm do facto do estrogénio ser um dos principais reguladores da homeostase óssea (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016). O défice de estrogénio característico da menopausa, provoca um desequilíbrio entre a aposição e a reabsorção óssea, que resulta numa taxa de reabsorção maior (Rodrigues & Barros, 2016). Estudos recentes apontam o hipoestrogenismo como a principal causa de osteoporose (Fistarol et al., 2019).

A osteoporose é uma doença crónica que se expressa por uma baixa densidade e elevada fragilidade óssea e também por um eminente risco de fratura (Porter & Rees, 2002). Estudos apontam que cerca de 30% das mulheres em menopausa sofram de osteoporose tipo I, também chamada osteoporose pós-menopáusicas (Pérez et al., 2013). O diagnóstico desta doença crónica é essencialmente clínico, onde é tido em conta história de fraturas prévias. No entanto é feito com alguma regularidade, um teste densiométrico onde é calculada a densidade óssea da paciente (Garcia, 2009).

Os tratamentos conhecidos para qualquer sintoma da síndrome do climatério baseiam-se em tratamentos hormonais e não hormonais, sendo os principais objetivos reduzir as manifestações clínicas, diminuir o risco de doenças associadas e melhorar a qualidade de vida da mulher (Monsalve et al., 2018). O tratamento hormonal mais utilizado na

prevenção da osteoporose em mulheres menopáusicas é à base da estrogênio-terapia, por outro lado, os bifosfonatos e o denosumab são a terapia não hormonal mais utilizada para o tratamento e prevenção desta doença crônica (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016). Uma vez que a terapia hormonal apresenta inúmeras complicações adversas, os bifosfonatos foram considerados o tratamento de eleição no que toca a doenças ósseo-esqueléticas (Khanizadeh et al., 2018). Contudo, dependendo da via de administração e a quantidade de fármaco administrada, este grupo farmacológico também apresenta efeitos adversos, sendo a osteonecrose mandibular um deles (Maraka & Kennel, 2015). A suplementação de cálcio e vitamina D são considerados o tratamento promissor das doenças ósseo-esqueléticas por apresentarem baixas complicações adversas (Yang et al., 2018).

Hoje em dia, os implantes dentários apresentam uma opção de tratamento segura, previsível e confiável na reabilitação de pacientes desdentados totais ou parciais. Apesar das taxas de sobrevivência dos implantes dentários a longo prazo serem ótimas, existem falhas no processo de osteointegração que poderão condicionar o futuro a curto, médio e longo prazo dos implantes (Smeets et al., 2016).

Fatores como o desequilíbrio da homeostase óssea devido ao déficit de estrogênio, a osteonecrose resultante da medicação com bifosfonatos e o aumento da prevalência de doenças como a osteoporose ou a periodontite grave, são fatores que podem pôr em causa uma correta osteointegração dos implantes dentários (Lucas et al., 2014). Sendo a qualidade e a quantidade do osso recetor um fator crucial para o sucesso da osseointegração, e uma vez que todos os fatores acima mencionados parecem afetar este processo, conseguimos desde já sugerir uma relação de efeito entre a menopausa e a osteointegração dos implantes (Munakata et al., 2011).

Este trabalho tem como finalidade avaliar, através de uma revisão bibliográfica, a influência da menopausa no processo de osteointegração dos implantes dentários, facilitando o trabalho do médico dentista de forma a dar resposta às necessidades das suas pacientes.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Menopausa

1.1. Definição

Menopausa, segundo a Organização Mundial da Saúde, é a cessação permanente de menstruação que advém da perda de função folicular ovárica (Oliveira et al., 2016). Clinicamente, a menopausa é diagnosticada após 12 meses de amenorreia sem outras causas patológicas (Greendale et al., 1999). Apresenta-se geralmente em mulheres entre os 45 e os 55 anos (Paola et al., 2018), contudo alguns fatores intrínsecos e/ou extrínsecos como o tabagismo, alterações genéticas, patologias da tiroide, entre outros, podem antecipar a menopausa (Oliveira et al., 2016). Nestes casos, a probabilidade de se desenvolverem doenças cardíacas e osteoporose é 4 e 7 vezes superior, respetivamente (Dorneles et al., 2019).

Durante a menopausa, as mulheres passam por mudanças fisiológicas e endócrinas, que afetam diversos sistemas do corpo humano, incluindo a cavidade oral. A mucosa oral contém recetores de estrogénio que de forma direta ou por meio de um mecanismo neuronal, pode sofrer alterações a nível periodontal devido ao défice de estrogénio. Os problemas orais podem incluir xerostomia ou hipossalialia, síndrome da boca ardente, aumento da incidência de cárie dentária, alterações no paladar, gengivite, periodontite e osteoporose dos maxilares (Suri & Suri, 2014).

1.2. Fases da menopausa

O climatério compreende a transição entre o período reprodutivo e não reprodutivo da mulher, irregularidades menstruais e a sintomatologia associada à menopausa (Paes & Costa, 2015). Este conjunto de sinais e sintomas é conhecido como síndrome do climatério e ocorre devido à diminuição dos níveis de estrogénio que marcam este período da vida da mulher (Dorneles et al., 2019). O climatério é um fenómeno progressivo que se estende por um longo período de tempo e não apenas por um momento, ao contrário da menopausa (Blümel et al., 2014). O período em que a menstruação já se encontra irregular denomina-se pré-menopausa (Oliveira et al., 2016). Este ocorre cerca de 5 anos antes da menopausa com a disfunção hormonal característica desta fase (Dorneles et al.,

2019). A pós-menopausa é o período que tem início com a última menstruação (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016). A Figura 1 representa as transições de fases ao longo do ciclo reprodutivo da mulher e período menopáusicos.

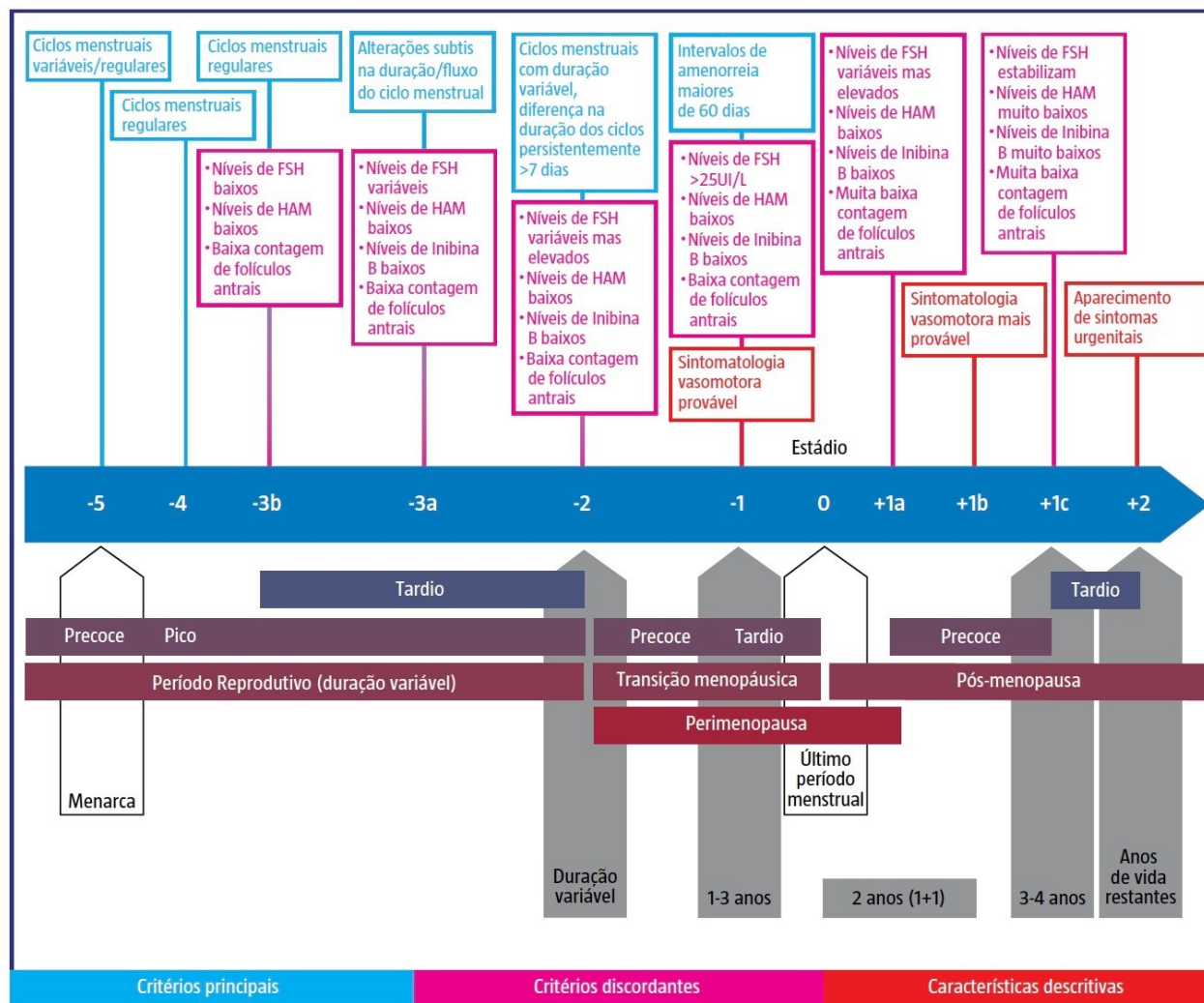


Figura 1 - STRAW (Stages of Reproductive Aging in Woman). Adaptado de Sociedade Portuguesa de Ginecologia (2016).

As principais hormonas sexuais femininas incluem os estrogénios e a progesterona. Foram identificados mais de 20 tipos diferentes de estrogénios, sendo o 17- β -estradiol ou estradiol o estrogénio mais potente do ser humano (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016). Os principais locais de secreção destas hormonas são os folículos ovários, o corpo lúteo e a placenta (durante a gravidez), mas outros tecidos não reprodutivos podem também produzir esta hormona (Oliveira et al., 2016). A progesterona é uma hormona esteroide que atua principalmente nos órgãos reprodutores, tendo no entanto ação sobre outros órgãos e sistemas, como o sistema cardiovascular (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016).

Durante o período reprodutivo da mulher, estas hormonas sexuais apresentam diferentes taxas de secreção ao longo do mês e são estas alterações hormonais rítmicas que caracterizam o ciclo hormonal feminino. Este ciclo é controlado por mecanismos de retroalimentação entre o hipotálamo, a hipófise e os ovários (Figura 2) (Oliveira et al., 2016).

O hipotálamo liberta o principal mediador do ciclo hormonal feminino, a hormona GnRH (hormona libertadora de gonadotrofinas) de forma pulsátil. Esta atinge o lóbulo anterior da hipófise através da corrente sanguínea, onde se liga aos recetores de membrana que produzem as hormonas LH (hormona luteinizante) e FSH (hormona foliculoestimulante) (Dorneles et al., 2019). Em conjunto, estas duas hormonas controlam os ciclos ovário e uterino, regulando a função ovárica, estimulando a maturação dos óvulos e a ovulação e, conseqüentemente, a secreção das duas principais hormonas femininas, o estrogénio e a progesterona (Oliveira et al., 2016).

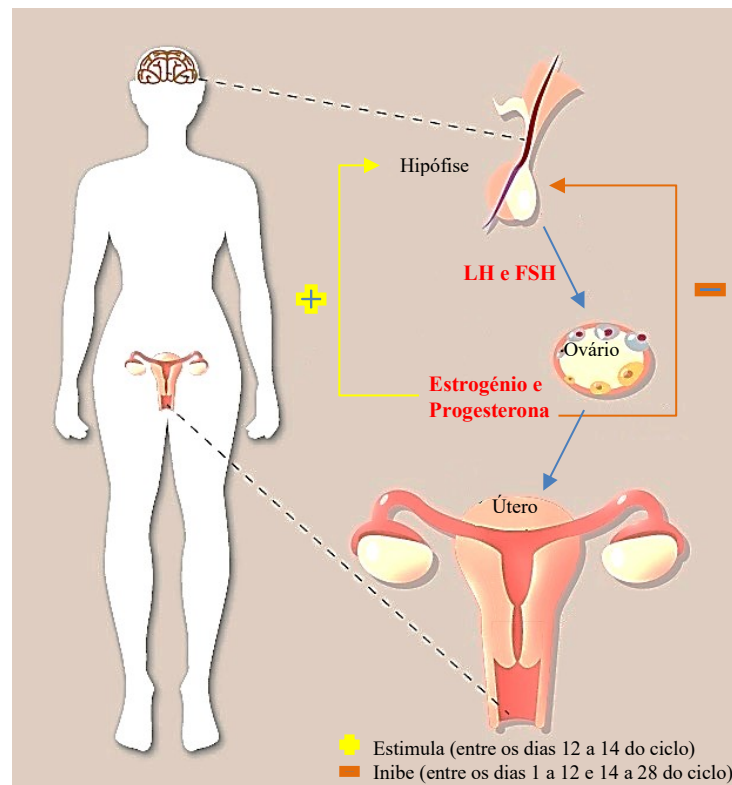


Figura 2 - Controle hormonal do ciclo menstrual, evidenciando os mecanismos de retroalimentação positiva e negativa. Adaptado de Paola et al. (2018).

Até à puberdade, a secreção de gonadostimulinas (LH e FSH) é reduzida e os ovários mantêm-se inativos. Quando a mulher entra na puberdade, inicia-se o ciclo hormonal e os ovários entram em funcionamento. Este ciclo dura, em média, 28 dias (Oliveira et al., 2016).

Uns dias antes do início da menstruação, ocorre um aumento da secreção de FSH e LH e em consequência, alguns folículos começam a sofrer maturação nos ovários, o que desencadeia um aumento das concentrações de estrogênio (Figura 3). Esta hormona, através de um mecanismo de *feedback* negativo, controla a liberação de gonadostimulinas pela hipófise durante os 12 primeiros dias do ciclo ovárico, onde um aumento moderado de estrogênio diminui a produção de FSH (Baerwald et al., 2012).

Contudo, entre o 12º e o 14º dias do ciclo ovárico, o aumento contínuo de estrogénio, passa a exercer um controlo de *feedback* positivo sobre a hipófise, resultando num aumento vertiginoso de LH e num ligeiro aumento de FSH. O aumento de LH é necessário para que ocorra ovulação, uma vez que vai estimular a rutura do folículo maduro e a libertação do oócito II. O aumento de LH também estimula a transformação das células foliculares em corpo lúteo. Neste sentido, entre o 15º e o 26º dias do ciclo, haverá um aumento de progesterona e estrogénio, que serão secretadas pelo corpo lúteo. Estas hormonas, por *feedback* negativo, impedem a produção de gonadotrofinas, impedindo o início de um novo ciclo ovárico. Caso não ocorra fecundação, o corpo lúteo degenera, por volta do 26º dia do ciclo, reduzindo de forma significativa as concentrações de estrogénio e progesterona. Este decréscimo provoca a desintegração do endométrio (menstruação) e estimula a libertação de GnRH pelo hipotálamo e de FSH e LH pela hipófise. Estas hormonas induzem a maturação folicular e o início de um novo ciclo ovárico (Baerwald et al., 2012).

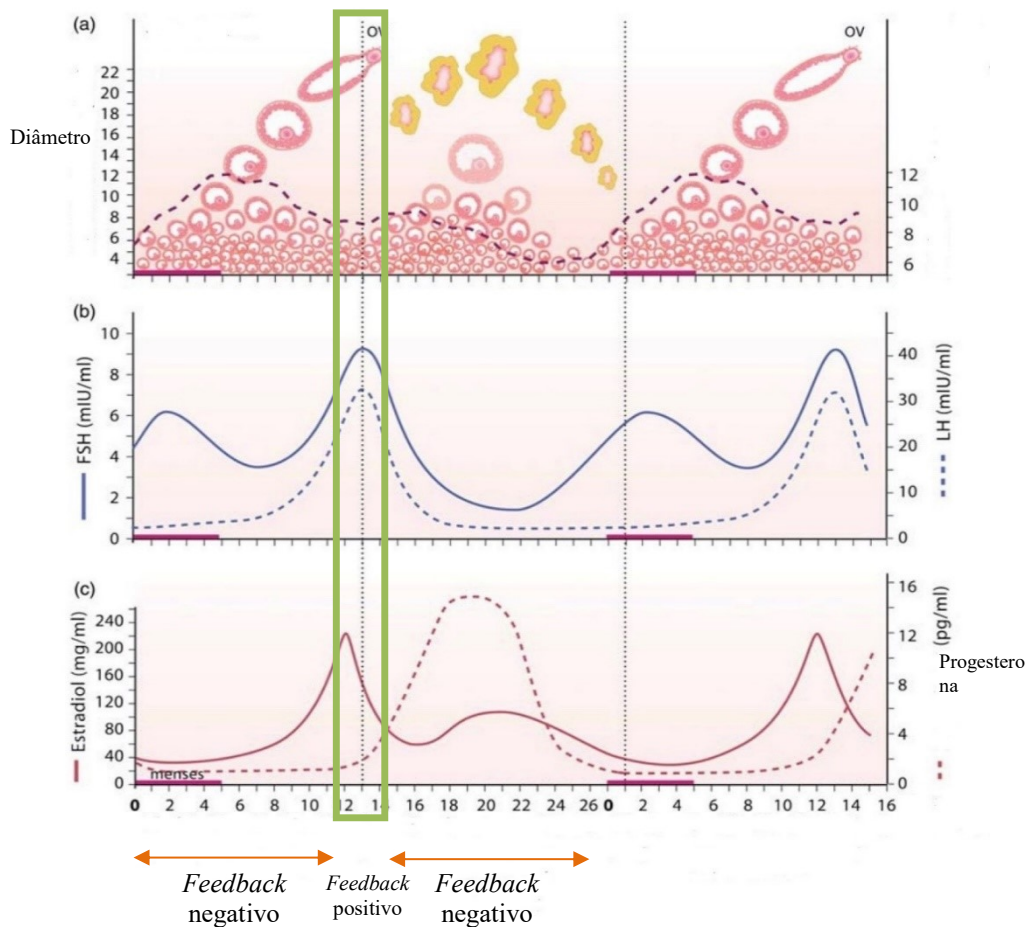


Figura 3 - Variações hormonais e fisiológicas do ciclo ovárico. Adaptado de Baerwald et al. (2012)

Fisiologicamente, na menopausa, devido à atresia dos folículos ováricos, há maior produção de FSH e menor produção de estrogénios (Figura 4). Para compensar as baixas concentrações de estrogénio e progesterona, por feedback negativo, o hipotálamo e a hipófise são estimulados a libertar mais GnRH e gonadostimulinas respetivamente. Todavia não existem folículos ováricos para a produção de estrogénio (Paola et al., 2018).

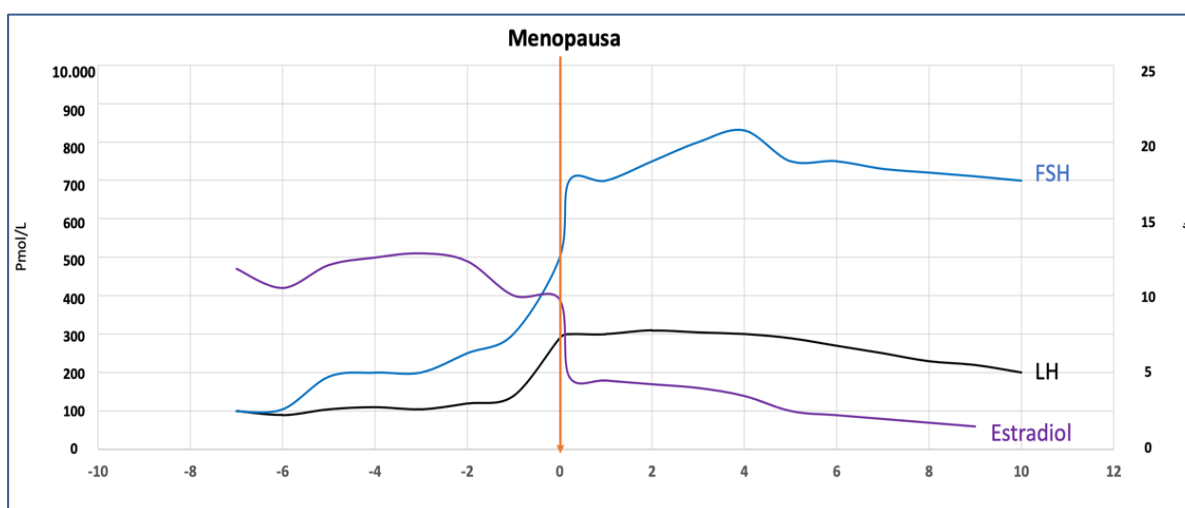


Figura 4 - Principais alterações hormonais na pré-menopausa, menopausa e pós-menopausa. Adaptado de Rannevik et al. (1995).

Os níveis normais de FSH rondam os 4 a 20 mUI/ml e chegam a estar 10 a 15 vezes superiores ao normal na pós-menopausa (Dorneles et al., 2019). Em relação aos níveis de estradiol, os níveis normais são 40 pg/ml, sendo que durante o ciclo menstrual podem variar entre os 250 pg/ml e 100 pg/ml, mas aquando da menopausa, os níveis decrescem para 20 pg/ml (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016). Para um diagnóstico clínico e laboratorial, o FSH e o estrogénio são as principais hormonas analisadas, uma vez que são as que apresentam alterações mais significativas (Dorneles et al., 2019).

É este défice, principalmente em estrogénio, que afeta a estrutura e função de diversos órgãos, tais como o aparelho cardiovascular, a pele, o osso, o sistema nervoso central e o sistema genitourinário, entre outros (Duarte, 2010).

1.3. Sintomas e tratamentos da menopausa

O conjunto de sinais e sintomas que constituem o síndrome do climatério e que acontecem devido ao déficit de estrogénio e à perda progressiva da função ovárica interferem de forma negativa na qualidade de vida da mulher, afetando a sua saúde física e mental aos mais diversos níveis (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016). Contudo, devido à interligação de fatores bio-psico-socio-culturais, as manifestações clínicas, a gravidade e a intensidade dos sintomas variam de mulher para mulher (Duarte, 2010).

O diagnóstico da síndrome do climatério baseia-se nos sintomas referidos pela paciente, que a curto prazo podem incluir a sintomatologia vasomotora, as alterações emocionais e do sono. A médio prazo podem surgir a síndrome genito-urinário e alterações cutâneas. Por fim, a longo prazo destacam-se as complicações osteoarticulares, doenças neuro-cognitivas e complicações cardiovasculares (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016).

A homeostase óssea é conseguida através do equilíbrio entre aposição e reabsorção óssea, sendo o estrogénio um dos principais reguladores deste processo. Esta hormona apresenta um mecanismo fundamentalmente genómico, ligando-se a recetores de estrogénio (RE) nos diferentes sistemas. O estrogénio regula a libertação de fatores estimulantes dos osteoblastos ou fatores inibidores dos osteoclastos, através de RE- α presentes nestas células ósseas (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016). O estrogénio tem um papel muito importante na osteoblastogénese e na apoptose dos osteoclastos (Miyamoto, 2015). Depois da menopausa, os níveis de estrogénio baixam e deixa de haver um equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, com conseqüente aumento da taxa de absorção, sendo esta a principal razão da osteoporose pós-menopausica (Rodrigues & Barros, 2016).

A osteoporose é uma doença crónica, caracterizada por uma baixa densidade óssea e danos da micro-arquitetura do osso trabecular, o que leva a um aumento da fragilidade óssea, e consequentemente a um maior risco de fratura (Porter & Rees, 2002). A resistência óssea está associada ao pico de massa óssea conseguida até à terceira década de vida. Contudo esse pico e, consequentemente a resistência óssea, são influenciados por fatores como o género, a pré-disposição genética, o índice de massa corporal, hábitos alimentares, tabaco, álcool, medicamentos, atividade física e doenças crónicas (Fistarol et al., 2019). Estudos apontam que cerca de 30% das mulheres na pós-menopausa sofrem de osteoporose, sendo os caucasianos e os asiáticos, os povos mais suscetíveis à fratura óssea (Pérez et al., 2013).

Segundo Pérez Rojas e Maroto Fernandez (2018), é possível prevenir, diagnosticar e tratar a osteoporose antes que ocorra a fratura. Existem 2 tipos de osteoporose, tipo I e o tipo II:

- A osteoporose de tipo I, também conhecida por osteoporose pós-menopausica, afeta essencialmente o osso trabecular do punho e das vértebras;
- O tipo II é sobretudo observado em pessoas com mais de 75 anos, afeta tanto o osso trabecular quanto o cortical, e ocorre devido à má-absorção de cálcio. Os principais ossos envolvidos são o fémur e o osso pélvico.

Há fatores de risco que potenciam o aparecimento desta doença crónica, tais como a idade avançada, a predisposição genética, o tipo de estrutura corporal, a raça, os níveis de hormonas sexuais femininas, o baixo consumo de cálcio e vitamina D, o tabaco e a medicação com glucocorticoides (Straka et al., 2015).

O diagnóstico da osteoporose reside em conceitos clínicos, tais como fatores de risco ou história de fraturas pessoais, e conceitos densitométricos, onde é calculada a densidade óssea do paciente. O teste mais comum para cálculo densitométrico é feito através da medição da densidade mineral óssea (DMO) por *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA). O diagnóstico é considerado positivo para a osteoporose quando se verifica um desvio padrão de 2,5 abaixo do nível médio ósseo da população jovem, independentemente da presença ou ausência de fraturas ósseas (Kanis et al., 2008). Para valores entre o 1 e o 2,5 abaixo do nível médio ósseo, considera-se que existe osteopénia (Garcia, 2009).

Os tratamentos conhecidos para quaisquer sintomas associados à menopausa podem ser divididos em 2 tipos: o tratamento hormonal e o tratamento não hormonal. Este último é mais utilizado em mulheres com contraindicações ao tratamento hormonal, história prévia de cancro da mama, com risco cardiovascular e/ou tromboembólico, mulheres com meningioma e ainda por mulheres que, por opção própria, não querem iniciar uma terapia hormonal (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016).

A terapia hormonal na menopausa foi desenvolvida com o intuito de repor os níveis hormonais, atuando tanto no alívio dos sintomas do climatério, como a nível ósseo (Kim et al., 2014). O objetivo é reduzir as manifestações da menopausa, diminuir o risco de doenças associadas e melhorar a qualidade de vida da mulher durante este período (Monsalve et al., 2018). A hormona mais utilizada na terapia de reposição hormonal, essencialmente utilizada para o tratamento dos sintomas vasomotores e osteoarticulares adjacentes à menopausa, é o estrogénio (August et al., 2001).

Como referido, a diminuição dos níveis de estrogénio sugere uma predisposição aumentada à osteoporose. Desta forma é necessária uma prevenção terapêutica para diminuir a sua incidência (Luize et al., 2005). O tratamento hormonal da osteoporose em mulheres com o síndrome do climatério pode ser feito recorrendo a:

- Estrogenioterapia, com eficácia comprovada na redução de fraturas em doentes com osteopénia (Baber et al., 2016);
- Hormonas bioidênticas como a tibolona, que se mostrou eficaz na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais aumentando a DMO (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016);
- SERM (Modificadores Seletivos do Recetor do Estrogénio) como o raloxifeno, com maior eficácia na prevenção de fraturas vertebrais (Ettinger et al., 1999);
- TSEC (*tissue selective estrogen complex*), que diminui a perda de massa óssea na coluna lombar e colo do fémur em mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de osteoporose (Lindsay, 1996).

Na terapia não hormonal da osteoporose no período menopausico, pode considerar-se o:

- Denosumab, que, devido à sua elevada afinidade pelo RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) impede a sua ligação ao RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa-B*), inibindo a formação de osteoclastos (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016);
- Ranelato de estrôncio, que inibe a reabsorção e estimula a formação óssea (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016);
- Teriparatida, com efeito comprovado em mulheres resistentes a outras terapias e com alto risco de fratura óssea (Hodsman et al., 2005);
- Suplementos e dieta rica em cálcio e vitamina D. O cálcio é o mineral mais abundante no tecido ósseo, e a vitamina D (1,25-dihidroxitamina D ou calcitriol) em conjunto com a *parathyroid hormone* (PTH), contribuem para a absorção deste mineral, por isso uma dieta rica em cálcio e uma exposição solar adequada são fundamentais para a manutenção da homeostase óssea (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016);
- Bifosfonatos que têm um papel inibidor da reabsorção óssea, impedindo os osteoclastos de exercerem a sua função (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016).

De todos estes tratamentos, os bifosfonatos e a terapia hormonal são considerados os as principais terapêuticas para prevenir ou tratar os problemas osteoporóticos em mulheres pós-menopáusicas. No entanto, o uso da terapia hormonal é limitado devido às complicações cardiovasculares, risco aumentado de cancro da mama e sangramento vaginal associados a este tipo de tratamento (Khanizadeh et al., 2018). Por este motivo, os bifosfonatos são considerados tratamento de eleição no que toca a doenças ósseo-esqueléticas como a osteoporose, a doença de Paget, o mieloma múltiplo, entre outras (de-Freitas et al., 2016).

Apesar dos bifosfonatos serem quimicamente derivados do pirofosfato inorgânico (Pi), estes apresentam um carbono no centro da molécula, ligado lateralmente a dois grupos fosfato, que lhes conferem uma forte afinidade com a hidroxiapatite presente no osso (Figura 5). Existem ainda dois grupos hidroxilo ligados ao carbono central, cujas funções são contribuir para a alta afinidade da molécula ao tecido ósseo e determinar a capacidade e potências anti-reabsortivas ósseas da molécula de bifosfonatos (Drake et al., 2008).

Existem dois tipos de bifosfonatos, os que não contêm azoto na sua composição (1ª geração), e os que contêm azoto na sua composição (2ª e 3ª gerações), tendo por isso mais afinidade para com a hidroxiapatite (Fernandes et al., 2020).

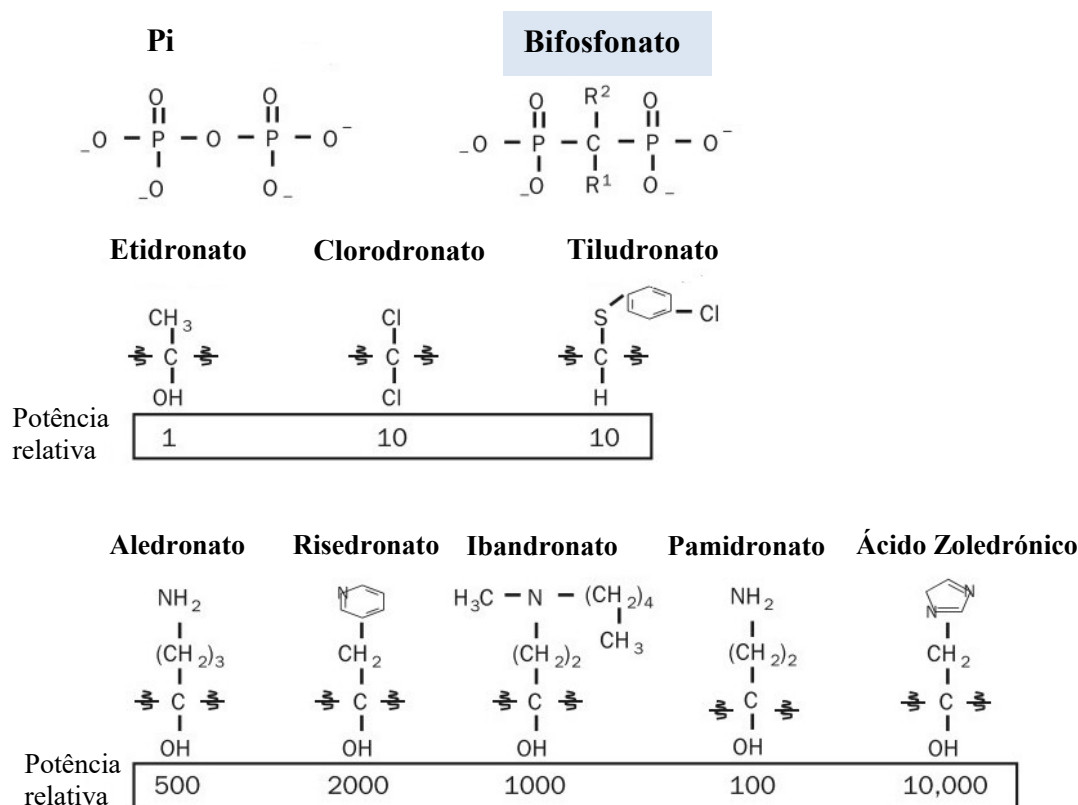


Figura 5 - Estruturas dos bifosfonatos e potências relativas para a inibição dos osteoclastos. Adaptado de Drake et al. (2008).

A primeira geração de bifosfonatos, composta pelo Etidronato, Clorodronato e Tiludronato, funciona como um pró-fármaco, devido à sua estrutura ser idêntica à do pirofosfato, acumulando-se dentro dos osteoclastos, inibindo a sua função e provocando a sua morte. A segunda e a terceira gerações, também conhecidas como azotados e compostas por vários bifosfonatos tais como o Aledronato e o Risedronato, interferem na via biossintética do mevalonato responsável pela síntese do colesterol e de outros esteróides. Os bifosfonatos azotados são capazes de inibir várias enzimas nesta via, sendo o principal alvo a enzima farnesil-pirofosfato sintetase que, por ter um papel crucial nas atividades celulares dos osteoclastos, quando inibida impossibilita também a função osteoclástica (Russell, 2011).

Apesar dos bifosfonatos serem considerados a primeira linha de tratamento para a osteoporose, este grupo farmacológico está comumente associado a diversos efeitos adversos tais como: efeitos gastrointestinais, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundário, nefrotoxicidade, conjuntivite, resposta de fase aguda, dor musculoesquelética, fraturas femurais atípicas, fibrilação auricular e osteonecrose da mandíbula (Maraka & Kennel, 2015). Nesse sentido, e uma vez que este tratamento também não é o mais satisfatório devido aos efeitos adversos, os suplementos de vitamina D são considerados o tratamento promissor (isolado ou em conjunto com outra terapêutica) (Yang et al., 2018).

A vitamina D é de extrema importância para o mecanismo ósseo, pois em conjunto com a hormona paratiroideia, irá contribuir para absorção de cálcio ao nível intestinal (Heckman et al., 2002). Acredita-se que níveis inadequados de vitamina D contribuam para níveis elevados da hormona paratiroideia, o que conduz a uma remodelação óssea excessiva e, por fim, ao enfraquecimento ósseo (Gaugris et al., 2005). Além dos efeitos ósseos, a vitamina D também desempenha um papel importante na fisiopatologia das doenças cardiovasculares, por ter efeitos anti-inflamatórios, anti-stress oxidativo e efeitos reguladores no sistema renina-angiotensina, ao contrário dos bifosfonatos que apresentam potenciais efeitos cardiovasculares adversos (Yang et al., 2018).

O déficit em vitamina D é um problema de saúde a nível mundial, com prevalência nas mulheres em período menopáusicos (Dorneles et al., 2019). Uma vez que a menopausa agrava o déficit desta vitamina, é aconselhada a toma de suplementos vitamínicos a mulheres no período menopáusicos, pois manter um nível vitamínico adequado é crucial para reduzir o risco de fraturas (Morais et al., 2020).

A intensidade dos sintomas é a peça chave para a escolha do tipo e da dosagem do fármaco (Dotlic et al., 2019). Contudo, antes de se iniciar qualquer tratamento, deve-se avaliar sempre os riscos e as contraindicações de forma a garantir uma escolha acertada para cada caso (Monsalve et al., 2018) Infelizmente nenhuma terapêutica é capaz de reverter a osteoporose já estabelecida, na sua totalidade, sendo o principal objetivo a prevenção de futuras fraturas (Carbone et al., 2015).

2. Osteointegração

2.1. Anatomia periodontal *versus* Anatomia periimplantar

O grande objetivo da Medicina Dentária moderna é devolver ao paciente a função oral e a estética de forma real e previsível. Apesar da grande maioria das reabilitações orais serem feitas com recurso a próteses parciais ou totais removíveis, estas podem não ser satisfatórias no que toca ao restabelecimento da função, comodidade e estética. O uso de implantes permite ao paciente recuperar a função na totalidade, estimular o osso e manter as dimensões faciais de forma similar aos dentes naturais sendo por isso cada vez mais utilizada na prática da medicina dentária (Misch, 2007).

Apesar dos implantes serem considerados dispositivos protéticos capazes de mimetizar tanto a raiz quanto a coroa dos dentes naturais, é preciso reconhecer que existem diferenças fundamentais no que toca aos tecidos circundantes de ambos os elementos (Misch, 2015). A Figura 6 representa a comparação, a nível anatómico, de ambos os tecidos.

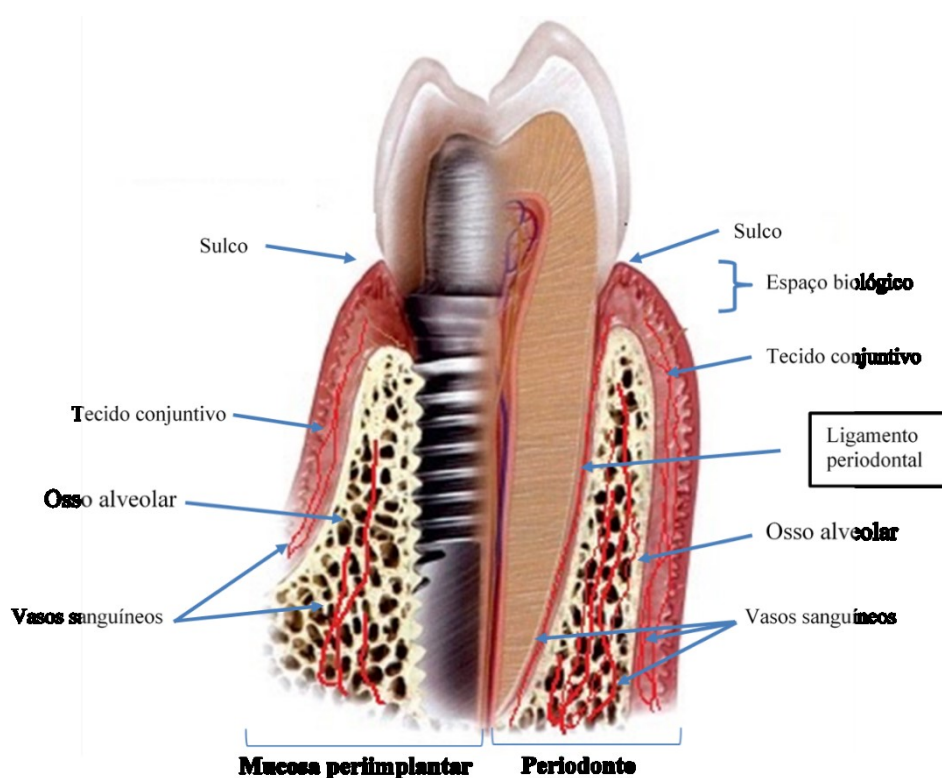


Figura 6 - Comparação anatômica dos tecidos periimplantares e periodontais. Adaptado de Misch (2015)

O tecido mole em redor dos implantes dentários é designado mucosa periimplantar. Esta é revestida por epitélio oral queratinizado, que, em direção à interface com o implante, se continuará como epitélio sucular e epitélio juncional (não queratinizado), tal como acontece no tecido periodontal (Misch, 2015). A principal diferença a nível anatómico, entre os dois tecidos gengivais, reside na existência de ligamento periodontal e de cimento radicular apenas presente no tecido periodontal. Enquanto no tecido periodontal, o dente está ligado ao osso alveolar através do ligamento periodontal e de fibras de colagénio, a inserção do implante ao osso depende da retenção mecânica (estabilidade primária) e do processo de osteointegração (estabilidade secundária) que promoverá uma fixação permanente do implante ao osso (Coli et al., 2017). O ligamento periodontal é responsável pela fixação dos dentes ao tecido ósseo, pelo movimento dentário fisiológico e pelas sensibilidades proprioceptiva e tátil (Lindhe & Lang, 2015).

Segundo Lindhe e Lang (2015), as restantes diferenças entre ambas as mucosas incluem a organização, os constituintes do tecido conjuntivo, a vascularização e a inervação.

De um modo geral, os tecidos periimplantares apresentam menos fibroblastos e menos fibras de colagénio. Em relação à inervação e vascularização, a mucosa periimplantar possui menos vasos sanguíneos quando comparada à vascularização existente no periodonto uma vez que, como não possui ligamento periodontal, não possui o plexo vascular associado a este ligamento. Em relação à inervação existente na mucosa periimplantar, esta é quase inexistente quando comparada à inervação do periodonto. Julga-se que a sensibilidade proprioceptiva possa vir dos dentes naturais circundantes, da mucosa, dos músculos envolvidos e da articulação temporo-mandibular (ATM) (Lindhe & Lang, 2015).

O facto dos tecidos periimplantares apresentarem um menor número de fibroblastos, uma menor vascularização e uma menor organização das fibras de colagénio, tornam este tecido mais suscetível e menos capaz de responder eficazmente aos processos inflamatórios provocados pelo acúmulo de placa bacteriana (Coli et al., 2017).

2.2. Turnover ósseo

Frost definiu pela primeira vez o ciclo de remodelação óssea como sendo um processo altamente regulado, contínuo e estereotipado, caracterizado pela reabsorção osteoclástica seguida da formação osteoblástica. Este ciclo é um processo essencial e fisiológico, cuja finalidade é substituir o osso velho por osso novo, preservando a integridade óssea e a homeostase mineral, prevenindo o acúmulo de osso hiper-mineralizado e quebradiço e reparando danos no esqueleto (Kenkre & Bassett, 2018).

De entre as diversas células ósseas, há que destacar os osteoblastos e osteoclastos, responsáveis pela formação e reabsorção óssea, respetivamente. O ciclo de remodelação óssea ocorre dentro da unidade multicelular básica e compreende 5 processos simultâneos e coordenados: ativação, reabsorção, reversão, formação e terminação (Figura 7). Este ciclo possuiu diversas vias de sinalização tais como o RANK, RANKL e OPG (*osteoprotegerin*). Para regular este ciclo, existem os reguladores parácrinos e os endócrinos como a vitamina D, PTH, calcitonina, hormona do crescimento, glucocorticóides, hormona da tiroide e as hormonas sexuais (Kenkre & Bassett, 2018).

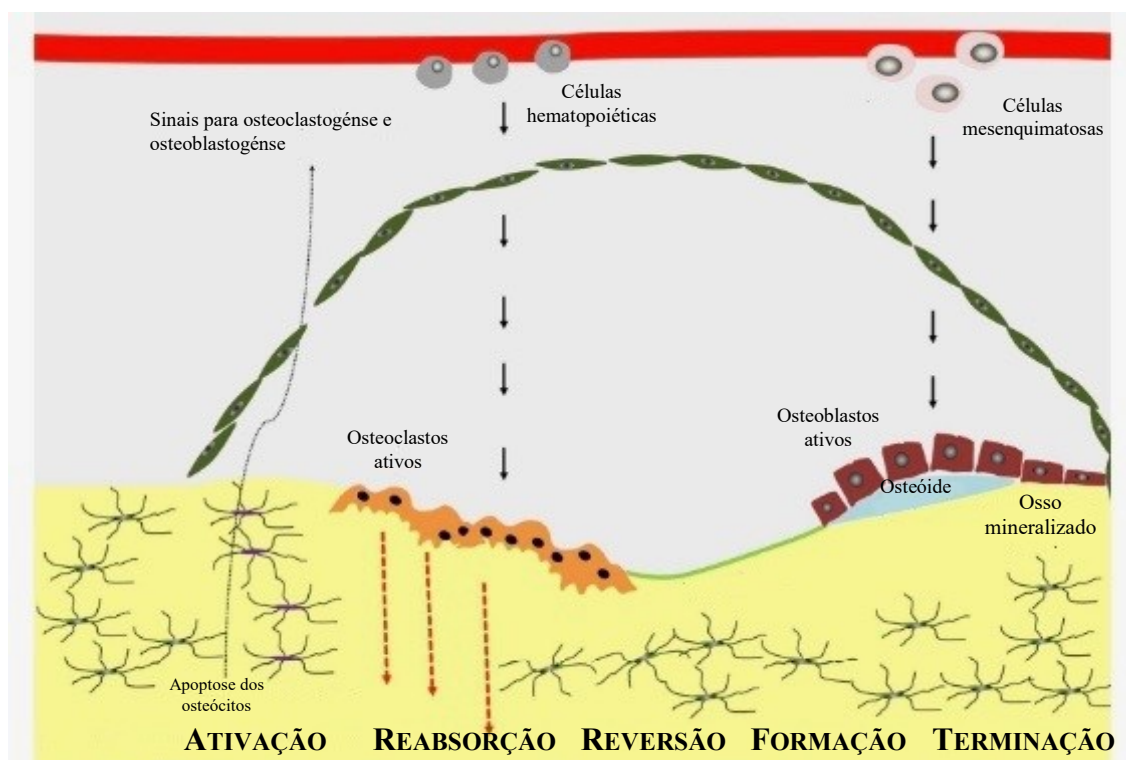


Figura 7 - Diferentes fases da remodelação óssea. Adaptado de Kenkre e Bassett (2018)

As quantidades de osso reabsorvido devem ser iguais às de osso formado, de forma a atingir a homeostase óssea. A interrupção do ciclo ou qualquer desequilíbrio que altere a homeostase óssea pode levar a doenças metabólicas como a osteoporose ou a doença de Paget, por exemplo (Eastell & Szulc, 2017).

Entre outros fatores que podem pôr em causa a homeostase óssea, salientam-se as alterações hormonais, as oscilações de peso corporal, o sedentarismo, o exercício físico violento, os défices nutricionais, as doenças variadas e alguns fármacos, conforme indicado na Tabela 1 (Eastell & Szulc, 2017).

Tabela 1 - Fatores que estimulam ou diminuem a produção das células ósseas. Adaptado de Lucas et al. (2014).

Fatores relacionados com o paciente		Fatores relacionados com o implante	Fatores iatrogénicos
Locais	Sistémicos		
<ul style="list-style-type: none"> • Higiene Oral • Quantidade, qualidade e densidade óssea 	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia da cabeça e pescoço • Idade • Doença periodontal ativa • Hábitos tabágicos • Alguns fármacos • Diabetes <i>mellitus</i> • Osteoporose • Artrite reumatóide 	<ul style="list-style-type: none"> • Forma • Tamanho • Material • Biocompatibilidade • Tratamento de superfície 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobreaquecimento • Técnica cirúrgica utilizada • Velocidade da perfuração

2.3. Definição de osteointegração

Os implantes dentários são materiais aloplásticos inertes, colocados nos maxilares para suprir a perda dentária ou auxiliar na substituição de estruturas orofaciais perdidas, como resultado de um trauma, neoplasias ou defeitos congénitos (Pye et al., 2009).

Apesar dos inúmeros biomateriais utilizados, o titânio é o mais comum pois confere alta resistência à tração, excelente biocompatibilidade e a formação de uma camada de óxido de titânio que o torna mais resistente à corrosão e oxidação. As características destes biomateriais podem ser alteradas com a finalidade de melhorar a osteointegração e/ou encurtar o tempo necessário para a fixação do implante ao osso (Lee & Bance, 2019).

Na década de 60, Per-Ingvar Brånemark, descreveu o conceito de osteointegração quando observou que um pedaço de titânio incorporado num osso de coelho estava fortemente ancorado e impossível de remover sem fraturar o osso. Apesar das inúmeras definições, osteointegração é atualmente definida como uma reação a um corpo estranho, onde o osso formado, na interface do implante, resulta de uma reação de defesa do organismo (Albrektsson & Wennerberg, 2019). Um implante é considerado osteointegrado, quando não se observa movimento progressivo entre o implante e o osso (Guglielmotti et al., 2019).

2.4. Fases da osteointegração

Segundo Lee e Bance (2019), pode dividir-se o processo de osteointegração em três etapas: a resposta inicial do tecido ao implante, a osteogénese peri-implantar e a remodelação óssea peri-implantar (Figura 8). Sendo a osteointegração um processo onde se estabelece uma conexão direta entre o tecido ósseo e a superfície do implante, esta começa com a inserção do implante no local do preparo, onde irá obter estabilização primária mecânica.

Na superfície do implante, irá formar-se de forma espontânea uma densa e resistente camada de óxido assim que o titânio entrar em contacto com o ar ou com os fluidos fisiológicos. Esta camada é responsável pela proteção do titânio contra a corrosão e oxidação e, contribuirá ainda para a deposição futura de tecido ósseo na interface osso-implante (Silva et al., 2016).

O trauma e a lesão provenientes do estímulo mecânico, provocam rotura dos vasos sanguíneos, sendo o sangue o primeiro elemento biológico a contactar com a superfície do implante. As células sanguíneas como eritrócitos, neutrófilos e monócitos/macrófagos, formam uma rede de fibrina que contribuirá para a migração, proliferação e diferenciação de leucócitos e células mesenquimais. O contacto das células sanguíneas com a superfície do implante, induz a formação de um coágulo (Mavrogenis et al., 2009). O impacto da lesão provocada no osso desencadeia também uma resposta inflamatória caracterizada pela libertação de fatores de crescimento e citocinas, que formam uma matriz extracelular em torno do implante (Lee & Bance, 2019). Os odontoblastos e as células mesenquimais que aderem à superfície do implante desde o primeiro dia após a cirurgia depositam proteínas relacionadas com a formação óssea e criam uma matriz extracelular não colagénica que tem como função regular a adesão celular e a ligação de minerais. Todo este processo demora cerca de 1 a 3 dias após a colocação do implante (Mavrogenis et al., 2009).

Decorridos os 3 primeiros dias, dá-se início à segunda etapa deste processo, a osteogénese, que se caracteriza pela diferenciação de células mesenquimais em odontoblastos (Mavrogenis et al., 2009). Esta pode ser à distância ou de contacto. Na osteogénese à distância, os osteoblastos migram na direção da superfície da cavidade do implante, onde o novo osso cresce de forma aposicional. Na osteogénese de contacto, as células osteogénicas migram diretamente para a superfície do implante onde vão gerar novo osso (Smeets et al., 2016). O tecido ósseo trabecular preenche a lacuna inicial na interface osso-implante e garante a ancoragem do tecido que corresponde à fixação biológica do implante ao osso. Esta fixação biológica difere da fixação mecânica inicial uma vez que envolve processos biológicos (Mavrogenis et al., 2009). O osso trabecular muitas vezes considerado um osso de baixa qualidade, é na verdade um tecido biologicamente superior, uma vez que apresenta uma taxa de cicatrização elevada em relação ao osso cortical por apresentar uma maior vascularização (Elias et al., 2012).

A terceira e última fase deste processo é a remodelação óssea. O tecido ósseo recém-formado é progressivamente substituído por osso lamelar altamente mineralizado. Os osteoclastos ligam-se à matriz de colagénio, formando uma zona de selamento, depositando o osso diretamente na superfície do implante. Este novo osso lamelar, vai permitir a adaptação de uma carga superior, com fibras ósseas depositadas de forma paralela, o que proporcionará uma maior fixação. Este processo pode demorar até cerca de um ano ou mais a estar concluído (Lee & Bance, 2019).

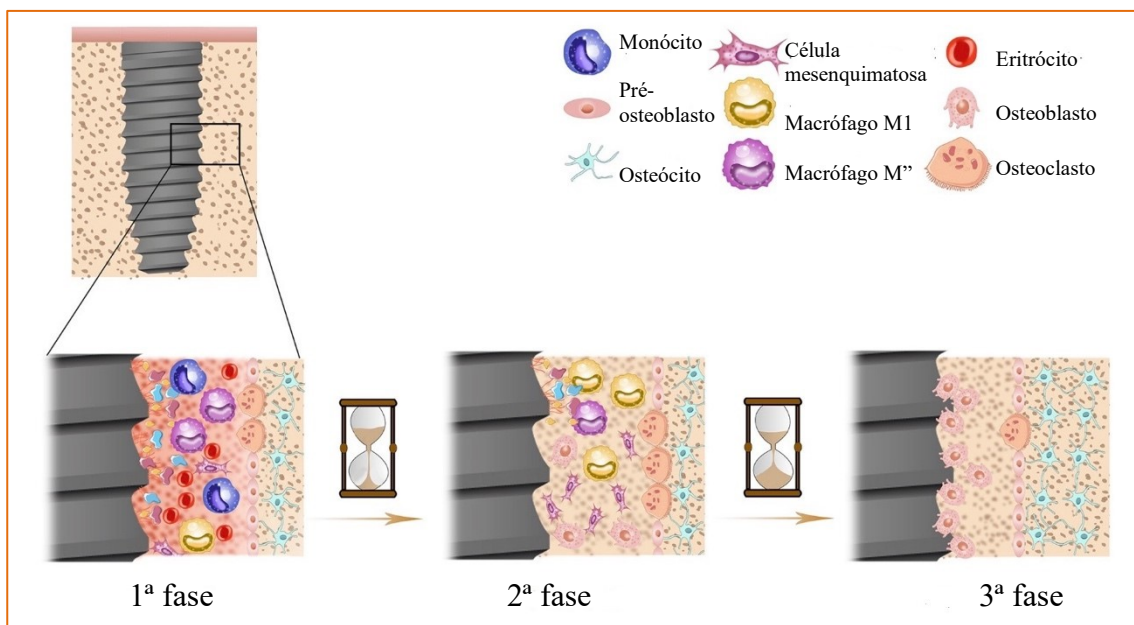


Figura 8 - Processo de osteointegração. Adaptado de Zhou et al. (2020)

2.5. Fatores influenciadores

Apesar da taxa de sucesso da reabilitação com implantes ser cada vez maior, existem inúmeros fatores que podem pôr em causa o êxito da osteointegração, conforme indicado na Tabela 2 (Lucas et al., 2014). Fatores sistémicos relacionados com o paciente, como a diabetes *mellitus*, a osteoporose e a medicação com bifosfonatos são um desafio para a implantologia até aos dias de hoje e carecem de modificações na superfície do implante, que contribuam e acelerem o processo de osteointegração (Smeets et al., 2016).

Tabela 2 - Fatores influenciadores do processo de osteointegração. Adaptado de Queiroz (1998).

Substâncias que estimulam os osteoclastos	Substâncias que inibem os osteoclastos
1-25-Dehidrocoleciferol	Estrogénios
Corticoesteróides	Calcitonina
Interleucinas 1 e 2	Bifosfonatos
Prostaglandina E2	Cálcio
Fator ativador dos osteoclastos	Vitamina D
Substâncias/fatores que estimulam os osteoblastos	Substâncias/fatores que inibem os osteoblastos
Exercício físico	Imobilização
Sais de flúor	1-25dehidrocoleciferol
Esteróides anabolizantes	Corticoesteróides
Hormona do Crescimento	Bifosfonatos
Interleucina 2	Prostaglandina E2

A estabilidade primária do implante depende diretamente da forma, tratamento de superfície e da quantidade de roscas presentes no implante. No entanto não existe consenso em relação à forma e superfície dos implantes que contribuam para uma melhor osteointegração. Sabe-se apenas que o implante deve ter o máximo contacto com o osso, de forma a aumentar a interação celular com a superfície do material e distribuir, de forma eficaz, o stress provocado pelas forças mastigatórias (Silva et al., 2016).

Os fatores relacionados com o implante são relevantes no processo de osteointegração, uma vez que influenciam a interação iónica, a absorção de proteínas e a atividade celular na superfície (Chrcanovic et al., 2017). Estas características podem ser modificadas de forma a melhorar o processo de osteointegração garantindo uma ancoragem duradoura sem perda óssea substancial (Lee & Bance, 2019).

Silva et al. (2016) afirmam que apesar dos tratamentos de superfície contribuírem para o sucesso do processo de osteointegração, este ocorre independentemente da superfície ser tratada ou não. A superfície dos implantes pode ser alterada pelo método de adição, quando é adicionado outro material à superfície, ou por subtração quando se remove parte da camada superficial, por mecanismos físicos e/ou químicos, como o jateamento ou condicionamento ácido (Silva et al., 2016). Estas modificações da superfície do implante também contribuem para o aumento da área de superfície, o que influencia o crescimento, o metabolismo e a migração, bem como a produção de citocinas e fatores de crescimento, e têm especial importância quando o doente apresenta fatores sistêmicos associados que possam pôr em risco o sucesso do implante (Smeets et al., 2016).

Segundo Fadanelli et al. (2005), uma das principais causas da falha da reabilitação oral com implantes deve-se à presença de placa bacteriana e por isso, a pacientes com índice de placa elevado, está desaconselhada a colocação de implantes dentários.

A placa bacteriana é o fator etiológico mais frequentemente associado ao aparecimento de doenças periimplantares, como a periimplantite e a mucosite (Renvert & Quirynen, 2015). As doenças periimplantares são definidas como alterações patológicas inflamatórias que ocorrem nos tecidos duros e moles, ao redor de implantes osteointegrados (Hanif et al., 2017). A periimplantite é uma inflamação de caráter destrutivo e irreversível que, à semelhança da periodontite, envolve tanto a perda de tecidos moles, quanto de tecidos duros periimplantares e, pode levar, em última instância, à perda do implante. Por outro lado, a mucosite envolve apenas a perda de tecido mole periimplantar e é uma inflamação de carácter reversível. As patologias periimplantares constituem a complicação mais relevante e ameaçadora para o sucesso da reabilitação (Lindhe & Lang, 2015). Renvert e Quirynen (2015), sugerem que pacientes com história prévia de periodontite, apresentam maior probabilidade de desenvolver doenças periimplantares. Contudo, o tratamento bem sucedido da periodontite antes da colocação dos implantes, reduz o risco futuro de periimplantite.

Outro pré-requisito para uma osteointegração bem sucedida é quantidade suficiente de volume ósseo e uma qualidade de osso igualmente satisfatória no local do implante (Busenlechner et al., 2014). Sendo a osteoporose uma doença crônica caracterizada pela baixa densidade óssea e elevado risco de fratura, acredita-se que a baixa espessura do osso cortical e o aumento do espaço trabecular contribuam para uma maior falha do implante (Aghaloo et al., 2019). A osteoporose está associada a uma osteointegração mais lenta e a uma maior taxa de insucesso na área da implantologia. Esta doença afeta a proliferação das células mesenquimais, a síntese de proteínas, a vascularização, o número e a atividade dos osteoblastos e osteoclastos que se tornam reduzidas e aumentadas respectivamente (Lee & Bance, 2019).

Como referido anteriormente, a terapia mais utilizada para o tratamento da osteoporose inclui o uso de bifosfonatos e denosumab. Ambos os medicamentos inibem a diferenciação e a atividade dos osteoclastos, normalizando a taxa de reabsorção e remodelação óssea (Aghaloo et al., 2019). Caso o osso circundante apresente elevadas concentrações de bifosfonatos, a remodelação do mesmo estará comprometida e apresentará risco de necrose do osso que circunda o implante. Esta necrose advém da inatividade osteoclástica promovida pelo uso de bifosfonatos (Fernandes et al., 2020).

Em 2007, a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, formulou diretrizes para pacientes em tratamento com bifosfonatos orais, onde apela à cautela, antes e após a cirurgia, por durante 3 anos após a interrupção do tratamento com bifosfonatos. Pacientes com osteoporose tratados com bifosfonatos devem ser informados do possível risco de perda do implante e da possibilidade de vir a sofrer de osteonecrose, devendo por isso ser elaborado um consentimento informado antes da realização da cirurgia por forma a salvaguardar o trabalho do médico dentista (Diz et al., 2013).

3. Menopausa e Osteointegração

Na última década, os implantes dentários têm-se tornado uma primeira opção no tratamento de pacientes edêntulos. Embora as taxas de sobrevivência dos implantes dentários rondem os 90%, existem fatores locais e sistêmicos que podem influenciar esta percentagem, sendo a quantidade e a qualidade do osso o fator mais preponderante (Hua et al., 2014).

A deficiência em estrogénio típica da menopausa, resulta da cessação permanente da função ovárica (Porter & Rees, 2002). Este défice hormonal provoca inúmeros sinais e sintomas, entre os quais problemas osteoarticulares (a longo prazo) (Paes & Costa, 2015). Aquando da menopausa, com os níveis de estrogénios significativamente mais baixos, surge um desequilíbrio do metabolismo ósseo, onde serão produzidos mais osteoclastos do que osteoblastos, resultando numa taxa de reabsorção e fragilidade ósseas maiores (Cuenin et al., 1997). É por esta razão que as mulheres pós-menopausicas estão mais sujeitas a osteoporose e periodontite grave (Cuenin et al., 1997).

Sendo a osteoporose uma doença metabólica esquelética, onde os ossos se vão tornando menos resistentes, mais moles e frágeis, é possível considerar que esta doença, quando presente, terá efeito nos ossos maxilares, e que poderá interferir no sucesso do implante (Munakata et al., 2011). A diminuição da quantidade e qualidade óssea, característica principal desta doença, é manifestada por uma menor área de contacto entre o osso e o implante, bem como por uma menor resistência ao torque (Luize et al., 2005).

A osteointegração compreende uma cascata de mecanismos fisiológicos complexos, semelhantes à cicatrização de fraturas (Smeets et al., 2016), sendo por isso também expectável, algum efeito sobre a cicatrização dos implantes (Roberts et al., 1992). Contudo, Beikler e Flemmig (2003) observaram que as fraturas osteoporóticas cicatrizam rapidamente, o que indica que o processo de reparação contínua é satisfatório e que a remodelação óssea, aquando da colocação dos implantes, não está comprometida.

No entanto, os mecanismos pelos quais a osteoporose leva à falha de implantes não são ainda totalmente conhecidos (Hua et al., 2014). Apesar de não terem sido descobertas evidências diretas de que a osteointegração dos implantes dentários é influenciada pela osteoporose (Aghaloo et al., 2019), é recomendado avaliar a quantidade de osso maxilar antes da cirurgia, recorrendo a tomografias e outros meios auxiliares de diagnóstico e, se necessário, modificar o plano de tratamento inicialmente proposto (Diz et al., 2013).

Embora a osteoporose não tenha efeitos diretos no mecanismo de osteointegração, os medicamentos utilizados no tratamento desta doença podem aumentar o risco de osteonecrose dos maxilares, comprometendo o sucesso a longo prazo dos implantes (Diz et al., 2013).

Os bifosfonatos orais, mais comumente utilizados no tratamento da osteoporose, apresentam baixo risco de complicações, mas o seu uso a longo prazo ou a sua toma por via endovenosa, está associada a maiores complicações (Lucas et al., 2014). A osteonecrose da mandíbula tem sido descrita como o principal efeito adverso associado ao uso prolongado de bifosfonatos (Khosla et al., 2007). A ação dos bifosfonatos é fortalecer a matriz óssea e torná-la mais resistente a fraturas. Porém, a formação excessiva de osso cortical faz com que a nutrição vinda do osso medular diminua, passando o perióstio a ser a única fonte de nutrição. Com pouca ou nenhuma fonte de nutrição, o osso osteoporótico pós cirurgia tende a necrosar (Fernandes et al., 2020). Neste sentido sugere-se fazer pausas no tratamento – *drug holidays* - (Black & Rosen, 2016).

Contudo, existem estudos que demonstram ser seguro realizar uma cirurgia de implantes dentários em pacientes que tomam bifosfonatos há menos de 5 anos. Da mesma forma, outros autores concluíram que os implantes dentários são capazes de se osteointegrar de maneira correta e permanecer funcionalmente estáveis em pacientes tratados com bifosfonatos (Diz et al., 2013).

Posto isto, tal como indicado na Tabela 9 e, apesar das taxas de sucesso dos implantes osteointegrados em pacientes que tomam bifosfonatos, ser semelhante à dos pacientes saudáveis (Fernandes et al., 2020), é expectável que o médico dentista faça uma correta e detalhada análise da história clínica do paciente, tendo em conta a duração e a via de administração do medicamento, e que o informe dos riscos e complicações do procedimento cirúrgico e pós-cirúrgico, que poderão estar associados à toma de bifosfonatos (de-Freitas et al., 2016).

Tabela 3 - Relação entre o uso de bifosfonatos e a taxa de sucesso dos implantes osteointegrados. Adaptado de Fernandes et al. (2020).

Autor/ano	Número de pacientes	Sexo	Idade	Medicação	Número de Implantes/região	Tempo de aguardo	Sucesso
MANFREDI et al. (2011) ³	25	F	70.4 anos	Alendronato Clorodrato Ibandronato Neridronato	Mandíbula e maxila	3 meses	72,72%
ZAHID et al. (2011) ⁸	300	F M	56 anos	Ibandronato de sódio Alendronato	66 Mandíbula	zero	97.10%
YIP et al. (2012) ⁴	337	F	40 anos	Alendronato Risedronato; Ibandronato Etidronato	118 Mandíbula	Durante o uso da medicação	66.17%
KWON et al. (2012) ¹¹	17 F 2 M	F M	42-81 anos	Alendronato Zolendronato Ibandronato Risedronato Pamidronato	Mandíbula e maxila	Zero	47.37%
OLIVEIRA et al. (2014) ¹²	45	F	61.6 ± 5.97 anos	Alendronato de sódio	Mandíbula	Colocou o implante durante o uso da medicação	100%
SIEBERT et al. (2015) ¹³	24	F	54 anos	Ácido zoledrónico	120 Mandíbula	Usou bisfosfonatos por 2 a 3 anos antes da implantação	100%
FAMINI et al. (2015) ¹⁴	30	F M	50-80 anos	Fosamax Fortical Forteo	31 Maxila Mandíbula	Durante o uso da medicação	100%
JEFFCOAT (2006) ¹⁵	50	F M	30 a 79 anos	Alendronato Risendronato	210	Durante o uso da medicação	Maior que 99%
MOZZATTI et al. (2015) ¹⁶	235	F					98.7%

Para além dos efeitos a nível ósseo, o défice de estrogénio, característico da menopausa, poderá igualmente apresentar repercussões ao nível da mucosa oral, uma vez que esta hormona também interfere nos tecidos periodontais e na resposta imuno-inflamatória por parte do hospedeiro (Castro Alves et al., 2013). Para além das doenças periodontais, a xerostomia, a hipossalialia e o síndrome da boca ardente tornam a mulher mais suscetível ao aparecimento de periimplantite, caso a doença periodontal e os restantes sinais e sintomas orais, não sejam previamente tratados e/ou controlados (August et al., 2001).

Apesar da menopausa não ser uma contraindicação ao tratamento com implantes dentários, o seu contributo com fatores locais e sistémicos e respetivos tratamentos, poderão pôr em causa o processo de osteointegração e a longevidade do implante, uma vez que a menopausa afeta a qualidade e a quantidade de osso mandibular, fator primordial para o sucesso da osteointegração (Munakata et al., 2011).

III. CONCLUSÃO

O estrogênio é um importante regulador da homeostase óssea. Depois da menopausa, com os níveis de estrogênio consideravelmente mais baixos, deixa de haver um equilíbrio e a taxa de absorção óssea torna-se superior à taxa de formação. Este desequilíbrio da homeostase com as taxas de reabsorção mais elevadas, é a principal causa da osteoporose pós-menopausica (tipo I).

Apesar da colocação de implantes ser cada vez mais utilizada e a taxa de sucesso ser cada vez maior, existem fatores que podem pôr em causa o êxito dos implantes. Esta revisão bibliográfica analisou a literatura científica para avaliar a influência da menopausa na osteointegração como fator influenciador do sucesso dos implantes dentários.

De acordo com a revisão bibliográfica efetuada, apesar do sucesso do processo de osteointegração a longo prazo poder estar comprometido, a menopausa não constitui, por si só, um fator de risco para a colocação de implantes, desde que a quantidade e a qualidade de osso na região recetora seja suficiente e que estejam assegurados todos os cuidados inerentes a todo o processo cirúrgico e pós-cirúrgico. Todavia, os dados apontam que o processo de osteointegração poderá estar dificultado em pacientes menopausicas devido a diversos fatores associados à menopausa:

- i. Maior prevalência de doenças periodontais, que quando não tratadas ou controladas, podem desencadear doenças periimplantares;
- ii. Baixa qualidade e quantidade de tecido ósseo na menopausa, provocadas pelo desequilíbrio da homeostase;
- iii. Maior prevalência de osteoporose potenciada pelo hipoestrogenismo que desencadeia maior risco de fratura e fragilidade óssea;
- iv. O tratamento da osteoporose com bifosfonatos aumenta o risco de necrose do tecido ósseo.

É de realçar a importância de uma cautelosa história clínica e a relevância de alertar as pacientes para os possíveis riscos e complicações associadas à sua condição fisiológica e possíveis tratamentos.

Face à relevância deste tema, e por existirem mulheres em idade menopáusicas a recorrer ao tratamento reabilitador com implantes, torna-se indispensável mais estudos clínicos em humanos para esclarecer todas as possíveis interligações entre a menopausa e a osteointegração, uma vez que existem ainda na literatura muitos estudos contraditórios.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Aghaloo, T., Pi-Anfruns, J., Moshaverinia, A., Sim, D., Grogan, T., & Hadaya, D. (2019). The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *34*, s35–s49. <https://doi.org/10.11607/jomi.19suppl.g3>
- Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2019). On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *21*(S1), 4–7. <https://doi.org/10.1111/cid.12742>
- August, M., Chung, K., Chang, Y., & Glowacki, J. (2001). Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *59*(11), 1285–1289. <https://doi.org/10.1053/joms.2001.27515>
- Baber, R. J., Panay, N., & Fenton, A. (2016). 2016 IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, *19*(2), 109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
- Baerwald, A. R., Adams, G. P., & Pierson, R. A. (2012). Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: A review. *Human Reproduction Update*, *18*(1), 73–91. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr039>
- Beikler, T., & Flemmig, T. F. (2003). Implants in the medically compromised patient. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, *14*(4), 305–316. <https://doi.org/10.1177/154411130301400407>
- Black, D. M., & Rosen, C. J. (2016). Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, *374*(3), 254–262. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724>
- Blümel, J. E., Lavín, P., Vallejo, M. S., & Sarrá, S. (2014). Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? *Climacteric*, *17*(3), 235–241. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.838948>
- Busenlechner, D., Fürhauser, R., Haas, R., Watzek, G., Mailath, G., & Pommer, B. (2014). Long-term implant success at the academy for oral implantology: 8-year follow-up and risk factor analysis. *Journal of Periodontal and Implant Science*,

44(3), 102–108. <https://doi.org/10.5051/jpis.2014.44.3.102>

- Carbone, L. D., Hovey, K. M., Andrews, C. A., Thomas, F., Sorensen, M. D., Crandall, C. J., Watts, N. B., Bethel, M., & Johnson, K. C. (2015). Urinary Tract Stones and Osteoporosis: Findings from the Women’s Health Initiative. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(11), 2096–2102. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2553>
- Castro Alves, R., Antunes Félix, S., & Rodriguez Archilla, A. (2013). Is menopause associated with an increased risk of tooth loss in patients with periodontitis? *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, 54(4), 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2013.09.005>
- Chrcanovic, B., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2017). Bone Quality and Quantity and Dental Implant Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *The International Journal of Prosthodontics*, 30(3), 219–237. <https://doi.org/10.11607/ijp.5142>
- Coli, P., Christiaens, V., Sennerby, L., & Bruyn, H. De. (2017). Reliability of periodontal diagnostic tools for monitoring peri-implant health and disease. *Periodontology 2000*, 73(1), 203–217. <https://doi.org/10.1111/prd.12162>
- Cuenin, M. F., Billman, M. A., Kudryk, V. L., & Hanson, B. S. (1997). Estrogenic hormones and dental implant therapy: The effects of estrogen and progesterone levels on osseointegration of dental implants. *Military Medicine*, 162(9), 582–585. <https://doi.org/10.1093/milmed/162.9.582>
- De-Freitas, N. R., Lima, L. B., De-Moura, M. B., Veloso-Guedes, C. do C. F., Simamoto-Júnior, P. C., & De-Magalhães, D. (2016). Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 21(5), e644–e651. <https://doi.org/10.4317/medoral.20920>
- Diz, P., Scully, C., & Sanz, M. (2013). Dental implants in the medically compromised patient. *Journal of Dentistry*, 41(3), 195–206. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2012.12.008>
- Dorneles, A., Fontana, J., & Zimmermann, C. (2019). Padrão hormonal feminino na menopausa: parâmetros laboratoriais e consequências inestéticas. *Revista Saúde Integrada*, 24, 15.

- Dotlic, J., Nicevic, S., Kurtagic, I., Radovanovic, S., Rancic, B., Markovic, N., Milosevic, B., & Gazibara, T. (2019). Hormonal therapy in menopausal transition: implications for improvement of health-related quality of life. *Gynecological Endocrinology*, 0(0), 1–6. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1676409>
- Drake, M. T., Clarke, B. L., & Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(9), 1032–1045. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
- Duarte, A. M. B. (2010). Climatério : o impacto sobre a condição feminina. *Tese de Mestrado. Faculdade de Medicina Da Universidade Do Porto*, 1–42.
- Eastell, R., & Szulc, P. (2017). Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 5(11), 908–923. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30184-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30184-5)
- Elias, C. N., Vasconcellos, V. de S. L. de, & Resende, C. R. de S. (2012). Análise Dos Mecanismos Celulares Durante a Osseointegração Dos Implantes. *Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais - COLAOB*.
- Ettinger, B., Mítlalc, B. H., Nickelsen, T., Genant, H. K., Christiansen, C., Zanchetta, J. R., & Stakkestad, J. (1999). Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene. *Jama*, 282(7), 637–645.
- Fadanelli, A. B., Stemmer, A. C., & Beltrão, G. C. (2005). Falha prematura em implantes orais. *Rev. Odonto Ciênc*, 170–176.
- Fernandes, S. L., Souza, B. M. de, Sousa, C. R. de, Gonçalves Júnior, U., Carrijo, M. O., Tieghi Neto, V., Menezes, P. R., & Moretto, M. J. (2020). Bisfosfonatos e a osseointegração. *Journal of Multidisciplinary Dentistry*, 10(1), 25–28. <https://doi.org/10.46875/jmd.v10i1.28>
- Fistarol, M., Rezende, C. R., Figueiredo Campos, A. L., Kakehasi, A. M., & Geber, S. (2019). Time since menopause, but not age, is associated with increased risk of osteoporosis. *Climacteric*, 22(5), 523–526. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1634046>
- Garcia, M. (2009). *Comportamiento De Implantes Osteointegrados En Mujeres Con*

Osteoporosis Bajo Tratamiento Bifosfonatos. 159. <https://doi.org/ISBN: 978-84-693-1123-3>

- Gaugris, S., Heaney, R. P., Boonen, S., Kurth, H., Bentkover, J. D., & Sen, S. S. (2005). Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: A systematic review. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*, 98(9), 667–676. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hci096>
- Greendale, G. A., Lee, N. P., & Arriola, E. R. (1999). The menopause. *Lancet*, 353(9152), 571–580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)05352-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)05352-5)
- Guglielmotti, M. B., Olmedo, D. G., & Cabrini, R. L. (2019). Research on implants and osseointegration. *Periodontology* 2000, 79(1), 178–189. <https://doi.org/10.1111/prd.12254>
- Hanif, A., Qureshi, S., Sheikh, Z., & Rashid, H. (2017). Complications in implant dentistry. *European Journal of Dentistry*, 11(01), 135–140. https://doi.org/10.4103/ejd.ejd_340_16
- Heckman, G. A., Papaioannou, A., Sebaldt, R. J., Ioannidis, G., Petrie, A., Goldsmith, C., & Adachi, J. D. (2002). Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 3, 1–6. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-3-6>
- Hodsman, A. B., Bauer, D. C., Dempster, D. W., Dian, L., Hanley, D. A., Harris, S. T., Kendler, D. L., McClung, M. R., Miller, P. D., Olszynski, W. P., Orwoll, E., & Chui, K. Y. (2005). Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: A review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocrine Reviews*, 26(5), 688–703. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0006>
- Hua, N., Xu, Y., Tang, X., Shang, G., Shen, Y., & Wang, R. (2014). Effect of Estrogen Deficiency on Implant Osseointegration in Dogs. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29(5), 1204–1207. <https://doi.org/10.11607/jomi.3557>
- Kanis, J. A., Burlet, N., Cooper, C., Delmas, P. D., Reginster, J. Y., Borgstrom, F., & Rizzoli, R. (2008). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 19(4), 399–428. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z>

- Kenkre, J. S., & Bassett, J. H. D. (2018). The bone remodelling cycle. In *Annals of Clinical Biochemistry* (Vol. 55, Issue 3). <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>
- Khanizadeh, F., Rahmani, A., Asadollahi, K., & Ahmadi, M. R. H. (2018). Combination therapy of curcumin and alendronate modulates bone turnover markers and enhances bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 62(4), 438–445. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000060>
- Khosla, S., Burr, D., Cauley, J., Dempster, D. W., Ebeling, P. R., Felsenberg, D., Gagel, R. F., Gilsanz, V., Guise, T., Koka, S., McCauley, L. K., McGowan, J., McKee, M. D., Mohla, S., Pendrys, D. G., Raisz, L. G., Ruggiero, S. L., Shafer, D. M., Shum, L., ... Shane, E. (2007). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(10), 1479–1491. <https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>
- Kim, H. J., Oh, Y. K., Lee, J. S., Lee, D.-Y., Choi, D., & Yoon, B.-K. (2014). Effect of Transdermal Estrogen Therapy on Bone Mineral Density in Postmenopausal Korean Women. *Journal of Menopausal Medicine*, 20(3), 111. <https://doi.org/10.6118/jmm.2014.20.3.111>
- Lee, J. W. Y., & Bance, M. L. (2019). Physiology of Osseointegration. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 52(2), 231–242. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.11.004>
- Lindhe, J., & Lang, N. P. (2015). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (6^o edition). Wiley blackwell. file:///C:/Users/youhe/Downloads/kdoc_o_00042_01.pdf
- Lindsay, R. (1996). The menopause and osteoporosis. *Obstetrics and Gynecology*, 87(2 II SUPPL.), 16–19. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00430-0](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00430-0)
- Lucas, R. R. S., Gonçalves, R., Pinheiro, M. P. F., Pinheiro, A. R., & Alto, R. V. M. (2014). Fatores que afetam a osseointegração dos implantes – uma revisão. *International Journal of Science Dentistry*, 1(39). <https://doi.org/10.22409/ijosd.v1i39.203>
- Luize, D. S., Murakawa, A. C., Bosco, A. F., Nagata, M. J. H., & Bonfante, S. (2005). A

INFLUÊNCIA DA OSTEOPOROSE NA Menopausa e osteoporose. *Arquivos Em Odontologia*, 41(2), 105–192.

- Maraka, S., & Kennel, K. A. (2015). Bisphosphonates for the prevention and treatment of Osteoporosis. *BMJ (Online)*, 351. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3783>
- Mavrogenis, A. F., Dimitriou, R., Parvizi, J., & Babis, G. C. (2009). Biology of implant osseointegration. *University of Connecticut Health Center*, 103(2), e22-5. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.05.013>
- Misch, C. E. (2007). *Prótesis dental sobre implantes* (p. 1016). Elsevier Mosby.
- Misch, C. E. (2015). Dental Implant Prosthetics. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Miyamoto, T. (2015). Mechanism underlying post-menopausal osteoporosis: HIF1 α is required for osteoclast activation by estrogen deficiency. *Keio Journal of Medicine*, 64(3), 44–47. <https://doi.org/10.2302/kjm.2015-0003-RE>
- Monsalve, C., Reyes, V., Parra, J., & Chea, R. (2018). Manejo terapéutico de la sintomatología climatérica. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(1), 43–50. <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2057>
- Morais, L. R. de, Ayres, A. M. da N., Andrade, B. A. F. de, Salgado, G. de M., Andrade, I. de A., Ferrari, N., Lima, N. T. de, Furtado, R. E., Dias, Y. H. F., & Aquino, M. L. A. (2020). A relação entre deficiência de vitamina D e osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(4), 10910–10920. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-347>
- Munakata, M., Tachikawa, N., Honda, E., Shiota, M., & Kasugai, S. (2011). Influence of menopause on mandibular bone quantity and quality in Japanese women receiving dental implants. *Archives of Osteoporosis*, 6(1–2), 51–57. <https://doi.org/10.1007/s11657-011-0058-8>
- Oliveira, J., Peruch, M. H., Gonçalves, S., & Haas, P. (2016). Padrão hormonal feminino : menopausa e terapia de reposição Female hormone pattern : menopause and replacement therapy. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 48(3), 198–210.
- Paes, L., & Costa, D. L. (2015). *Influence of sexual hormones in quality of life in women*

in climacteric : literature review. 1(1), 99–104.

- Paola, A., Jiménez, T., María, J., & Rincón, T. (2018). *Climaterio y menopausia. 61, 51–58.*
- Pérez, J. A. M., Palacios, S., Chavida, F., & Pérez, M. (2013). Severity of menopausal symptoms and cardiovascular and osteoporosis risk factors. *Climacteric, 16(2), 226–234.* <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.688077>
- Pérez Rojas, J. M., & Maroto Fernandez, K. E. (2018). Osteoporosis Primaria: Estratificación del Riesgo de Fractura en la Atención Primaria. *Medicina Legal de Costa Rica, 35(1), 84–93.*
- Porter, C., & Rees, M. (2002). Menopause, climacteric and premature ovarian failure. *Current Obstetrics and Gynaecology, 12(4), 212–217.* <https://doi.org/10.1054/cuog.2001.0262>
- Pye, A. D., Lockhart, D. E. A., Dawson, M. P., Murray, C. A., & Smith, A. J. (2009). A review of dental implants and infection. *Journal of Hospital Infection, 72(2), 104–110.* <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.02.010>
- Renvert, S., & Quirynen, M. (2015). Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clinical Oral Implants Research, 26, 15–44.* <https://doi.org/10.1111/clr.12636>
- Roberts, W. E., Simmons, K. E., Garetto, L. P., & De Casto, R. A. (1992). Bone physiology and metabolism in dental implantology: Risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. In *Implant Dentistry* (Vol. 1, Issue 1, pp. 11–21). <https://doi.org/10.1097/00008505-199200110-00002>
- Rodrigues, I. G., & Barros, M. B. D. A. (2016). Osteoporose autorreferida em população idosa: Pesquisa de base populacional no município de campinas, São Paulo. *Revista Brasileira de Epidemiologia, 19(2), 294–306.* <https://doi.org/10.1590/1980-5497201600020007>
- Russell, R. G. G. (2011). Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone, 49(1), 2–19.* <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>
- Silva, F. L. e, Rodrigues, F., Pamato, S., & Pereira, J. R. (2016). Tratamento de superfície

em implantes dentários: uma revisão de literatura. *Revista Da Faculdade de Odontologia - UPF*, 21(1), 136–142. <https://doi.org/10.5335/rfo.v21i1.5256>

Smeets, R., Stadlinger, B., Schwarz, F., Beck-Broichsitter, B., Jung, O., Precht, C., Kloss, F., Gröbe, A., Heiland, M., & Ebker, T. (2016). Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. *BioMed Research International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6285620>

Sociedade Portuguesa de Ginecologia. (2016). Consenso Nacional sobre Menopausa. *Sociedade Portuguesa de Ginecologia*, 157. https://www.spGINECOLOGIA.pt/uploads/Consenso_Menopausa_2016.pdf

Straka, M., Straka-Trapezanlidis, M., Deglovič, J., & Varga, I. (2015). Periodontitis and osteoporosis. *Neuroendocrinology Letters*, 36(5), 401–406.

Suri, V., & Suri, V. (2014). Menopause and oral health. *Journal of Mid-Life Health*, 5(3), 115. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.141187>

Yang, H. Y., Huang, J. H., Chiu, H. W., Lin, Y. K., Hsu, C. Y., & Chen, Y. J. (2018). Vitamin D and bisphosphonates therapies for osteoporosis are associated with different risks of atrial fibrillation in women: A nationwide population-based analysis. *Medicine (United States)*, 97(43). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012947>