

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

IMPLANTES EM DOENTES A FAZER MEDICAÇÃO ANTI-REABSORÇÃO ÓSSEA

Trabalho submetido por
Emeline Reverendo Martins
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

IMPLANTES EM DOENTES A FAZER MEDICAÇÃO ANTI-REABSORÇÃO ÓSSEA

Trabalho submetido por
Emeline Reverendo Martins
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Mestre Pedro Trancoso

outubro de 2023

À toi Papi,
pour veiller sur moi de là-haut.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Mestre Pedro Trancoso, pela dedicação e paciência ao longo deste trabalho, por toda a ajuda e todos os conselhos.

A todos os professores com quem aprendi a ser médica dentista. Em particular, ao professor André Júdice e ao professor Pedro Rodrigues, pelo voto de confiança e disponibilidade ao longo deste último ano.

Aos meus pais, Papa et Maman, sem vocês nada disto teria sido possível. Um obrigada não chega para vos mostrar a minha eterna gratidão. À minha família toda, avós, tias, tios e primos, pelo vosso amor que me permitiu chegar onde estou hoje. Ao meu irmão e às minhas primas, pelas conversas e apoio incondicional.

Aos meus amigos de França, les bg, les girls, le vaccinodrome et Inès, merci pour votre soutien tout au long de ces cinq ans, j'ai hâte de vous retrouver.

À Gloria, uma das minhas primeiras amigas, colega de casa e de box, por me ter ajudado a crescer tanto a nível pessoal como profissional.

Aos meus amigos franceses da Egas, em particular à Jouhaïna e à Mathilde, pelas memórias e bons momentos passados na faculdade e fora dela.

Ao Galinha, minha dupla da faculdade, pela amizade indescritível que levo para a vida, por teres sido o meu maior apoio e confidente.

Aos meus amigos portugueses, em particular às minhas amigas Marta, Rita, Iglesias e Luna, por terem tornado estes últimos anos inesquecíveis. Um obrigada especial à Dra. Piçarra pela ajuda.

À minha madrinha, e aos meus afilhados, por terem estado sempre presentes no meu percurso académico.

À Praxe da Egas Moniz e à AAIUEM, pelas amizades criadas e os valores incutidos. À Egas Moniz, por ter sido a minha segunda casa nestes últimos cinco anos.

RESUMO

Os implantes dentários e os medicamentos que limitam a reabsorção óssea são dois temas de atualidade que estão cada vez mais interligados, uma vez que o número de cirurgias de implantes dentários e o número de pacientes submetidos a tratamentos como os bifosfonatos (BF's) ou o denosumab estão em aumento constante.

Estes medicamentos são utilizados em várias situações. Por um lado, em doenças benignas, como a osteoporose ou a doença de Paget, mas também para doenças malignas, como as metástases ósseas ou a hipercalemia maligna. O fármaco, a dose e a via de administração são então adaptados consoante o caso.

Como foi descrito em numerosos estudos, nomeadamente nos últimos anos, este tipo de medicamentos pode, em certos casos, contribuir para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) e, conseqüentemente, afetar a viabilidade dos implantes dentários a curto ou longo prazo, por afetar o processo de osteointegração.

De acordo com a literatura científica, a maioria dos casos de insucesso de implantes dentários é observada em pacientes que tomaram ou estão a tomar BF's intravenosos (IV). Para além da via de administração, outras variáveis entram em conta e devem ser estudadas, como a presença de outras doenças, a concomitância de outros tratamentos medicamentosos, o sexo, a idade, a cronologia do início e a duração do tratamento anti-reabsortivo em relação ao momento da colocação do implante e os hábitos tabágicos.

Apesar da quantidade de estudos realizados, não se chegou ainda a um consenso que permita estabelecer uma *guideline* para a colocação de implantes em doentes submetidos a um tratamento anti-reabsortivo. No entanto, os tratamentos e a avaliação do risco de MRONJ tendem a ser cada vez mais adequados.

Palavras-chave: bifosfonatos, denosumab, implantes, osteonecrose, reabsorção óssea

ABSTRACT

Dental implants and bone resorption-limiting drugs are two important debated topics, and increasingly interconnected, because the number of dental implant surgeries as well as the number of patients undergoing treatments such as bisphosphonates (BF's) or denosumab continues to rise.

In fact, these drugs are prescribed in numerous cases, for benign conditions such as osteoporosis or Paget's disease, or for malignant conditions such as bone metastases or malignant hypercalcemia. The drug, the dose and the route of administration are then adapted to each case.

As numerous studies have demonstrated, particularly more recently, this type of medication can, in some cases, contribute to the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), and thus adversely affect the viability of dental implants in the short or long term by affecting their osteointegration.

According to the scientific literature, most cases of dental implant failure are observed in patients who have taken, or are currently taking, intravenous (IV) BF's. In addition to the route of administration, other variables need to be considered and studied, such as the presence of other diseases, the concomitance of other drug treatments, the gender, the age, the chronology of the start and duration of anti-resorptive treatment in relation to the time of implant placement, and tobacco consumption.

Despite the many studies carried out, no consensus has been reached to establish a guideline for implant placement in patients undergoing anti-resorptive treatment. Nevertheless, treatments and risk assessment for MRONJ are becoming more and more adapted.

Key-words: bone resorption, bisphosphonates, denosumab, implants, osteonecrosis

RÉSUMÉ

Les implants dentaires ainsi que les médicaments limitant la résorption osseuse sont deux thèmes d'actualité et de plus en plus mis en relation car le nombre de chirurgies pour des implants dentaires tout comme le nombre de patients soumis à des traitements tels que les bisphosphonates (BF's) ou le denosumab ne cessent d'augmenter.

En effet, ces médicaments sont utilisés dans plusieurs cas, pour des maladies bénignes telles que l'ostéoporose ou la maladie de Paget, ou pour des maladies malignes comme les métastases osseuses ou l'hypercalcémie maligne. En fonction de chaque cas, la molécule, la dose ou encore la voie d'administration du médicament est adaptée.

Comme de nombreuses études l'ont démontré, notamment au cours de ces dernières années, ce type de médication peut, dans certains cas, contribuer à développer l'ostéonécrose des mâchoires d'origine médicamenteuse (MRONJ) et par conséquent nuire à la viabilité des implants dentaires sur le court ou long terme en agissant sur l'ostéointégration de ces derniers.

D'après la littérature scientifique, la plupart des cas d'échecs d'implants dentaires sont observés chez les patients ayant fait ou étant sous traitement de BF's intraveineux (IV). Au-delà de la voie d'administration, d'autres variables rentrent également en compte et doivent être étudiées, comme la présence d'autres maladies, la concomitance d'autres traitements médicamenteux, le sexe, l'âge, la chronologie du début et de la durée du traitement anti-résorptif en relation avec le moment de la mise en place de l'implant ou encore la consommation de tabac.

Malgré les nombreuses études réalisées, aucune n'a permis d'arriver à un consensus pour permettre d'établir une *guideline* sur la pose d'implants chez les patients ayant des traitements anti-résorptifs. Néanmoins, les traitements et l'évaluation du risque de MRONJ tendent à être de plus en plus adaptés.

Mots-clés : bisphosphonates, denosumab, implants, ostéonécrose, résorption osseuse

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	15
II. DESENVOLVIMENTO.....	19
A. GENERALIDADES SOBRE OS IMPLANTES DENTÁRIOS.....	19
1. História e origem	19
2. Definição	20
3. Diferença entre osteointegração e fibrointegração	22
4. Tecido ósseo	24
5. Remodelação óssea.....	25
B. MEDICAÇÃO ANTI-REABSORÇÃO ÓSSEA.....	29
1. Bifosfonatos.....	29
a) Mecanismo de ação, composição molecular, ADME e indicações.....	29
b) Dois grupos de BF's	34
c) Efeitos secundários e osteonecrose.....	35
2. Denosumab	36
a) Diferenças e semelhanças do Denosumab com os BF's.....	36
b) Indicações e efeitos secundários do Denosumab.....	38
C. REABSORÇÃO ÓSSEA, OSTEONECROSE E OSTEONECROSE MAXILAR RELACIONADA AO USO DE MEDICAMENTOS.....	40
1. Definições.....	40
2. Estádios da MRONJ	42
3. Incidência da MRONJ	43
a) Administração oral VS intravenosa.....	44
b) Em comparação com vários BF's.....	46
c) BF's VS Denosumab	47
4. Tratamento da MRONJ	49

D. COMO ESTES FÁRMACOS TÊM UM IMPACTO NO SUCESSO DOS IMPLANTES	51
1. Doença maligna VS osteoporose/osteopenia.....	52
2. Potência do fármaco e via de administração	53
3. Dosagem.....	54
4. Início do tratamento antes ou depois da colocação de implantes	55
E. COMO REDUZIR O RISCO E OBTER UM CONSENTIMENTO INFORMADO EM DOENTES CANDIDATOS À REABILITAÇÃO ORAL COM IMPLANTES SUBMETIDOS À TERAPÊUTICAS ANTI-REABSORÇÃO ÓSSEA.....	57
1. De acordo com o tipo de doença	57
a) Doenças benignas	57
b) Doenças malignas	57
2. De acordo com outros fatores de risco	58
3. Recomendações gerais.....	59
a) De acordo com o BF utilizado.....	59
b) De acordo com o denosumab utilizado.....	60
c) Tratamento da MRONJ	60
d) Técnicas cirúrgicas utilizadas durante a colocação do implante	61
e) Efeito benéfico dos bochechos de clorexidina após a cirurgia.....	62
4. Avaliação do risco de MRONJ.....	62
5. Alternativas em fase de estudo	63
III. CONCLUSÃO.....	65
IV. BIBLIOGRAFIA	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Micrografias eletrônicas de um implante Brånemark mostrando a sua superfície em titânio (Ti) original. Adaptado de (Jarmar et al., 2008)	19
Figura 2 - Principais diferenças entre os implantes de zircônia e de titânio. Adaptado de (Jen Reyes, 2022)	21
Figura 3 - Diferenças no ponto de vista histológico entre osteointegração e fibrointegração. Adaptado de (Mouraret et al., 2014)	23
Figura 4 - Fotografia microscópica de um corte de osso alveolar de rato com coloração da proteína TRAP. Adaptado de (Florencio-Silva et al., 2015).	24
Figura 5 - Interação entre a reabsorção óssea e as células formativas ósseas dentro da unidade multicelular óssea. Adaptado de (Lerner et al., 2019).	26
Figura 6 - A remodelação óssea. Adaptado de (Sims & Martin, 2014).	27
Figura 7 - Sinalização intracelular permitindo a diferenciação e o desenvolvimento dos Oc's. Adaptado de (Baron et al., 2011).	28
Figura 8 - Estrutura molecular do pirofosfato inorgânico em comparação com a estrutura molecular básica dos BF's. Adaptado de (Endo et al., 2017).	29
Figura 9 - Mecanismo de ação dos BF's esquematizado. Adaptado de (Rodan & Fleisch, 1996).	31
Figura 10 - Estruturas de vários tipos de BF's, N-BF's e não N-BF's. Adaptado de (Endo et al., 2017).	34
Figura 11 - Diferença de funcionamento entre os BF's e o denosumab no Oc. Adaptado de (Baron et al., 2011).	37
Figura 12 (a e b) – Fotografias intraorais de zonas com MRONJ. Adaptado de (Prof. Dr. Mano Azul).	40
Figura 13 - Fotografias de um implante extraído junto com o osso necrótico sequestrado. Adaptado de (prof. Mano Azul).	51

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Estádios de MRONJ e as observações clínicas correspondentes. Adaptado de (Ruggiero et al., 2022).....	42
Tabela 2 - Tipos de BF's, a via de administração e as doenças pelas quais estão indicados. Adaptado de (Hwang & Wang, 2006).	47
Tabela 3 - Recomendações clínicas consoante cada estágio de MRONJ. Adaptado de (Kawahara et al., 2021; Ruggiero et al., 2022).....	49
Tabela 4 - Resumo de alguns estudos e revisões sistemáticas mencionados nesta revisão.....	55

LISTA DE SIGLAS

AAOMS - *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

ALP - Fosfatase alcalina

ATP - Trifosfato de adenosina

BF – Bifosfonato

BRONJ - osteonecrose maxilar relacionada ao uso de bifosfonatos

DMO - Densidade mineral óssea

DRONJ - osteonecrose maxilar relacionada ao uso de denosumab

FDA – *Food and Drug Administration*

GI – Gastrointestinal

IL – interleucina

IV – Intravenoso

M-CSF – fator estimulante de colônias de macrófagos

MRO - Marcadores de remodelação óssea

MRONJ - osteonecrose maxilar relacionada ao uso de medicamentos

Ob – Osteoblastos

Oc – Osteoclastos

OI – Osteogênese Imperfeita

ONJ – osteonecrose maxilar

ONM – Osteonecrose dos maxilares

OPG - osteoprotegerina

Ot - osteócitos

PPI – Pirofosfato inorgânico

RANK - recetor ativador do fator nuclear kappa B

RANKL – ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B

TRAP - Fosfatase ácida resistente ao tartarato

ZA - ácido zoledrónico

I. INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, os implantes tornaram-se umas das primeiras opções para a reabilitação protética de maxilares totalmente ou parcialmente desdentados (Swart & van Niekerk, 2008). Um implante dentário é uma pequena peça de titânio ou de zircónio que substitui dentes perdidos. É um material inerte, biocompatível e que é inserido nos maxilares. Estes implantes funcionam como raízes artificiais, nas quais uma prótese dentária será ancorada. Depois da realização da cirurgia de colocação do implante, forma-se um osso tricotado (*woven bone*) desorganizado na interface, com pouca resistência. Após um período de 3 a 6 meses, esse é substituído por osso lamelar que possui uma resistência adequada para suportar a carga. Este processo de cura óssea é conhecido como osteointegração. Este processo depende não só de fatores relacionados com o implante, tais como o material, a forma, a topografia e a química de superfície, mas também da carga mecânica, da técnica cirúrgica e das variáveis do paciente, tais como a qualidade e a quantidade óssea (Reddy Vootla & Reddy, 2017).

Brånemark et al. em 1969 foi o primeiro investigador a reportar o crescimento de tecido ósseo na superfície de um implante metálico, e mais tarde, em 1977, criou o termo osteointegração para descrever esse fenómeno (Albrektsson & Albrektsson, 1987; P I Brånemark et al., 1977). Segundo Brånemark, a osteointegração é uma conexão direta estrutural e funcional entre o osso vivo, ordenado, e a superfície de um implante submetido à carga funcional. Durante a mastigação, valores médios a altos das forças de mordida são transmitidos ao osso alveolar através da coroa implanto-suportada (Száva et al., 2022).

Os implantes dentários tornaram-se uma terapia indispensável na Medicina dentária, a fim de substituir dentes em falta em diferentes situações clínicas. Respeitando os cuidados e as indicações, os fatores limitantes anatómicos e individuais, a inserção de implantes dentários parece representar uma opção de tratamento "segura" (Smeets et al., 2014). Tornaram-se, um procedimento padrão para a substituição de um único dente na zona estética, proporcionando inúmeras vantagens (Smeets et al., 2016).

Alguns pacientes estão, no entanto, condicionados para receber implantes. De facto, vários estudos relatam um risco elevado de osteonecrose maxilar relacionada ao uso de medicamentos (MRONJ) associados a implantes colocados na região posterior da mandíbula em doentes em que a duração da terapia com bifosfonatos (BF's) excedesse

três anos e se estes estivessem também medicados com corticoesteróides sistémicos (Granate-Marques et al., 2019). A osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos (MRONJ) é uma complicação grave, que consiste na destruição progressiva dos ossos na região maxilofacial. A ONJ pode ser causada por dois agentes farmacológicos: anti-resorptivos (incluindo bifosfonatos (BF's) e recetores ativadores de inibidores do fator nuclear kappa-B ligand) e antiangiogénicos (Rosella et al., 2016).

A inibição da reabsorção óssea pelos bifosfonatos (BF's) foi inicialmente documentada no final da década de 1960. Nas cinco décadas seguintes, os BF's surgiram como os principais agentes farmacológicos para tratar doenças esqueléticas caracterizadas por uma reabsorção óssea elevada. Estas incluem a doença de Paget do osso, metástases ósseas, mieloma múltiplo, osteoporose e várias doenças hereditárias da infância (Cremers et al., 2019). Os BF's atuam principalmente inibindo a atividade osteoclástica (Rodan & Fleisch, 1996). Durante a reabsorção óssea, ficam retidos em osteoclastos e exibem citotoxicidade, produzindo um efeito anti-reabsorção óssea de longa duração (Endo et al., 2017).

O grupo de doentes que será especificamente estudado serão os pacientes com doenças benignas, tais como a osteopenia ou a osteoporose, sendo esses pacientes os mais aptos em colocar implantes, por receberem doses menores de medicamentos anti-reabsorptivos, em comparação com pacientes com doenças malignas. Esse grupo de pacientes será comparado com doentes que sofrem de doenças malignas tais como os cancros.

O osso é o terceiro local mais comum de ocorrência de metástases na maioria dos tumores sólidos, incluindo pulmão, mama, próstata, colorretal, tiróide, ginecológico e melanoma, com 70% dos pacientes com cancro da próstata e da mama metastáticos (Hernandez et al., 2018).

Os BF's com sucesso clínico estabelecido são o etidronato, o alendronato, o risedronato, o pamidronato, o ibandronato e o zoledronato, sendo este último o fármaco com maior uso clínico no momento (Cremers et al., 2019).

Como alternativa aos BF's, o Denosumab pode estar indicado para o tratamento da doença óssea metastática associada aos tumores sólidos e ao mieloma múltiplo (Fallon et al., 2018), tendo sido também aprovado para o tratamento da osteoporose em 2010 com base na sua importante atividade anti-reabsorptiva, que produz aumentos

cl clinicamente significativos da densidade mineral óssea (DMO) e reduz o risco de fraturas nos principais locais do sistema esquelético (Kendler et al., 2022).

Deste modo, este trabalho tem como objetivo efetuar uma revisão narrativa sobre o sucesso dos implantes em doentes submetidos a tratamentos contra a reabsorção óssea e perceber o impacto destes fármacos na viabilidade destes.

II. DESENVOLVIMENTO

A. GENERALIDADES SOBRE OS IMPLANTES DENTÁRIOS

1. História e origem

O uso de implantes dentários teve início nos anos 1960, quando um cirurgião ortopédico sueco, o Professor Per-Ingvar Brånemark, realizou os primeiros estudos pré-clínicos e clínicos com implantes feitos de titânio comercialmente puro que podiam alcançar ancoragem no osso com contacto direto osso-implante. Mais tarde, nomeou este processo de osteointegração, que ainda hoje é um termo utilizado (Buser et al., 2017). Desde então, a utilização de implantes dentários como substituto dos dentes ausentes tem sido cada vez mais frequente. Apesar dos implantes terem sofrido um maior desenvolvimento durante o último século, foram encontrados vestígios deste conceito em antigas civilizações egípcias e sul-americanas que fabricavam implantes para substituir dentes. As primeiras próteses foram encontradas durante escavações arqueológicas no Egito. Eram feitas a partir de dentes esculpidos em marfim ou madeira, ou ainda dentes recuperados de animais, e mantidos juntos por fio de ouro (Block, 2018).

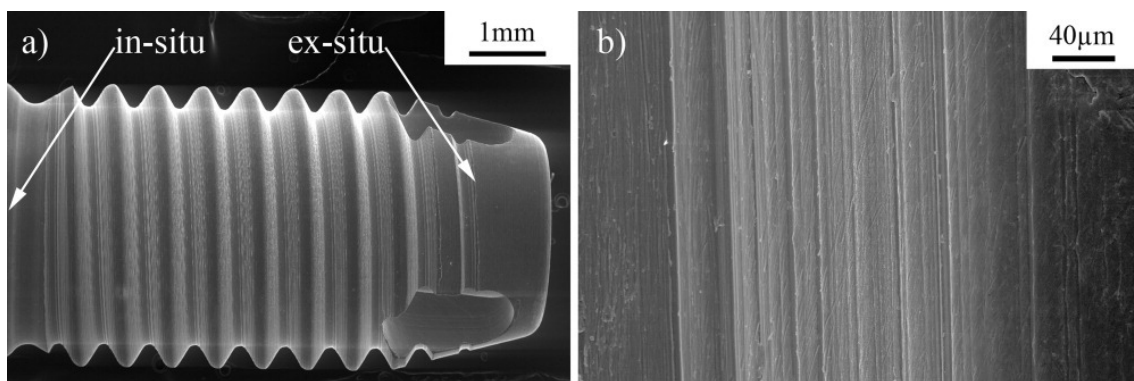


Figura 1 - Micrografias eletrônicas de um implante Brånemark mostrando a sua superfície em titânio (Ti) original. Adaptado de (Jarmar et al., 2008)

2. Definição

Um implante dentário é uma peça de titânio em forma de parafuso colocado cirurgicamente no osso maxilar ou mandibular num local desdentado da arcada, de forma a substituir o dente ou os vários dentes em falta. Um implante dentário é uma estrutura feita de materiais aloplásticos implantados nos tecidos orais sob a mucosa e/ou periosteio e/ou dentro ou através do osso para proporcionar retenção e suporte a uma prótese dentária fixa ou removível (Gupta et al., 2022). Os implantes e os vários elementos em associação são definidos como “qualquer material, natural ou sintético, que possa ser utilizado por qualquer período de tempo e que interaja com sistemas biológicos, a fim de manter ou melhorar a qualidade de vida do indivíduo” (de Avila et al., 2020).

Deste modo, os implantes permitem:

- Substituir um ou vários dentes ausentes de forma segura e estética
- Uma base estável para uma ponte ou uma prótese parcial ou total
- Melhorar a capacidade do paciente para mastigar e falar
- Preservar os maxilares e os tecidos circundantes
- Melhorar a aparência geral do sorriso do paciente
- Uma elevada taxa de sucesso (superior a 97% durante 10 anos)

(Gupta et al., 2022).

Atualmente, os implantes dentários em titânio demonstram um sucesso elevado a longo prazo e tornaram-se uma opção de tratamento padrão para a substituição de dentes e suporte de próteses (Wehner et al., 2020). O titânio ainda é considerado como o “gold standard”. Contudo, alternativas tais como os implantes de zircónia suscitaram interesse devido a uma capacidade de osteointegração quase similar e um risco hipoteticamente menor de aparecimento de peri-implantite (Kohal et al., 2013).



Figura 2 - Principais diferenças entre os implantes de zircónia e de titânio. Adaptado de (Jen Reyes, 2022)

Existe várias indicações para a colocação de implantes. Entre elas, nomeadamente:

- Pacientes parcialmente edêntulos com a presença de um espaço entre dois dentes ou edêntulismo de extremidade livre (classe I e II de Kennedy);
- Quando um paciente não está satisfeito com a prótese dentária completa convencional porque é instável e pouco retentora;
- Para preservar as próteses parciais removíveis existentes.

(Diz et al., 2013; Grisar et al., 2017; Gupta et al., 2022)

Do mesmo modo que há várias indicações, também existe algumas contraindicações dividindo-se em dois graus de gravidade:

- Contraindicação absoluta nos casos de: doença aguda, defeito ou anomalia grave, doença metabólica descontrolada, patologia/infeção dos ossos ou tecidos moles (Hwang & Wang, 2006)

- Contraindicação relativa nos casos de: diabetes, osteoporose, hábitos para funcionais como o tabaco, VIH, genótipo positivo da interleucina-1, doença cardiovascular, hipotiroidismo, quimioterapia, irradiação da cabeça e pescoço, perturbações comportamentais, neurogénicas, psicossociais e psiquiátricas (Gómez-De Diego et al., 2014; Hwang & Wang, 2007).

Apesar da contraindicação relativa dos BF's, o uso desses fármacos em administração oral no tratamento da osteoporose não apresenta resultados significativos na falha de um implante dentário (Chappuis et al., 2018).

3. Diferença entre osteointegração e fibrointegração

A osteointegração e a fibrointegração são dois conceitos diferentes por definir. O termo de osteointegração foi introduzido pela primeira vez pelo Professor Per-Ingvar Brånemark nos anos 1950, quando estudou a circulação sanguínea e a cicatrização óssea. Para observar estes fenómenos, utilizou câmaras óticas de titânio inseridas numa fíbula de coelho. Uma vez terminada a experiência, estes dispositivos revelaram-se difíceis de remover. A partir desse momento, começou-se então a utilizar o titânio em cirurgia óssea (Branemark, 1983). A osteointegração define-se como uma interface direta osso-metal sem interposição de tecido não ósseo. Atualmente, um implante é considerado como osteointegrado quando não há movimento relativo progressivo entre o implante e o osso com o qual tem contacto direto (A F Mavrogenis, 2009). Existem vários fatores que podem afetar a osteointegração, sendo esses, o biomaterial utilizado, a forma do implante, fatores biomecânicos, características da superfície, saúde do paciente, qualidade do osso, e a técnica cirúrgica (Gaviria et al., 2014).

Em média, a osteointegração total de um implante demora cerca de 3 a 6 meses, sendo no geral mais rápida na mandíbula (3 a 4 meses) do que na maxila (4 a 6 meses) (Fiorillo et al., 2022).

Por outro lado, a fibrointegração acontece na falha da osteointegração. No entanto, a formação de um tecido conjuntivo mole peri-implantar em redor do colo do implante dentário, é fundamental para uma osteointegração bem-sucedida do implante, pois forma um selo biológico na mucosa peri-implantar. Contudo, uma resposta fibrótica, ou seja, a formação de tecido fibrótico à volta de um implante pode ser responsável pela perda do implante quando essa é demasiada importante (Guillem-Marti et al., 2013).

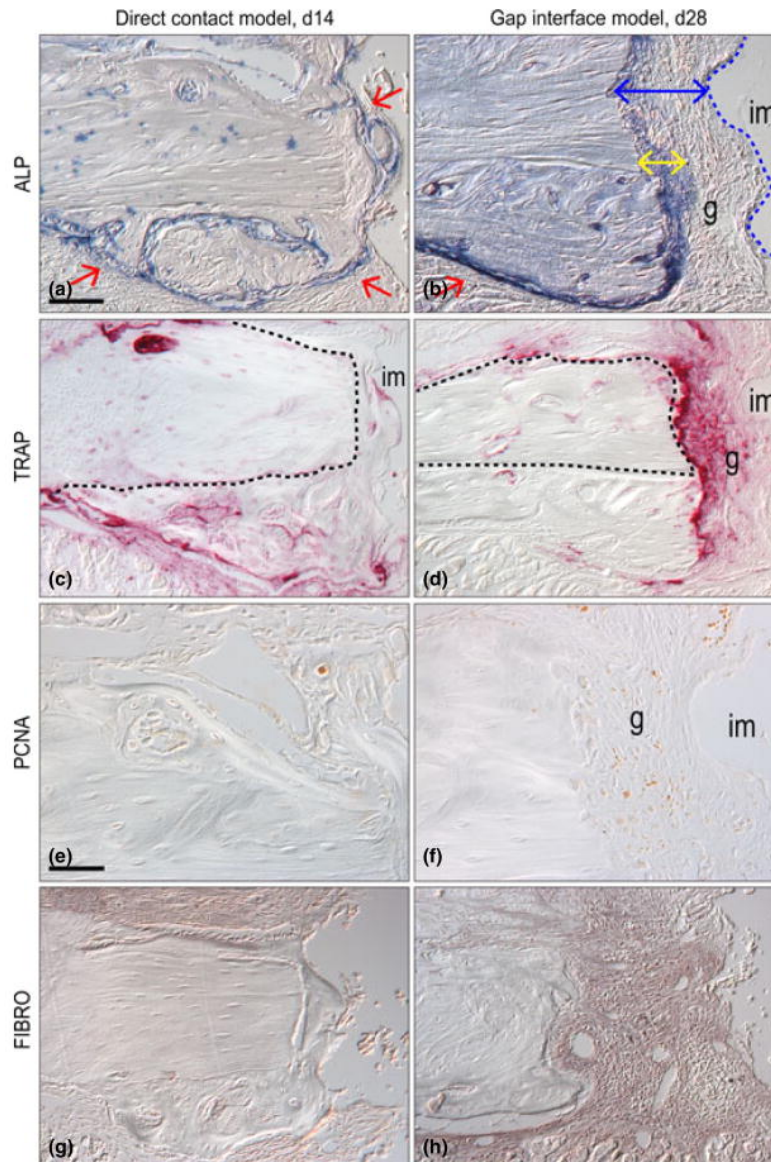


Figura 3 - Diferenças histológicas entre osteointegração e fibrointegração (encapsulamento fibroso). Adaptado de (Mouraret et al., 2014)

(a) Contacto direto entre o implante e o osso mostrando uma boa osteointegração 14 dias após a cirurgia. Coloração da fosfatase alcalina (ALP) cujo a atividade é detetável na matriz óssea recém-mineralizada (as setas vermelhas indicam áreas com elevada expressão de ALP e formação óssea).

(b) Espaço (g) entre o osso e o implante (im), 28 dias após a cirurgia com coloração da ALP. A dupla seta amarela mostra uma zona de atividade da ALP. A dupla seta azul mostra tecido fibroso. A seta vermelha indica a formação de osso novo. A linha em azul tracejado delimita a interface do implante.

(c) Corte sagital de tecido em contacto direto com um implante, 14 dias após a cirurgia, com coloração da fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP), proteína básica de ligação de ferro. A coloração cor-de-rosa marca a atividade osteoclástica e a linha em tracejado indica o contorno do osso de origem.

(d) Coloração da proteína TRAP mostrando o espaço (g) entre o osso e o implante (im), 28 dias após a cirurgia.

(e) Contacto direto entre o implante e o osso, 14 dias após a cirurgia. Imuno-marcado para o Antígeno Nuclear de Células em Proliferação (PCNA).

(f) Coloração do PCNA mostrando um espaço (g) entre o osso e o implante (im), 28 dias após a cirurgia.

(g) Coloração da fibromodulina (FIBRO), uma proteína expressa nos osteoblastos, mostrando o contacto direto do implante com o osso 14 dias após a cirurgia.

(h) Coloração da proteína FIBRO mostrando um espaço entre o osso e o implante, 28 dias após a cirurgia. Barras de escala: (a-d; g-h), 100 μ m; (e-f) 50 μ m.

4. Tecido ósseo

O tecido ósseo é uma forma altamente especializada de tecido conjuntivo cuja substância básica mole e orgânica se torna muito dura através da deposição de fosfato de cálcio e carbonato. É formado por células e fibras de colagénio dispersas na substância fundamental óssea. Caracteriza-se sobretudo pela importância da deposição de cálcio, o que lhe confere uma consistência dura e, conseqüentemente, elevadas propriedades mecânicas (Florencio-Silva et al., 2015).

O tecido ósseo é composto por dois tipos de osso: osso cortical e osso esponjoso. O osso cortical é a camada exterior dura do osso, que proporciona força e proteção. O osso esponjoso, também chamado osso trabecular, é uma camada interna mais porosa que contém medula óssea, onde são produzidas células sanguíneas (Lerner et al., 2019).

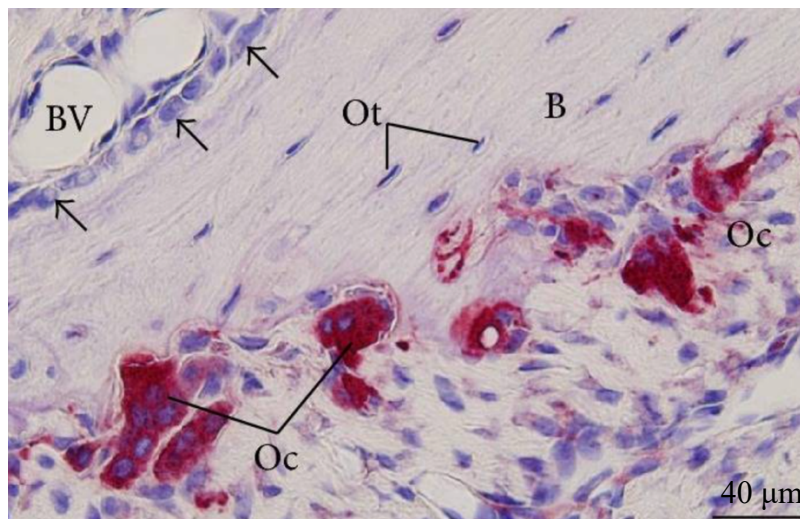


Figura 4 - Fotografia microscópica de um corte de osso alveolar de rato com coloração da proteína TRAP (a vermelho), localizada no citoplasma dos osteoclastos (Oc). Estes estão situados de forma adjacente à superfície do osso alveolar (B). Podemos observar, do lado oposto aos Oc, uma camada de osteoblastos (setas pretas), situada entre o vaso sanguíneo (BV) e o osso trabecular contendo os osteócitos (Ot). Adaptado de (Florencio-Silva et al., 2015).

O tecido ósseo é remodelado de forma contínua através de ações interligadas de células ósseas, que incluem reabsorção óssea por osteoclastos (Oc) e formação óssea por osteoblastos (Ob), enquanto os osteócitos (Ot) atuam como mecano-sensores e orientadores do processo de remodelação óssea. Este processo está sob o controlo de fatores locais (por exemplo, fatores de crescimento e citoquinas) e sistémicos (por exemplo, calcitonina e estrogénios) que contribuem todos juntos para a homeostase

óssea. Um desequilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea pode resultar em doenças ósseas, tal como a osteoporose (Florencio-Silva et al., 2015).

5. Remodelação óssea

A formação óssea depende da angiogénese e do equilíbrio entre Oc (que participam na destruição do tecido ósseo antigo) e Ob (que produzem o novo tecido ósseo) que derivam de células progenitoras da medula óssea. A troca de sinais moleculares entre todos estes diferentes tipos de células regula a formação óssea, a modelação e a remodelação e permite manter o equilíbrio entre eles. Este processo contínuo ajuda a manter a força óssea e a adaptar-se às necessidades do corpo, tais como durante o crescimento, ou em resposta a mudanças nos níveis de atividade física (Sculean et al., 2019).

A remodelação ocorre principalmente nas superfícies do osso trabecular e endocortical, mas também dentro da cortical nas paredes dos canais de Havers ou de Volkmann. Este processo é importante para substituir o osso velho e danificado por osso novo. A modelação ocorre principalmente durante o crescimento, mas também durante a vida adulta e é um processo onde a reabsorção ocorre sem qualquer formação óssea subsequente ou onde a formação óssea se processa sem reabsorção prévia. É um processo importante para a forma dos ossos e ocorre principalmente nas superfícies do perióstio em resposta a circunstâncias de carga (Lerner et al., 2019).

A remodelação óssea está dividida em várias fases, sendo por ordem cronológica:

- Iniciação/ativação
- Reabsorção
- Reversão
- Formação
- Terminação

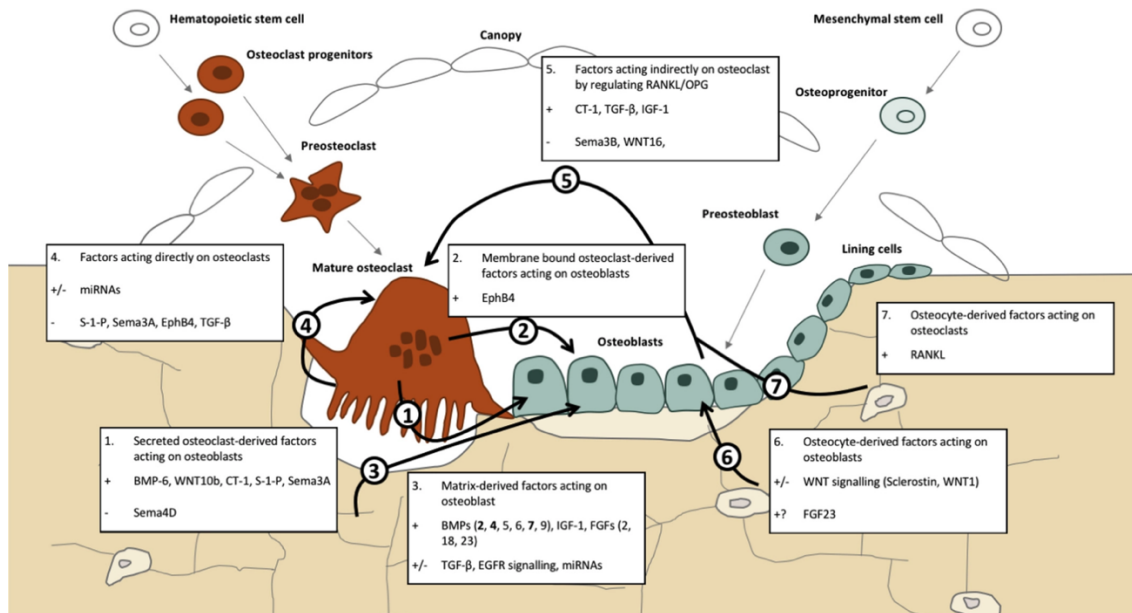


Figura 5 - Interação entre a reabsorção óssea e as células formativas ósseas dentro da unidade multicelular óssea. Durante a fase de reabsorção do ciclo de remodelação, os fatores solúveis são segregados por Oc (1) ou libertados da matriz óssea (3) nas lacunas de Howship e participam no acoplamento da reabsorção óssea à formação óssea através da regulação da função osteoblástica. O Oc também expressa fatores ligados à membrana (2) que atuam diretamente sobre os Ob. Alguns dos fatores libertados pelos Oc nas lacunas da Howship atuam diretamente sobre os Oc de forma autocrítica (4). Além disso, os Oc são indiretamente afetados pelos Ob (5) e Ot (7) através da expressão de RANKL e/ou OPG. Os Ot incorporados na matriz óssea produzem fatores que também estão envolvidos no processo de acoplamento (6). Adaptado de (Lerner et al., 2019).

Quando uma quantidade igual de osso reabsorvido é substituída, o ciclo de remodelação termina. Após a mineralização, os Ob maduros sofrem apoptose, regressam a um fenótipo de revestimento ósseo ou ficam incorporados na matriz mineralizada, e diferenciam-se em Ot. O ambiente da superfície óssea em repouso é restabelecido e mantido até que a próxima onda de remodelação seja iniciada (Sims & Martin, 2014).

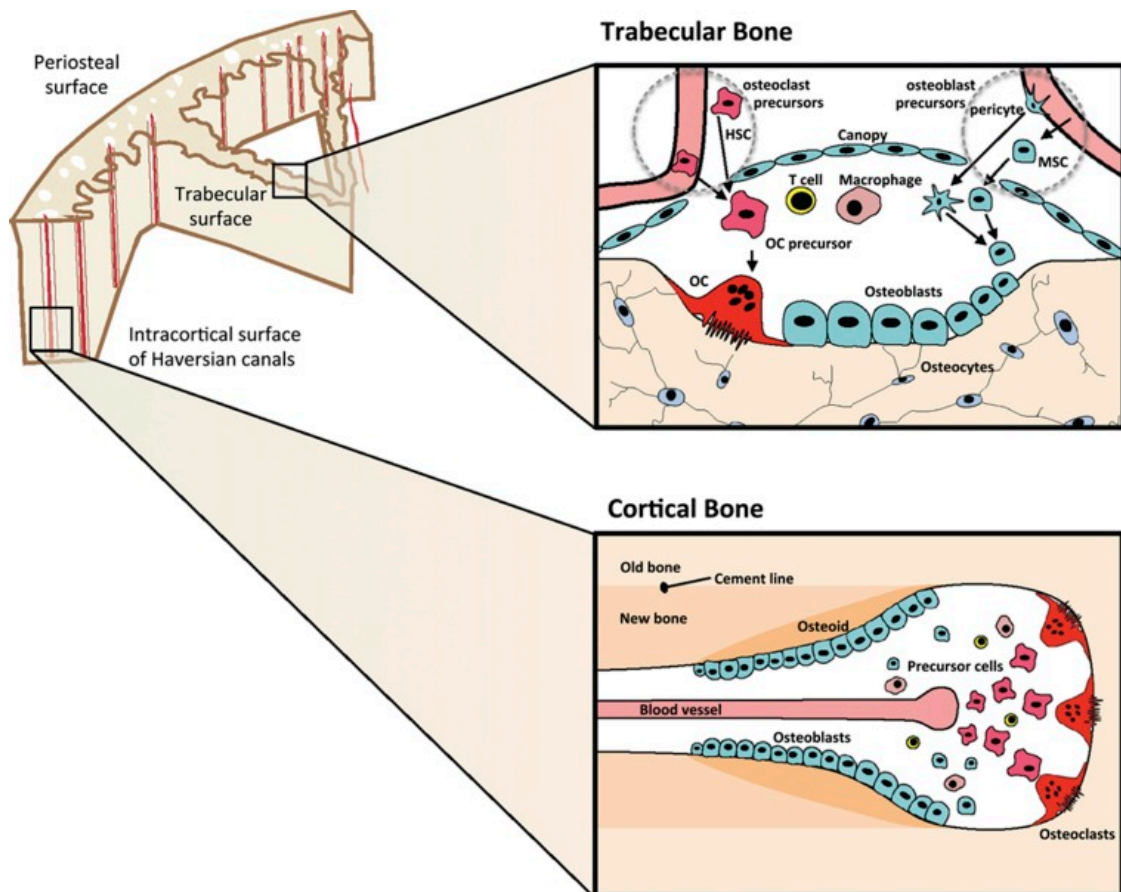


Figura 6 - A remodelação é iniciada dentro dos compartimentos de remodelação óssea na superfície do osso trabecular (camada mais externa) e dentro dos canais de Havers do osso cortical (camada interna). Os Oc são formados a partir de precursores hematopoiéticos (HSC) fornecidos pela medula óssea e pela corrente sanguínea. Os precursores dos Ob provêm das células estaminais mesenquimais na medula e diferenciam-se dentro das unidades multicelulares básicas através da fase precursora dos Ob para sintetizar Ob plenamente funcionais e mais tarde para a diferenciação em Ot; as células de revestimento podem também diferenciar-se em Ob ativos. Adaptado de (Sims & Martin, 2014).

Até à formação dos Oc multinucleados, eles passam por várias etapas de diferenciação partindo das células hematopoiéticas precursoras que pertencem a linhagem dos monócitos-macrófagos. Essa evolução é permitida por duas citocinas principais: o Fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF) e o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL). Vão se ligar aos receptores (cFMS e RANK) presentes à superfície das células precursoras osteoclásticas e permitir a diferenciação em Oc's maduros (fig. 7). De forma a estabelecer um equilíbrio na osteoclastogênese, os Ob que produzem o M-CSF e RANKL também produzem osteoprotegerina (OPG), um receptor de RANKL que vai entrar em competição com os receptores RANK dos precursores osteoclásticos. Essas moléculas têm então como objetivo regular a reabsorção óssea localmente (Baron et al., 2011).

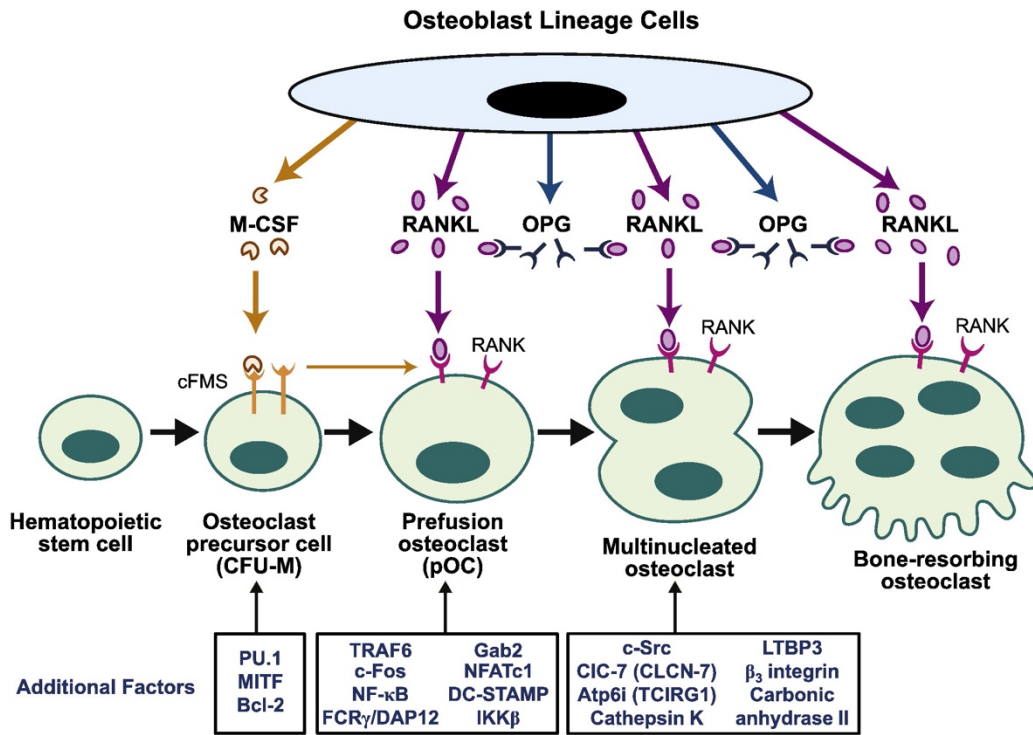


Figura 7 - Sinalização intracelular permitindo a diferenciação e o desenvolvimento dos Oc's. Adaptado de (Baron et al., 2011).

B. MEDICAÇÃO ANTI-REABSORÇÃO ÓSSEA

1. Bifosfonatos

a) Mecanismo de ação, composição molecular, ADME e indicações

Definição e composição molecular:

Os BF's começaram a serem utilizados clinicamente a partir de 1968 com o etidronato, mas a utilização desses fármacos aumentou significativamente depois da aprovação do alendronato pela FDA em 1995. São compostos químicos que têm uma estrutura similar ao pirofosfato, que é um componente natural dos ossos. Esses medicamentos ligam-se fortemente à hidroxiapatita, que é o principal mineral encontrado no tecido ósseo. Quando os BF's são incorporados à matriz mineral óssea, são lentamente libertados, formando uma ligação química com os cristais de hidroxiapatita (Whitaker et al., 2012).

Todos os BF's são análogos do pirofosfato inorgânico, onde um átomo de carbono, em vez do átomo de oxigênio natural, liga os dois fosfatos. Têm então duas cadeias laterais que podem ser modificadas para modular as suas propriedades farmacológicas. Todos os BF's têm uma grande afinidade pelo cálcio e, no corpo, concentram-se no esqueleto nos locais de remodelação óssea ativa onde vão agir como inibidor natural desta. Ambas as classes de BF's incorporam-se no osso novo durante a fase anabólica da remodelação, ligando-se à hidroxiapatita do osso, onde permanecem inertes (Kates & Ackert-Bicknell, 2016).

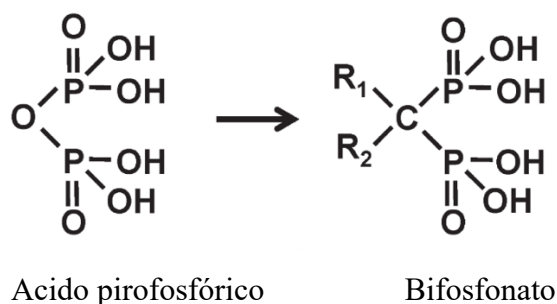


Figura 8 - Estrutura molecular do pirofosfato inorgânico em comparação com a estrutura molecular básica dos BF's. Adaptado de (Endo et al., 2017).

Os BF's são retardadores da remodelação óssea, utilizados na maioria das patologias ósseas, caracterizadas pelo aumento da reabsorção óssea. Atuam principalmente inibindo a atividade osteoclástica (Rodan & Fleisch, 1996). Durante a reabsorção óssea, os BF's ficam retidos nos Oc e expressam citotoxicidade, produzindo um efeito anti-reabsorção óssea de longa duração (Endo et al., 2017).

Como estes compostos fixam-se no osso, permanecem no corpo durante muito tempo, mesmo depois do fim do tratamento. De facto, a meia-vida calculada da eliminação dos BF's do esqueleto pode ser de até 10 anos (Papapoulos, 2013).

Mecanismo de ação:

Os BF's têm um efeito biológico crucial no metabolismo do cálcio. Inibem a reabsorção óssea de maneiras diferentes:

- Impedindo o recrutamento de Oc para a superfície óssea
- Eliminando a atividade dos Oc na superfície óssea
- Reduzindo o tempo de vida dos Oc
- Modificando o osso ou o mineral ósseo de forma a diminuir físico-quimicamente a taxa da sua dissolução, sem relação com os processos celulares.

Os três primeiros mecanismos podem resultar de uma ação direta nos Oc ou indiretamente através do impacto nas células que regulam a função dos Oc. Estes mecanismos permitem diminuir o turnover ósseo, diretamente relacionado à necessidade de manter a integridade estrutural do esqueleto, e conseqüentemente dá-se numa redução da reabsorção óssea (Rodan & Fleisch, 1996).

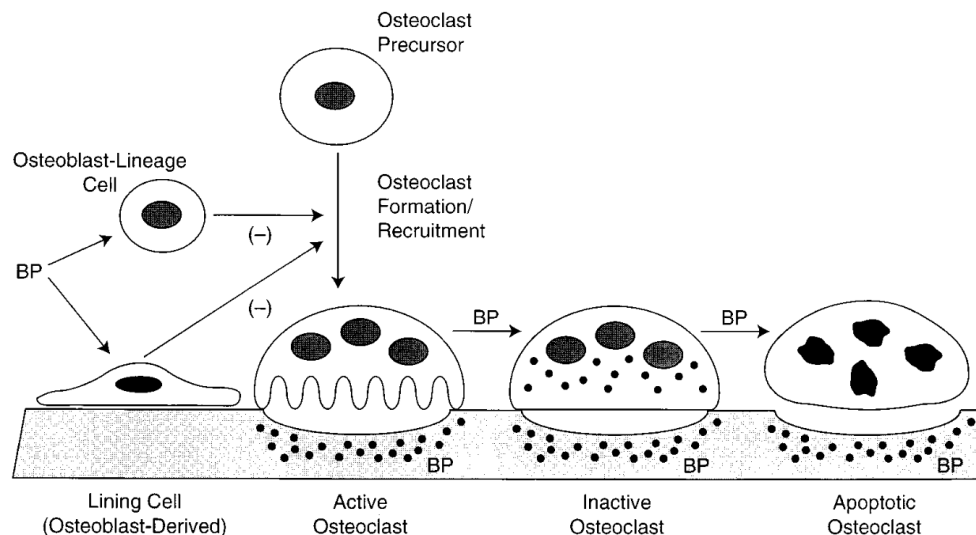


Figura 9 - Mecanismo de ação dos BF's esquematizado. Adaptado de (Rodan & Fleisch, 1996).

Administração, distribuição, metabolização e eliminação (ADME):

Os bifosfonatos são administrados por via oral ou intravenosa (IV), dependendo do medicamento específico e da indicação de uso. Alguns BF's estão disponíveis apenas na forma oral enquanto outros podem ser administrados por via IV (biodisponibilidade de 100%) em casos específicos, como no tratamento de doenças ósseas mais graves. Após a administração, no caso dos BF's orais, temos uma baixa biodisponibilidade (1 a 5%), ou seja, apenas uma pequena porção da dose administrada é absorvida pelo trato gastrointestinal (GI), no estômago, no duodeno e no íleo. Essa absorção é realizada através de um mecanismo de transporte paracelular e ativo. Posto isto, é então importante tomar os BF's com o estômago vazio, pelo menos 30 minutos antes de qualquer alimento, bebida ou outros medicamentos, para garantir uma absorção adequada (Cremers et al., 2019; Torregrosa & Ramos, 2010).

Após a absorção, os BF's são rapidamente distribuídos pelo tecido ósseo, e ligam-se fortemente à hidroxiapatita dos ossos. Uma pequena quantidade de BF's pode ser encontrada no plasma sanguíneo, mas a concentração é geralmente muito baixa. De facto, cerca de 50 a 80% do medicamento é absorvido pelo osso. O resto é excretado na urina sem sofrer metabolização (Torregrosa & Ramos, 2010).

Em relação à metabolização, esta é mínima no organismo. A maioria dos BF's são excretados de forma inalterada pelos rins, sem sofrer um extenso metabolismo hepático, isto porque o grupo P-C-P torna-os resistentes à hidrólise química e enzimática

(Cremers et al., 2019). Contudo, quando há metabolização, essa ocorre de maneira distinta nas duas classes de BF's (que serão descritos posteriormente). Os BF's não nitrogenados são incorporados intracelularmente em análogos citotóxicos do Trifosfato de adenosina (ATP). Pelo contrário, os nitrogenados, mais potentes, não são metabolizados e funcionam de maneira diferente para levar à apoptose dos Oc. Assim, esses fármacos inibem a enzima farnesil pirofosfato sintase na via do mevalonato, o que faz com que os Oc bem como os macrófagos percam a sua função de maneira imediata, sofrendo apoptose (Luckman et al., 2009).

A eliminação dos bifosfonatos ocorre principalmente através da excreção renal. Após a administração oral, a eliminação dos BF's ocorre ao longo de vários dias ou semanas, dependendo do medicamento específico. Já após a administração IV, a excreção renal é mais rápida, com uma eliminação mais completa nos primeiros dias após a dose (Cremers et al., 2019).

Indicações:

Os BF's são utilizados em várias condições clínicas, principalmente nas doenças ósseas. Temos como principais indicações:

- Osteopenia:

Caracteriza-se como sendo um desequilíbrio do processo de remodelação óssea que leva a uma perda precoce de densidade mineral óssea (DMO) (entre -1% e -2,4%, sendo valores até -1% considerados normais com o envelhecimento). A fase inicial desta doença é totalmente assintomática, o que faz com que a prescrição de BF's permite agir de maneira preventiva. No entanto, essa condição pode agravar-se e evoluir para a osteoporose (Ruggiero et al., 2022).

- Osteoporose:

É uma condição que se caracteriza pela diminuição da densidade óssea e aumento do risco de fraturas. Neste caso, os BF's podem ser usados em prevenção. Eles ajudam a aumentar a densidade mineral óssea (DMO) e reduzem o risco de fraturas ósseas (Drake et al., 2015).

- Doença de Paget:

É uma condição óssea crónica caracterizada pela remodelação óssea acelerada e desorganizada. Nesta doença, os BF's reduzem a atividade dos osteoclastos e normalizam a remodelação óssea (Cremers et al., 2019).

- Metástases ósseas:

Alguns pacientes com cancro podem apresentar metástases nos ossos. Neste caso, os BF's vão ajudar a reduzir a dor óssea, prevenir complicações como fraturas patológicas e melhorar a qualidade de vida (Cremers et al., 2019).

- Hipercalemia maligna:

Define-se como um aumento anormal dos níveis de cálcio no sangue em casos de cancro avançado. Os BF's vão então reduzir os níveis de cálcio, inibindo a reabsorção óssea e diminuindo a libertação de cálcio dos ossos para a corrente sanguínea (Zagzag et al., 2018).

- Mieloma múltiplo (MM):

É um cancro ósseo que advém de uma mutação genética nos plasmócitos da medula óssea que os transforma em mieloma. Consequentemente, essas células vão produzir novas células anormais que não sofrem apoptose quando são velhas ou danificadas, formando assim um grupo de células de mieloma, ou mieloma múltiplo. Esta situação leva a um enfraquecimento e até à fratura dos ossos. Os BF's permitem então reforçar os ossos, diminuindo a velocidade do processo de desenvolvimento da doença (Montefusco et al., 2009).

- Osteogénese imperfeita (OI):

A OI é uma doença rara e complexa do tecido conjuntivo tipo I. Caracteriza-se principalmente por fraturas espontâneas ou traumatismos mínimos, mas os sintomas e a gravidade variam muito consoante o doente. A terapia com BF's é considerada o *gold standard* neste caso porque permite diminuir o risco de fratura e a dor óssea (Deguchi et al., 2021).

A escolha do BF consoante o paciente (a sua condição clínica, história médica e fatores individuais) é crucial e deve ser feita com precaução (Hernandez et al., 2018).

b) Dois grupos de BF's

Existe duas categorias principais de BF's: os não nitrogenados (não-N-BF's), tais como o etidronato, o clodronato, o tiludronato, e os nitrogenados (N-BF's), tais como o pamidronato, o alendronato, o ibandronato, o risedronato e o zoledronato. Em 1977, a FDA autorizou os BF's não nitrogenados. Só mais tarde, em 1991, é que foram introduzidos os BF's nitrogenados, considerados como sendo em média 700 vezes mais potentes que os não nitrogenados (Kates & Ackert-Bicknell, 2016). Ao contrário dos não-N-BF's, os N-BF's apresentam uma maior ligação à hidroxiapatita presente nos ossos (de-Freitas et al., 2016).

Os BF's são os análogos do pirofosfato. De facto, são compostos não hidrolisáveis nos quais a ligação P-O-P do pirofosfato é alterada por uma ligação P-C-P (Fig.10). A Figura 10 também mostra a atividade relativa de vários BF's como por exemplo a do etidronato, um BF não nitrogenado (Eti) com uma atividade inibitória da reabsorção óssea definida como 1,0. Quanto maior a atividade, menor é a dose clínica necessária. Tanto os N-BF's como os não-N-BF's, ligam-se fortemente à hidroxiapatita óssea, mas a ordem de afinidade difere.

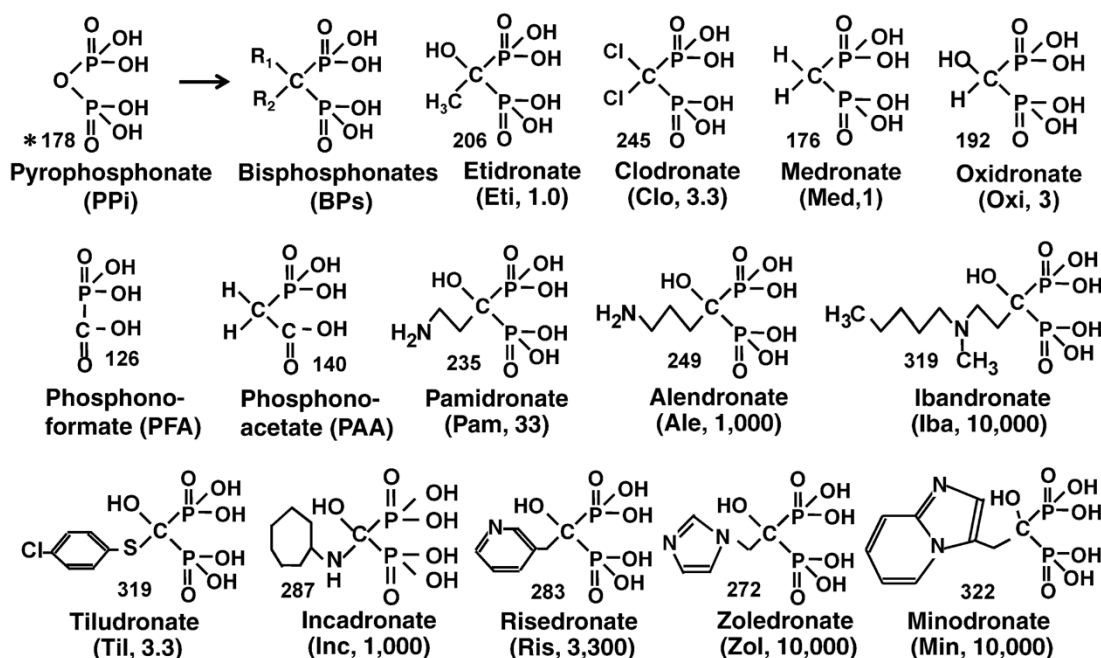


Figura 10 - Estruturas de vários tipos de BF's, N-BF's e não N-BF's. Os BF's possuem duas estruturas ácidas (-PO₃H₂). PFA e PAA também possuem duas estruturas ácidas (uma -PO₃H₂ e um -CO₂H). *Pesos moleculares. Abreviaturas e potências de reabsorção anti óssea de BF's são mostradas entre parênteses. Adaptado de (Endo et al., 2017).

Quando o osso contendo BF's é reabsorvido, os BF's são libertados na lacuna ácida criada pelo Oc, e são absorvidos por estas células. Os não N-BF's tendem a atuar inibindo a formação de novos cristais de hidroxiapatita, o que reduz indiretamente a reabsorção óssea. Esses medicamentos induzem apoptose no Oc, incorporando-se em ATP e reduzindo assim a reabsorção através da diminuição do número de células ativas do Oc na superfície óssea. Os N-BF's, mais amplamente utilizados atualmente, inibem a enzima farnesil difosfato sintase, uma enzima-chave na via do mevalonato. Esta via permite entre outros a manutenção da membrana celular. Inibindo esta via, a membrana celular dos Oc's vai romper-se. Isto resulta em alterações citoesqueléticas no Oc, que inibem a sua atividade e/ou podem induzir a sua apoptose. Além desta inibição, os N-BF's vão estimular os Ob's a produzir um fator de inibição dos Oc's, o que vai bloquear a diferenciação e levar a uma diminuição da reabsorção óssea (Cremers et al., 2019).

c) Efeitos secundários e osteonecrose

Ambos os tipos de BF's (especificamente os de segunda e terceira geração) contribuem para aumentar a DMO e reduzir a incidência de fraturas em pacientes com osteoporose e outras doenças ósseas relacionadas. No entanto, é importante realçar que os BF's têm algumas limitações e efeitos colaterais. Com toma de BF's orais, os riscos relatados a curto prazo incluem intolerância GI superior com dispepsia, náuseas ou dor abdominal, dor musculoesquelética crônica grave ou ainda inflamação ocular. Com uma administração IV, pode ocorrer reações de fase aguda que se manifestem em mialgias, artralgias e febre, mas também hipocalcemia (Drake et al., 2015).

Mais recentemente, foram descritos potenciais efeitos adversos raros associados à utilização prolongada de BF's para o tratamento da osteoporose. A incidência da osteonecrose da mandíbula (ONJ) em doentes tratados com BF's para a osteoporose é extremamente rara, com estimativas atuais de ~1 por 10.000 a 1 por 100.000 pessoas por ano, uma taxa que é apenas ligeiramente superior à observada na população em geral (<1 por 100.000 pessoas por ano) (Drake et al., 2015).

É importante destacar que em pacientes com comprometimento da função renal, a eliminação dos BF's pode ser reduzida, levando a uma maior exposição ao

medicamento e potencialmente aumentando o risco de efeitos colaterais. Portanto, o ajuste de dose pode ser necessário em pacientes com insuficiência renal e o seu uso deve então ser monitorizado e prescrito por um profissional de saúde adequado (Cremers et al., 2019).

2. Denosumab

a) Diferenças e semelhanças do Denosumab com os BF's

O denosumab é um medicamento usado no tratamento de certas doenças ósseas, como a osteoporose e o cancro ósseo. É um anticorpo monoclonal IgG2 totalmente humano, inibidor da proteína RANKL (que se liga ao ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B com uma elevada especificidade e afinidade, impedido a sua ligação com RANK). Esta proteína permite a regulação da reabsorção óssea, ou seja, é fundamental para a diferenciação, função e sobrevivência dos Oc's. O denosumab vai bloquear a ação do RANKL, impedindo assim que os Oc's sejam ativados. Isso resulta numa redução da perda óssea e numa diminuição do risco de fraturas em pacientes com osteoporose (Lyu et al., 2019).

Por outro lado, os BF's atuam inibindo a atividade dos Oc's, interferindo diretamente no metabolismo ósseo e reduzindo a reabsorção óssea. Devido aos seus diferentes mecanismos de ação, os BF's têm normalmente um efeito anti-reabsorção persistente após a sua interrupção. De outro modo, o denosumab permite um turnover ósseo rapidamente reversível depois da interrupção, levando a um fenómeno transitório de “*rebound*” (Baron et al., 2011).

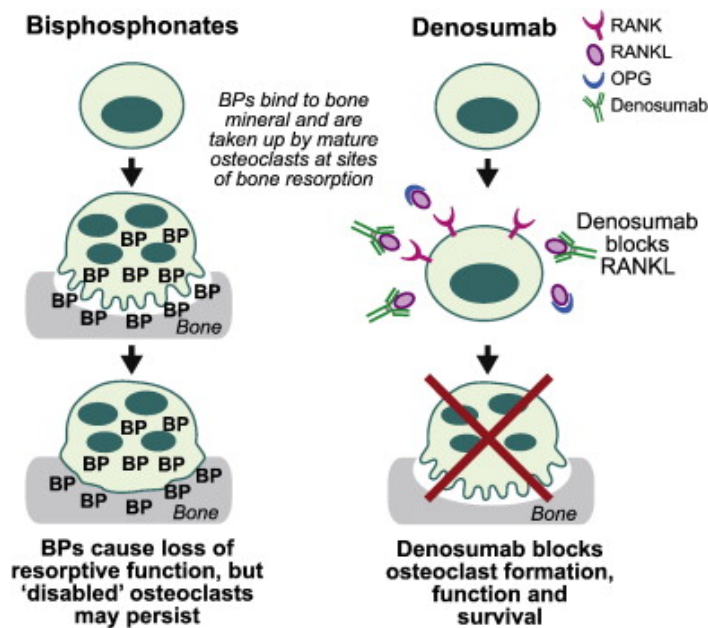


Figura 11 - Diferença de funcionamento entre os BF's e o denosumab no Oc. Adaptado de (Baron et al., 2011).

A administração do denosumab é feita por injeções subcutâneas, geralmente uma vez a cada seis meses (Sohn et al., 2014). De outro modo, existe várias formas de administração dos BF's: em comprimidos orais (tal como para o alendronato ou o risedronato) ou ainda em injeções IV (tal como para o ácido zoledrónico) (Torregrosa & Ramos, 2010).

Além do modo de administração em si próprio, a frequência de administração também difere entre os fármacos. Deste modo, o denosumab é geralmente administrado de seis em seis meses, enquanto os BF's podem ser administrados uma vez por semana, uma vez por mês ou em intervalos maiores, consoante o medicamento (Lyu et al., 2019).

Em termos de eficácia, o denosumab e os BF's são similares. Ambos permitem a redução do risco de fraturas em pacientes com osteoporose. No entanto, essa eficácia varia entre os medicamentos e as características individuais de cada paciente. De acordo com Lyu et al., o denosumab melhora a DMO de maneira muito mais significativa do que os BF's em localizações tais como a coluna lombar, a anca e o colo do fêmur aos 12 e 24 meses. Por outro lado, apenas um estudo demonstrou uma maior redução das fraturas osteoporóticas com o tratamento com denosumab. Devem então ser realizados mais estudos longitudinais com follow-up a longo prazo e com um grande número de amostras para confirmar a diferença de eficácia (Lyu et al., 2019).

A diferença significativa na forma como o denosumab e os BF's afetam os Oc's reside no seu mecanismo de ação: os BF's atuam no interior das células, enquanto o denosumab atua no ambiente externo que rodeia as células (Baron et al., 2011).

Resumindo, podemos apontar três principais diferenças entre o denosumab e os BF's:

- Nas mulheres que não receberam tratamento ou ainda nas que estão a fazer a transição do alendronato para o denosumab, grupos já caracterizados por níveis baixos de marcadores de renovação óssea, verifica-se uma diminuição acentuada dos níveis dos marcadores bioquímicos de renovação óssea. Isto sugere que o denosumab é um inibidor da remodelação óssea mais potente do que os BF's.
- Ao comparar o denosumab com o alendronato, foi observado que o tratamento com denosumab leva a aumentos mais significativos na densidade mineral óssea (DMO). De facto, o denosumab é um anticorpo circulante, e, conseqüentemente, atinge todas as áreas do osso, ao contrário dos BF's. No entanto, ainda é incerto se o denosumab tem efeitos significativamente maiores na porosidade e/ou espessura cortical em comparação com os BF's.
- O efeito do denosumab no turnover ósseo é rapidamente reversível se o tratamento for suspenso, ao contrário dos BF's, cujo efeito permanece ainda muito tempo depois do fim do tratamento.

(Baron et al., 2011)

b) Indicações e efeitos secundários do Denosumab

O denosumab é usado principalmente no tratamento da osteoporose e de alguns tipos de cancro do osso, tal como o mieloma múltiplo e o cancro da mama em fase metastático (quando atinge o osso). Nesses casos, o medicamento ajuda a reduzir a dor óssea e a prevenir complicações relacionadas à doença (Fallon et al., 2018).

Como já referido anteriormente, a administração é feita com injeções subcutâneas, que são realizadas geralmente uma vez a cada seis meses no tratamento da osteoporose. No entanto, no caso do cancro do osso, as injeções são efetuadas num prazo de tempo mais curto, sendo esse de mais ou menos uma vez por mês (Sohn et al., 2014).

Este fármaco apresenta vários efeitos secundários, como problemas dermatológicos, infeções, hipocalcemia (baixos níveis de cálcio no sangue) e risco aumentado de fraturas atípicas do fémur (Lyu et al., 2019).

Até hoje, ainda não foi encontrada uma diferença significativa entre os perfis de segurança do denosumab e dos BF's aos 12 meses. O denosumab não apresenta uma taxa mais elevada de efeitos secundários e graves em comparação com os BF's (Lyu et al., 2019).

C. REABSORÇÃO ÓSSEA, OSTEONECROSE E OSTEONECROSE MAXILAR RELACIONADA AO USO DE MEDICAMENTOS

1. Definições

A Osteonecrose define-se como uma necrose óssea causada pela obstrução ou défice de fornecimento sanguíneo, levando à morte do segmento ósseo que deixa de ser vascularizado (Xourania Nicolatou-Galitis et al., 2019).

A osteonecrose maxilar (ONM) caracteriza-se por uma lesão oral que pode atingir o osso mandibular e/ou maxilar. Estas lesões podem manifestar-se por meio de dores e secreções purulentas, sendo essas por vezes assintomáticas (Xourania Nicolatou-Galitis et al., 2019). Além disso, a osteonecrose acontece com mais frequência nos maxilares porque a boca é a única localização do corpo que serve como porta de entrada direta para todos os tipos de microrganismos provenientes do ambiente exterior (Ruggiero et al., 2022).

A osteonecrose maxilar relacionada ao uso de medicamentos (MRONJ) engloba a osteonecrose maxilar relacionada com BF's (BRONJ) - que é um resultado desfavorável reconhecido associado ao tratamento prolongado com BF's, ocorrendo independentemente de qualquer história prévia de radioterapia da mandíbula - a osteonecrose maxilar relacionada com denosumab (DRONJ) e a osteonecrose maxilar induzida por inibidores da angiogénese (Kawahara et al., 2021; Ruggiero et al., 2022).

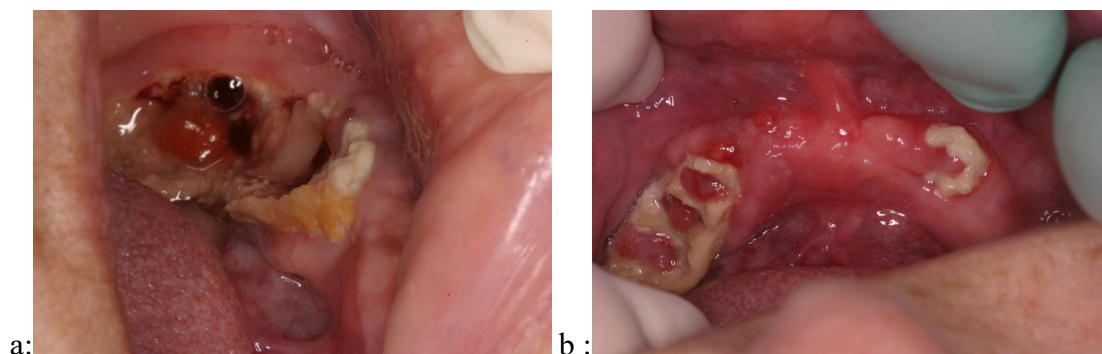


Figura 12 (a e b) – Fotografias intraorais de zonas com MRONJ. Adaptado de (Prof. Dr. Mano Azul).

A MRONJ deve ser distinguida das outras formas de ONM e identificada através da história e do exame clínico. Os seguintes elementos são características da MRONJ:

- Tratamento atual ou anterior com terapêutica anti-reabsortiva isolada ou em combinação com imunomoduladores ou medicamentos antiangiogénicos;
- Osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fistula intraoral ou extraoral na região maxilofacial que persiste há mais de oito semanas;
- Sem histórico de radioterapia nos maxilares ou doença metastática nos maxilares (Ruggiero et al., 2022).

A MRONJ é um efeito adverso raro, mas potencialmente grave, associado a doses cumulativas elevadas de BF's ou denosumab. Estes fármacos são maioritariamente utilizados para reduzir o risco de complicações esqueléticas em doentes com perda de massa óssea resultante do tratamento prolongado para o cancro ou a osteoporose, ou ainda em doentes com doença óssea maligna (Xourania Nicolatou-Galitis et al., 2019).

A osteonecrose mandibular merece um cuidado especial, embora a sua incidência seja muito baixa. É raro ocorrer com BF's orais. De facto, os fatores de risco predisponentes incluem a administração de BF's IV durante longos períodos, doses elevadas de corticosteroides, abuso de álcool e/ou tabaco e sobretudo fatores locais como a doença periodontal, extração dentária e cirurgia maxilofacial (Torregrosa & Ramos, 2010).

Durante o tratamento com BF's e no caso de uma cirurgia dentária, pode-se recomendar, em casos de doenças malignas (como por exemplo no mieloma múltiplo) fazer profilaxia antibiótica antes e depois do procedimento durante 10 dias. Estudos indicam que essa profilaxia tem um efeito protetor e reduz a incidência da MRONJ após cirurgias dentárias. Para além disso, é essencial sempre manter uma boa higiene oral (Montefusco et al., 2009).

2. Estádios da MRONJ

Seguindo a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)*, podemos descrever quatro estádios da MRONJ, sendo eles:

Tabela 1 - Estádios de MRONJ e as observações clínicas correspondentes. Adaptado de (Ruggiero et al., 2022).

Estadio	Observação clínica
0	Não há osso exposto. Não se observa osso necrótico nesta fase de maneira significativa, embora haja presença de sintomas inespecíficos (dores) ou achados clínicos (perda de dentes) e radiográficos (perda de densidade óssea). É um estágio de potencial precursor da MRONJ.
1	Osso exposto e necrótico ou fístula em pacientes assintomáticos, mas sem presença de infecção/inflamação. Estes doentes também podem apresentar os achados radiográficos observados no estadio 0 na região do osso alveolar.
2	Osso exposto e necrótico, ou fístula e presença de infecção/inflamação. São pacientes sintomáticos e também podem apresentar os achados radiográficos observados no estadio 0 na região do osso alveolar.
3	Osso exposto e necrótico ou fístulas e presença de infecção, e de um ou mais dos aspetos seguintes: <ul style="list-style-type: none">- Osso necrótico exposto que vai além da região do osso alveolar (ou seja, bordo inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e osso zigomático);- Fratura patológica;- Fístula extra-oral;- Comunicação oral antral/oral-nasal;- Osteólise que se estende ao bordo inferior da mandíbula ou ao pavimento do seio.

3. Incidência da MRONJ

A ocorrência e a frequência da MRONJ são comparativamente raras, mas são significativamente mais comuns em doentes oncológicos submetidos a tratamentos intensos com agentes anti-reabsortivos ou inibidores da angiogênese, do que em doentes com osteoporose que tomam BF's orais ou denosumab. Múltiplos fatores, incluindo fatores locais, sistêmicos e outros fatores de risco, contribuem para o desenvolvimento de MRONJ (Kawahara et al., 2021).

Estudos realizados em animais como em humanos mostraram que uma medicação anti-reabsortiva, associada a inflamação ou infecção, é necessária e suficiente para induzir MRONJ, mas é, no entanto, uma doença multifatorial (Ruggiero et al., 2022).

Grande parte dos doentes com MRONJ têm outras doenças associadas a essa e são por consequente polimedicados. Isso faz com que aumente ainda mais os riscos de MRONJ, mas também que dificulte a estimativa da sua incidência e prevalência (Ruggiero et al., 2022).

Relativamente à administração de fortes doses de BF's e denosumab em pacientes com cancro, foi realizada em 2020 uma revisão sistemática e meta-análise onde foi comparado, entre outros, a incidência da MRONJ entre o ácido zoledrónico (ZA) e o denosumab em pacientes oncológicos. A ocorrência de DRONJ em doentes com cancro em tratamento com denosumab variou entre 0,5% e 2,1% ao fim de um ano, 1,1% a 3,0% ao fim de dois anos e 1,3% a 3,2% ao fim de três anos de tratamento. Por outro lado, a incidência de BRONJ em doentes com cancro tratados com ZA variou entre 0,4% e 1,6% ao fim de um ano, 0,8% e 2,1% ao fim de dois anos e 1,0% e 2,3% ao fim de três anos de tratamento. Assim, concluiu-se que existiram diferenças significativas entre o denosumab e o ZA em termos do risco de desenvolver MRONJ após um, dois e três anos de tratamento. No entanto, não se registaram diferenças significativas entre os dois tratamentos em termos do prognóstico dos doentes. Deste modo, o denosumab está associado a um risco significativamente mais elevado de desenvolver MRONJ em comparação com o ZA, nos pacientes oncológicos, apesar de não haver diferenças no prognóstico dos doentes entre os dois tratamentos (Barbosa et al., 2020).

Estima-se que a taxa de ocorrência de BRONJ em doentes que recebem terapêutica IV de BF's (neste caso zoledronato) varia entre 0,02% e 18,0%, enquanto que os doentes que tomam BF's orais estão associados a uma incidência muito mais baixa, sendo esse valor em média de 0,047% (Ruggiero et al., 2022).

Numa revisão sistemática realizada por de Boissieu et al., foi relatado que a maior prevalência de MRONJ observada em quatro ensaios clínicos aleatórios era devida a uma dose mais elevada de denosumab (de Boissieu et al., 2017).

a) Administração oral VS intravenosa

Em 2021, Kim et al. publicou um artigo sobre uma nova relação entre o método de administração de BF's e a progressão da MRONJ. Como foi relatado neste estudo, é muito mais frequente acontecer MRONJ quando um BF é administrado por via IV do que por via oral. Contudo, isso também depende da potência do fármaco e do tempo em que fica retido no organismo (Kim et al., 2021). Acresce-se que, a necrose causada pelos BF's orais parece ocorrer com menos frequência, com menor gravidade e tende a responder melhor à descontinuação do fármaco. Antigamente, o principal tratamento nesse caso era o desbridamento cirúrgico (Grant et al., 2008). No entanto, estudos mais recentes mostraram que existia uma alternativa ao tratamento cirúrgico, nomeadamente o tratamento não cirúrgico, que consiste em tratar as lesões de MRONJ localmente (Hadaya et al., 2018).

Através deste estudo, foi possível concluir que:

- Os BF's administrados por via IV diminuem o rácio RANKL/OPG para um nível significativamente mais elevado em comparação com os BF's administrados por via oral. Ou seja, a diminuição desse rácio pode potencialmente levar ao desenvolvimento de fases mais avançadas de MRONJ;
- Os BF's administrados por via IV exercem um efeito supressor mais forte sobre os níveis de expressão de marcadores osteoclásticos em comparação com os administrados por via oral, independentemente da dosagem e da medicação prescrita. Dentro desses marcadores, encontramos o rácio RANKL/OPG (falado anteriormente), a TRAP e a subfamília N membro 4 do canal de potássio ativado por cálcio (Kcnn4) (Kim et al., 2021).

A fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP), é um marcador histoquímico dos Oc's. Mais recentemente, foi igualmente reconhecida como sendo uma molécula de ocorrência generalizada com funções no esqueleto e no sistema imunitário. A TRAP é expressa por vários tipos de células tais como Oc's, macrófagos, células dendríticas, entre outras (Hayman, 2008).

Kcnn4, é um gene humano que codifica a proteína KCa3.1, ativada pelo cálcio intracelular. Foi descoberta recentemente como sendo um biomarcador promissor para avaliar a atividade dos Oc's induzida por RANKL (Kim et al., 2021).

Os resultados deste estudo demonstram que os BF's IV inibem os marcadores estudados (a TRAP, o rácio RANKL/OPG e Kcnn4) a um nível mais elevado do que os seus homólogos orais. Isto resulta numa diminuição da atividade osteoclástica. Assim sendo, podemos dizer que a injeção IV de BF's agrava a progressão da doença de MRONJ (Kim et al., 2021).

Em 2009, Madrid e Sanz chegaram à conclusão de que a colocação de implantes é segura em pacientes sob tratamento de BF's orais há menos de 5 anos, uma vez que não foi relatado nenhum caso de MRONJ precoce (Madrid & Sanz, 2009).

No entanto, noutro estudo mais recente realizado em 2016 que permitiu comparar dois grupos: o primeiro constituído por pacientes que desenvolveram MRONJ de forma precoce a seguir à colocação de implantes (entre 2 e 10 meses) e o segundo por pacientes que desenvolveram MRONJ a longo prazo após a colocação de implantes (entre 1 e 15 anos); foi observado que no primeiro grupo, todos os pacientes (5) menos um tinham um tratamento de BF's orais para osteoporose (apenas um tinha BF's IV para um cancro). Pelo contrário no segundo grupo, quase todos os pacientes (8) estavam tratados por BF's IV para doença maligna, e apenas um fazia BF's orais para osteoporose. Chegou-se à conclusão que o risco de desenvolver MRONJ a longo prazo é menor para doentes a serem tratados com BF's orais, mas é maior a curto prazo do que para doentes medicados com BF's IV (Giovannacci et al., 2016).

b) Em comparação com vários BF's

A osteonecrose maxilar relacionada ao uso de BF's é uma condição em que ocorre a morte do osso na região da mandíbula ou da maxila, geralmente associada a procedimentos dentários invasivos tais como extrações. Marx foi o primeiro a descrever casos de MRONJ, em 2003, com o pamidronato e o zoledronato administrados em IV para a hipercalcemia relacionada com mieloma múltiplo, ou com carcinoma da mama metastático ou para osteoporose. Os BF's são fármacos utilizados há algumas décadas; e nenhum outro medicamento desta classe, a não ser estes aqui descritos utilizados para tratar a osteoporose foram associados à necrose óssea avascular nos maxilares. Assim, os não N-BF's tais como o etidronato, o risedronato e o tiludronato eram utilizados frequentemente e não causavam necrose óssea. Sabe-se que estes fármacos são BF's que não contêm nitrogénio e são então rapidamente metabolizados. Por outro lado, o pamidronato e o zoledronato, contêm nitrogénio, e são por consequente muito mais potentes e não são metabolizados. Assim sendo, ficam presos no osso e vão ter um efeito a longo prazo resultando em necrose óssea (Marx, 2003). No entanto, outros estudos mostraram que o risedronato era um dos fármacos mais associados ao risco de MRONJ nos pacientes que colocavam implantes dentários (Fiorillo et al., 2022).

Num estudo realizado em 2010 por Grbic et al., foi demonstrado que o risco de desenvolver osteonecrose para doentes com osteoporose e medicados com zoledronato por via IV encontra-se por volta de valores de 0,0002%. Foi encontrado apenas um caso de ONM numa população clinicamente diversa de 5.903 doentes tratados com zoledronato, em comparação com um caso relatado entre 5.140 doentes que estavam a receber um placebo (Grbic et al., 2010).

Tabela 2 - Tipos de BF's, a via de administração e as doenças pelas quais estão indicados. Adaptado de (Hwang & Wang, 2006).

Fármaco	Via de administração	Doença
Etidronato	Oral	Doença de Paget, hipercalcemia maligna, osteoporose (com alendronato)
Pamidronato	IV	Doença de Paget refratária, hipercalcemia maligna, osteoporose (com alendronato)
Ácido zoledrónico	IV	Hipercalcemia maligna
Alendronato	Oral	Osteoporose
Tiludronato	Oral	Doença de Paget
Risedronato	Oral	Doença de Paget, osteoporose

c) BF's VS Denosumab

Tal como os BF's, o denosumab (um anticorpo anti RANKL) está associado a um risco acrescido de ONM (de Boissieu et al., 2017).

Tanto os BF's como o denosumab são medicamentos utilizados no tratamento de doenças ósseas. A prevalência de MRONJ nos pacientes a tomar Denosumab é pelo menos tão elevada como nos que tomam BF's, igualmente devido à sua capacidade de aumento da potência de inibição da reabsorção óssea. No entanto, ainda falta saber muito acerca dos mecanismos exatos que levam à ONM em pacientes tratados tanto com BF's como com denosumab (Ruggiero et al., 2022).

Temos de considerar duas situações distintas: por um lado pacientes com osteoporose e, por outro, pacientes oncológicos. Consoante isso, o risco de desenvolver MRONJ difere. No caso de um paciente com osteoporose, o risco de desenvolver MRONJ para doentes expostos:

- Aos BF's orais é igual ou inferior a 0,05% (Ruggiero et al., 2022).
- Ao denosumab durante 10 anos é de 0,3% (Bone et al., 2017). O risco de osteonecrose em doentes com osteoporose e medicados com romosuzumab varia entre 0,3 e 0,5% (Saag et al., 2017).

Contudo, foi relatado nesse estudo efetuado em 2017 por Saag et al., em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose que apresentavam um risco elevado de fratura, tratadas com romosuzumab (um anticorpo monoclonal) durante 12 meses, seguido de alendronato (um BF) resultou num risco de fratura significativamente menor do que só com o alendronato isolado (Saag et al., 2017).

No caso de um paciente com doença oncológica, o risco de desenvolver MRONJ para doentes expostos:

- Ao zoledronato varia entre 0 e 18%, sendo inferior a 5% na maioria dos estudos;
- Ao denosumab varia entre 0 e 6,9%, sendo inferior a 5% na maioria dos estudos. (Ng et al., 2021).

4. Tratamento da MRONJ

Existe, para cada caso clínico que envolva doentes em risco de MRONJ, conselhos e recomendações clínicas específicas para prevenir a sua ocorrência. Além disso, existem abordagens de tratamento para o controlo da MRONJ em cada fase da doença.

Tabela 3 - Recomendações clínicas consoante cada estadio de MRONJ. Adaptado de (Kawahara et al., 2021; Ruggiero et al., 2022)

Estadio de MRONJ	Recomendações clínicas
0	Gestão de forma sistémica, são utilizadas medidas como o uso de analgésicos e antibióticos. Além disso, são ensinadas práticas de boa higiene oral, incluindo bochechos de clorexidina e limpeza de fístulas e bolsas periodontais.
1	É aconselhado aos doentes utilizar colutórios antimicrobianos e fazer exames clínicos regulares de 3 em 3 meses. Recomenda-se a melhoria da higiene oral através de bochechos e da limpeza de fístulas e bolsas periodontais. É fornecida educação aos doentes e são revistas as indicações para a continuação da terapêutica com BF's.
2	As opções de tratamento sintomático envolvem uma combinação ou utilização singular de antibióticos orais e/ou bochechos antimicrobianos. É dada prioridade à gestão da dor e é efetuado uma destartarização para aliviar a irritação dos tecidos moles e controlar a infeção.
3	O tratamento envolve a utilização de colutórios antimicrobianos, terapia antibiótica e controlo eficaz da dor. O desbridamento cirúrgico ou a ressecção podem ser necessários para o alívio a longo prazo da infeção e da dor. É efetuada a extração de um dente em osso exposto ou necrótico, que atua como fonte de infeção, se existir envolvimento dentário. O apoio nutricional é fornecido através de suplementos e injeções para manter uma nutrição adequada.

No entanto, o processo de bochechos de clorexidina não elimina totalmente o biofilme presente no osso descoberto. Assim sendo, continua a ser uma fonte persistente de irritação, inflamação e conduz frequentemente a infeções. Numa investigação realizada por Hadaya et al., em 2018, foi ensinado aos pacientes para utilizar um cotonete ou uma pequena escova de dentes embebida em clorexidina para remover meticulosamente toda a placa bacteriana e detritos do osso exposto. Esta prática, sendo aplicada a uma grande amostra de pacientes, foi então referida como tratamento local e não cirúrgico das lesões de MRONJ, sendo uma boa alternativa no caso de um paciente apresentar um estágio 1 ou 2 de MRONJ ou ainda quando não é possível submeter o paciente a procedimentos cirúrgicos maiores (Hadaya et al., 2018).

Com base na mesma ideia, a *American Society for Bone and Mineral Research* recomendou, em 2015, vários tratamentos para a ONM, desde a terapia não cirúrgica até à intervenção cirúrgica precoce nos casos mais severos ou persistentes (Khan et al., 2015).

D. COMO ESTES FÁRMACOS TÊM UM IMPACTO NO SUCESSO DOS IMPLANTES

Nos pacientes sem problemas médicos significativos, os implantes dentários demonstraram taxas de sucesso que variam entre 90% e 95% num período de 10 anos. No entanto, as falhas dos implantes dentários podem ocorrer por várias razões. Estas incluem uma osteointegração inadequada durante o período de cicatrização inicial ou, uma vez em utilização, problemas potenciais como a fratura ou infecção nos tecidos que rodeiam o implante, o que pode levar a uma perda de suporte do implante. Nas fases iniciais, após a colocação do implante, os doentes podem ter complicações como dor, infecção ou, em casos raros, neuropatia (que se pode manifestar quando um nervo fica danificado) (Spiekermann H et al., 1995).

Em conclusão de uma revisão sistemática que examinou um total de 1339 indivíduos (cujo 528 tinham usado BF's previamente e 811 não tinham usado), envolvendo a inserção de 3748 implantes (1330 em utilizadores de BF's e 2418 em não utilizadores de BF's), registou-se 152 casos de perda de implantes (113 em utilizadores de BF's e 39 em indivíduos sem história de BF's). Para além de que, a maioria das lesões de osteonecrose situavam-se principalmente nas regiões posteriores (de-Freitas et al., 2016).

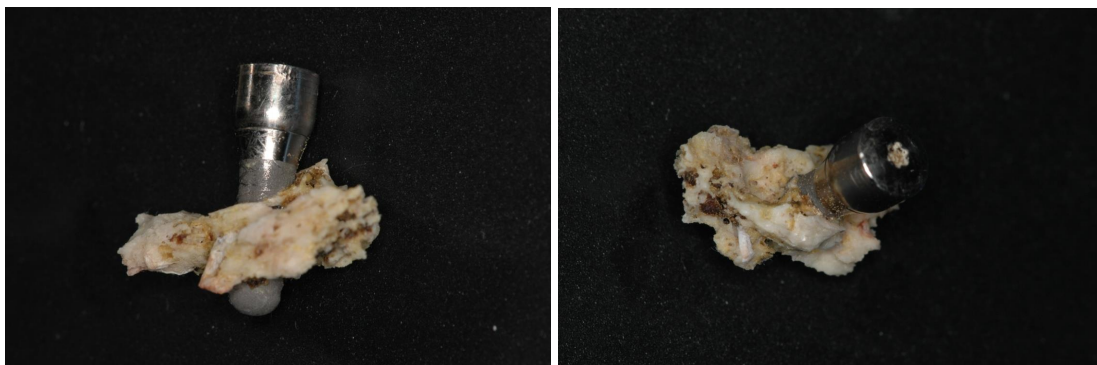


Figura 13 - Fotografias de um implante extraído junto com o osso necrótico sequestrado, apresentando uma falha em bloco e por consequente mostrando o insucesso do mesmo. Adaptado de (prof. Mano Azul).

Esse tipo de sequestro em bloco do implante junto a osso necrótico (fig. 13) parece ser uma consequência tardia da MRONJ, mas é sempre preciso tentar diagnosticar a causa de forma mais pormenorizada possível (Granate-Marques et al., 2019).

1. Doença maligna VS osteoporose/osteopenia

Em 2018, Schimmel et al. relatou o efeito da idade avançada e/ou das condições médicas sistémicas na sobrevivência dos implantes dentários. Entre os diferentes estudos realizados, investigaram o sucesso e a longevidade dos implantes dentários em pacientes submetidos a tratamentos anti-reabsortivos devido à osteoporose e/ou à terapia oncológica. Nos 15 estudos analisados, 12 apresentavam uma taxa de sobrevivência, em que a média foi calculada e resultou num valor de 89%. A percentagem encontrada é relativamente alta devido ao facto de que, a maior parte dos estudos analisados foram realizados em pacientes a fazer terapêutica anti-reabsortiva para a osteoporose, e que, por norma, são tratamento de baixas doses. Porém, pacientes com doenças malignas, tais como metástases ósseas, recebem elevadas doses de medicação anti-reabsortiva e consequentemente, têm um risco aumentado de complicações após a colocação de implantes, entre outros por causa de estarem associados a um risco maior de MRONJ (Schimmel et al., 2018).

Noutro estudo realizado em 2013, o tempo médio entre a colocação do implante e o aparecimento de BRONJ foi de 20,9 meses. Para os doentes com uma doença maligna subjacente, este intervalo médio foi de 17 meses, embora para os doentes com osteoporose foi de 25,6 meses. Este estudo permite então perceber que em média, a BRONJ tem tendência em aparecer mais rápido nos pacientes com doenças malignas do que nos pacientes com doenças benignas (Jacobsen et al., 2013).

A toma de BF's ou denosumab para pacientes com osteoporose não aumenta o risco de insucesso de implantes, relativamente à osteointegração em comparação com pacientes saudáveis. No entanto, a MRONJ após a cirurgia de implantes dentários é suscetível de se desenvolver em pacientes com um historial de tratamento com BF's. De maneira oposta, esse risco é mínimo nos indivíduos que recebem um tratamento com denosumab para a osteoporose, mas é ainda desconhecido nos doentes com cancro tratados com esse fármaco. Por outro lado, existe ainda pouca informação na literatura científica relativamente ao insucesso dos implantes em doentes que foram submetidos a tratamentos com BF's para o cancro ou tratados com denosumab. Apesar dessa falta de informação, parece que os BF's para doenças malignas que sejam administrados por via oral ou IV têm tendência em aumentar o aparecimento de MRONJ (Sher et al., 2021a).

2. Potência do fármaco e via de administração

Em 2006 foi publicada uma lista de contraindicações médicas absolutas na realização de implantes dentários. Entre outros, essa lista incluiu a toma de BF's intravenosos (Hwang & Wang, 2006).

Os BF's orais frequentemente prescritos, como o alendronato, o risedronato, o ibandronato e o etidronato, são utilizados no tratamento da osteoporose. Por outro lado, as formas IV mais utilizadas, como o pamidronato e o ácido zoledrónico, são administradas a doentes oncológicos (Rodan & Fleisch, 1996).

Nos estudos que documentaram a utilização de BF's por via oral, foram registados apenas dois casos de osteonecrose. No entanto, existem estudos que investigaram a utilização combinada de BF's orais e IV, onde todos eles revelaram ocorrências de osteonecrose (de-Freitas et al., 2016).

Quando um paciente é submetido a BF's orais, o médico dentista deve proceder com precaução, mas a cirurgia pode ser efetuada. De facto, neste caso foi observado que o risco de desenvolver MRONJ a seguir à colocação de implantes permanece relativamente baixo (Mozzati et al., 2015).

No entanto, no caso dos BF's IV, a cirurgia eletiva de colocação de implantes dentários é uma contraindicação absoluta para alguns autores (Hwang & Wang, 2006; Ruggiero et al., 2022).

A série mais extensa de casos de pacientes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares relacionada com BF's (BRONJ) após a colocação de implantes dentários incluiu 27 indivíduos que utilizavam BF's, sendo que 11 os tomavam por via oral e 16 os recebiam por via IV. O desenvolvimento de BRONJ ocorreu após períodos médios de 68 meses, 16 meses e 50 meses para os pacientes que tomavam alendronato, ácido zoledrónico e pamidronato, respetivamente. Em média, houve um intervalo de 16 meses entre a colocação dos implantes e o aparecimento de BRONJ. Além disso, uma série de casos de BRONJ após implantes dentários, envolvendo 14 pacientes que utilizavam BF's (5 por via oral e 9 por via IV), sugeriu que os implantes colocados em áreas posteriores da boca poderiam representar um maior risco de desenvolvimento de BRONJ (Diz et al., 2013).

Atualmente, as recomendações relativas à colocação de implantes dentários em doentes submetidos à terapêutica com BF's permanecem pouco claras. Embora seja evidente que os pacientes que estão a receber terapêutica IV com BF's para doenças malignas devem evitar a colocação de implantes dentários, aqueles que estão a receber tratamento oral ou IV com BF's para a osteoporose podem ser elegíveis para implantes. Apesar disto, os médicos dentistas continuam inseguros quanto às circunstâncias exatas, o momento, o procedimento e quais os pacientes podendo receber implantes dentários em segurança sem um risco notório de desenvolverem BRONJ (Jacobsen et al., 2013).

Por outro lado, foi estudado que os indivíduos submetidos a tratamento com denosumab para a osteoporose parecem ter uma probabilidade significativamente reduzida de sofrer MRONJ após a colocação de implantes dentários (Sher et al., 2021b).

3. Dosagem

A cirurgia de implantes pode enfrentar desafios significativos quando se trata de pacientes submetidos à terapia anti-reabsortiva (ART) com efeitos duradouros no metabolismo ósseo. Os doentes com metástases ósseas, tais como as resultantes de cancro da mama ou da próstata, ou os diagnosticados com mieloma múltiplo, recebem frequentemente terapia anti-reabsortiva por via IV em doses elevadas. Nestes casos, o tratamento com implantes dentários é normalmente contraindicado devido ao risco consideravelmente elevado de desenvolver MRONJ (Lazarovici et al., 2010).

Pelo contrário, no caso da osteoporose, as doses administradas de BF's são muito menores do que nos pacientes com doenças malignas, o que faz com que seja possível a colocação de implantes dentários. O risco de MRONJ neste caso é de aproximadamente 0,7 por 100.000 pessoas-ano de exposição. Para além disso, foram registados menos de 100 casos de MRONJ após a colocação de implantes neste grupo de doentes (Ata-Ali et al., 2016; Chadha et al., 2013).

Até hoje, não existem provas que sugiram que a administração IV de baixas doses represente um risco mais elevado de MRONJ em comparação com a medicação oral. No entanto, deve-se ter cuidado ao planear e realizar a cirurgia de implante nestes casos (Schimmel et al., 2018).

4. Início do tratamento antes ou depois da colocação de implantes

O sucesso dos implantes também depende da cronologia dos tratamentos e procedimentos. Ou seja, a viabilidade de um implante depende de se o tratamento anti-reabsortivo é iniciado antes ou depois da colocação do mesmo. De facto, num estudo realizado em 2018, foi revelado que implantes com sucesso prévio podem sofrer de um falhanço quando o paciente começa um tratamento anti-reabsortivo anos depois da colocação de implantes. A natureza desta falha parece distinta de outros tipos de falhas de implantes, uma vez que os implantes permaneceram integrados no osso e estavam firmemente ligados ao osso circundante quando foram removidos. Este facto contrasta com a falha típica dos implantes, em que o implante é extraído separadamente do osso circundante (Pogrel & Ruggiero, 2018).

Tabela 4 - Resumo de alguns estudos e revisões sistemáticas mencionados nesta revisão.

Autor, ano	n/ct (total)	Adm	n.i/ct.i (total)	n.ip/ct.ip (follow-up)	Tipo de perda	n. MRONJ (total)	Local da MRONJ
(de-Freitas et al., 2016) <i>rev. sist.</i>	528/811 (1339)	BF's Oral e IV	1330/2418 (3748)	113 (8,49%) / 39 (152)	NA	(78;14,77%)	41: mand. post.
(Siebert et al., 2015)	12/12	IV (osteoporose)	60/60	0/0 (1 ano)	-	0/0	-
(Jacobsen et al., 2013)	12	Oral e IV	23	12(100%)	NA	12	5: mand. post. 3: mand. ant. 4: max. Post.
(Sher et al., 2021a) <i>rev. sist.</i>	1032/3331 (4363)	BF's oral e IV	3074/8605 (10093)	930/3331	precoce	830/888	NA
(Watts et al., 2019)	212	denosumab	NA	NA	-	1 (ONJ após 7 meses)	max. post.
(Schimmel et al., 2018) <i>rev. sist.</i>	1110	BF's Oral e IV	1423	85	NA	NA	NA
(López-Cedrún et al., 2013)	9	BF's Oral	57	10 (17,5%)	1-96 meses	9	7: post. mand.

Autor, ano	n/ct (total)	Adm	n.i/ct.i (total)	n.ip/ct.ip (follow-up)	Tipo de perda	n. MRONJ (total)	Local da MRONJ
(Memon et al., 2012)	100/100	BF's Oral (osteoporose)	153/132	10(6,5%)/6	precoce	NA	NA
(Tallarico et al., 2016)	32	BF's Oral (osteoporose)	98	1	precoce	NA	NA
(Grant et al., 2008)	115/343	Oral (osteoporose)	468/1450	2(0,004%)/14	precoce	0	-
(Pogrel & Ruggiero, 2018)	11 (início BF's ou denosumab 2 a 13 anos depois da colocação dos implantes)	Oral e IV	NA	11	Longo prazo	11	NA
(Granate-Marques et al., 2019) <i>rev. sist.</i>	88/47	BF's Oral e IV	270	102	NA	77 (82)	Maj em post da max e mand
(Mozzati et al., 2015)	235	BF's Oral (osteoporose)	1267 (+PRGF-Endoret)	16 (1,3%) (todos substituídos com sucesso)	Precoce (10 anos de follow-up)	0	-

n= número de pacientes sob terapia anti-reabsortiva

ct= número de pacientes sem terapia anti-reabsortiva (grupo controlo)

Adm= tipo e via de administração do fármaco +/-indicação

n.i= número de implantes nos pacientes sob terapia anti-reabsortiva

ct.i= número de implantes no grupo controlo

n.ip= número de implantes perdidos nos pacientes sob terapia anti-reabsortiva (+/-percentagem (%) de perda)

ct.ip= número de implantes perdidos no grupo controlo

n.MRONJ= número de casos de MRONJ

rev. sist.= revisão sistemática

E. COMO REDUZIR O RISCO E OBTER UM CONSENTIMENTO INFORMADO EM DOENTES CANDIDATOS À REABILITAÇÃO ORAL COM IMPLANTES SUBMETIDOS À TERAPÊUTICAS ANTI-REABSORÇÃO ÓSSEA

1. De acordo com o tipo de doença

a) Doenças benignas

Num estudo realizado em 2015, foi relatado que os indivíduos com osteoporose apresentavam taxas mais elevadas de perda de implantes, mas a evidência para apoiar ou refutar a ideia de que a osteoporose afeta negativamente a cicatrização óssea é limitada. De facto, após a análise de vários estudos, não foram encontradas evidências que indicassem uma correlação positiva entre o insucesso dos implantes dentários e a osteoporose. Neste caso, os indivíduos com osteoporose apresentaram uma taxa de sobrevivência de implantes dentários comparável à dos indivíduos sem osteoporose. A taxa global de insucesso dos implantes, de 10,9%, foi semelhante a estudos anteriores realizados em pacientes sem osteopenia/osteoporose. Da mesma forma, a prevalência de peri-implantite foi comparável entre os grupos, indicando que as doenças metabólicas têm pouco ou nenhum impacto no desenvolvimento da peri-implantite, ao contrário do que se observa nas doenças periodontais. Através deste estudo, não foi possível retirar conclusões definitivas sobre o impacto da osteoporose no procedimento de implantes dentários. A falta de ensaios clínicos aleatórios acessíveis para avaliação e a retrospectividade da investigação estudada devem ser consideradas ao interpretar estes resultados (Giro et al., 2015).

b) Doenças malignas

Relativamente aos doentes oncológicos, a AAOMS não recomenda a colocação de implantes por vários motivos (Ruggiero et al., 2022). Em primeiro lugar, estes pacientes são, na maior parte dos casos, submetidos a tratamentos IV de BF's e, por conseguinte, os implantes dentários não são aconselhados (Mozzati et al., 2015). Em segundo lugar, estes doentes têm infelizmente uma esperança de vida reduzida, motivo pelo qual esse

tipo de intervenção é preferível ser evitada, por ter um rácio custo/benefício inadaptado (Ruggiero et al., 2022).

Além disso, outras *guidelines* afirmaram que é justificada a contraindicação da colocação de implantes dentários nos pacientes com doença maligna e com tratamento IV de BF's. Pelo contrário, o mesmo não se justifica no caso dos pacientes com osteoporose e a fazer BF orais (Madrid & Sanz, 2009). No entanto, temos sempre de avaliar com precaução os riscos individuais que dependem da doença, do tratamento da própria e das suas condições, existindo outros fatores de risco (Granate-Marques et al., 2019).

2. De acordo com outros fatores de risco

A estabilidade dos implantes dentários no maxilar é afetada tanto por fatores gerais relacionados com a saúde geral do corpo como por fatores específicos no local do implante. Estes fatores locais incluem a condição da mucosa peri-implantar, a quantidade e disposição dos implantes dentários na boca, o alinhamento dos dentes ao ocluir e as forças aplicadas durante a mastigação. Embora alguns estudos tenham explorado a importância dos fatores locais e sistémicos no sucesso a longo prazo dos implantes dentários, continua a haver um conhecimento limitado sobre as influências específicas na estabilidade dos implantes após a conexão do pilar e a exposição às forças de mordida. (Alsaadi et al., 2008).

Num artigo publicado em 2015, foram observados diferentes fatores de risco que podiam ocorrer em consequência da colocação de implantes dentários. Entre os 235 pacientes estudados, apenas 16 experienciaram uma falha do implante colocado, e entre esses 16 pacientes, os principais fatores de risco foram o consumo de tabaco, a presença concomitante de diabetes, a toma simultânea de corticoesteróides e maioritariamente a toma de risedronato. Além disso, outros fatores, cujo não foram demonstrados neste estudo, podem as vezes entrar em conta tais como a malignidade da doença, a dose e a duração da terapia anti-reabsortiva, outras doenças ou medicações, as técnicas cirúrgicas (por exemplo o *sinus lift* que pode ser realizado durante a colocação de implantes na maxila), ou ainda o sexo e a idade (Mozzati et al., 2015; Ruggiero et al., 2022).

A literatura existente sugere que os indivíduos submetidos a tratamentos com BF's orais podem ser considerados para cirurgia de implantes dentários, desde que seja efetuada uma avaliação exaustiva dos riscos potenciais. A avaliação destes riscos em relação aos pacientes envolve fatores como o tipo de BF, a dosagem e a duração do tratamento. Outros fatores que contribuem são o sexo feminino, a idade superior a 65 anos, a presença de comorbidades como a diabetes ou a obesidade, o consumo de tabaco, tratamentos concomitantes como a corticoterapia, a quimioterapia e a terapia imunossupressora. A localização do implante na mandíbula, particularmente na região posterior, as condições relacionadas com o osso, como exostoses, a utilização de próteses desadaptadas, e a existência de doença periodontal e de uma má higiene oral e dentária desempenham um papel importante no processo de avaliação do risco (Ruhin, 2013).

Outro fator de risco podendo ter uma influência no sucesso dos implantes, independentemente do tratamento com BF's, é a carga mecânica aplicada sobre o implante. Sabe-se que essa carga mecânica pode induzir uma alteração na osteointegração do implante. Além disso, quanto mais cedo essa força for aplicada após a colocação do implante, mais a probabilidade aumenta de o implante falhar, porque a osteointegração ainda não está terminada (Chen et al., 2019).

3. Recomendações gerais

a) De acordo com o BF utilizado

Antes de proceder à colocação de implantes dentários, é recomendado ao médico dentista entrar em contacto com o médico que prescreveu o BF. O objetivo é então discutir possíveis opções, tais como ajustar o esquema de dosagem ou ainda explorar tratamentos alternativos em vez da terapia com BF's. Além dessas opções, há uns anos, considerava-se uma interrupção do medicamento (*drug holiday*), mas esta prática está atualmente a cair em desuso por ser muito controversa (Grant et al., 2008; Ruggiero et al., 2022). Não chegando a um consenso, deve-se então estudar os pacientes caso a caso para poder tomar uma decisão (Ruggiero et al., 2022).

De acordo com as diretrizes da AAOMS, os indivíduos que tenham estado em tratamento com BF's orais durante um período inferior a quatro anos e que não têm fatores de risco não necessitam de quaisquer modificações na cirurgia planeada. No caso de uma cirurgia de implantes dentários, além da necessidade de ter um seguimento muito rigoroso, devemos obter um consentimento informado, no qual é explicado ao paciente o risco do insucesso do implante a longo prazo e o risco, mesmo sendo relativamente baixo, de desenvolvimento de MRONJ. No caso em que os doentes tomaram BF's orais durante menos de quatro anos, mas utilizaram concomitantemente corticoesteróides, ou medicamentos antiangiogénicos, ou ainda se os doentes tomaram BF's orais durante mais de quatro anos com ou sem qualquer medicação adicional, pode se considerar a interrupção destes medicamentos (*drug holiday*) durante um mínimo de dois meses antes da cirurgia, desde que o estado de saúde geral o permita. Para além disso, a utilização de BF's não deve ser retomada até que tenha ocorrido uma cicatrização óssea adequada (Ruggiero et al., 2014).

b) De acordo com o denosumab utilizado

No entanto, no caso do denosumab, a literatura mais recente permitiu chegar a um consenso mais adequado relativamente à sua descontinuação (*drug holiday*). Como foi observado um efeito “*rebound*” na reabsorção óssea em vários casos de descontinuação de denosumab, chegou-se a duas opções de tratamento. Quando é necessário realizar a descontinuação do denosumab, podemos optar, em certos casos, pela substituição do mesmo por um BF (Kendler et al., 2022). Frequentemente, quando é planeada uma intervenção dentária cirúrgica, tem de ficar marcada num período muito específico, sendo esse 3 a 4 meses após a última dose de denosumab, porque é quando o nível de inibição dos osteoclastos está a diminuir. Assim sendo, permite uma boa recuperação (ou osteointegração no caso da colocação de um implante) até a próxima dose, 6 a 8 semanas após a cirurgia, e evita a descontinuação do fármaco (Ruggiero et al., 2014)

c) Tratamento da MRONJ

Lazarovici et al. monitorizaram 27 doentes que tiveram BRONJ associada a implantes dentários e chegaram à conclusão de que esta doença surge na maioria dos casos como uma consequência tardia do tratamento com BF's. Recomendaram então

uma monitorização alargada para indivíduos submetidos à terapia com BF's e tendo implantes dentários. Para os doentes que desenvolveram BRONJ purulenta e/ou dolorosa associada a implantes dentários, foi-lhes prescrito, numa fase inicial, amoxicilina em administração oral (1,5 a 3g por dia) ou doxiciclina (100 a 200mg por dia) nos casos de alergia à penicilina. Mais tarde, foi sugerido um tratamento prolongado (vários meses, até mais de um ano) com doxiciclina em doses de 100 a 200 mg/d para todos os pacientes (Lazarovici et al., 2010).

A remoção dos implantes dentários deve ser considerada apenas se a terapêutica antibiótica não conseguir aliviar a MRONJ dolorosa e sintomática. Concomitantemente, a terapia antibiótica deve ser continuada até surgir uma melhoria significativa dos sintomas. A duração do tratamento com BF's nos estudos com casos documentados de BRONJ variou de 3 meses a 120 meses (excedendo quatro anos nos casos mais prolongados), destacando a longa duração do tratamento em todos os casos. Concluiu-se então que a osteonecrose representa uma complicação tardia, e, por conseguinte, é necessário um período de seguimento prolongado para detetar sinais e sintomas tardios (Lazarovici et al., 2010).

Baseando-se na informação atual, temos de ter muito cuidado ao preparar a cirurgia de implantes em pacientes que tomam BF's. Além disso, é aconselhável que os profissionais de saúde considerem a recomendação de procedimentos dentários, tais como profilaxia dentária, restaurações, tratamentos periodontais, destartarizações frequentes, tratamentos endodônticos e extrações antes do doente iniciar a terapêutica com BF's. Esta abordagem proactiva visa evitar a necessidade de procedimentos dentários invasivos durante o tratamento com BF's, à semelhança da prática seguida para os doentes com radioterapia programada (de-Freitas et al., 2016).

d) Técnicas cirúrgicas utilizadas durante a colocação do implante

Independentemente do risco de MRONJ, a utilização de uma abordagem sem retalho e guiada com precisão para a colocação de implantes parece otimizar a taxa de sucesso dos implantes e, simultaneamente, reduzir a necessidade de realizar uma cirurgia invasiva. Um estudo recente mostrou que a colocação de implantes sem retalho não só diminui o trauma cirúrgico como também poupa tempo, resultando numa redução do desconforto do doente e das complicações pós-operatórias (Romandini et al., 2023).

e) Efeito benéfico dos bochechos de clorexidina após a cirurgia

Após a colocação de implantes, é crucial dar prioridade à gestão do biofilme e ao controlo da infeção. Os bochechos de clorexidina são normalmente recomendados para os cuidados pós-operatórios neste caso. Foram investigadas as vantagens da clorexidina em comparação com a utilização de um colutório placebo. Por norma, a utilização de clorexidina após uma cirurgia demonstrou uma diminuição significativa da placa bacteriana (variando entre 29% e 86% de redução após uma semana) e uma redução da hemorragia gengival (até 73%) quando comparada com um placebo. Os bochechos de clorexidina desempenham então um papel benéfico na diminuição da formação de biofilme e na redução da inflamação gengival após a cirurgia (Solderer et al., 2019).

4. Avaliação do risco de MRONJ

Foi proposto a avaliação do risco de MRONJ, através do exame sanguíneo de um marcador bioquímico do metabolismo ósseo, o marcador de renovação óssea do telopeptídeo terminal C (CTX) sérico em jejum matinal. Consoante o resultado obtido, podemos prever o risco de desenvolver MRONJ, sendo esse valor:

- <100 pg/mL significa um alto risco
- Entre 100 e 150 pg/mL significa um risco moderado
- >150 pg/mL significa um risco mínimo

Foi observado que esse valor aumenta quando o tratamento de BF's é interrompido o que pode levar a pensar que o método de *drug holiday* pode ser benéfico para permitir uma intervenção cirúrgica com menos risco de desenvolver MRONJ (Marx et al., 2007).

Apesar dos estudos iniciais sobre a validade da aplicação do teste CTX terem sido promissores, os estudos mais recentes não comprovam a validade do mesmo. Um caso de MRONJ foi relatado em 2012 após a colocação de implantes dentários num paciente que se encontrava em *drug holiday* de um tratamento de BF oral e que não apresentava risco de desenvolver MRONJ seguindo o valor obtido do teste CTX (340 pg/mL). Este caso clínico mostra então que o teste CTX não é completamente fiável nem previsível e que precisamos de mais estudos para provar a sua capacidade em avaliar o risco de MRONJ (Flichy-Fernández et al., 2012). Além disso, a AAOMS indicou que os marcadores do *turnover* ósseo (CTX) não são representativos do risco de desenvolver

MRONJ durante o tratamento anti-reabsortivo para doenças benignas, o que explica a necessidade de realizar uma interrupção do tratamento para a realização deste teste, algo que atualmente já não é sistematicamente recomendado (Ruggiero et al., 2022).

5. Alternativas em fase de estudo

No caso da osteoporose, foi recentemente descoberto o ranelato de estrôncio como alternativa aos BF's. Ao contrário de outros fármacos, atua no tecido ósseo mediante dois mecanismos, promovendo simultaneamente a formação de osteoblastos e inibindo a formação de osteoclastos. Este efeito único é atribuído aos íons de estrôncio, que partilham semelhanças físicas e químicas com o cálcio, um componente fundamental da fração mineral do osso. Embora o mecanismo exato da ação do estrôncio continue a ser parcialmente compreendido, a investigação atual tem dado passos significativos na elucidação da forma como os íons de estrôncio participam no processo de formação óssea. A administração local de estrôncio parece ser uma abordagem altamente eficaz com menos efeitos secundários sistêmicos, melhorando potencialmente a osteointegração de implantes (Kołodziejska et al., 2021).

Outra alternativa a ser estudada atualmente são os probióticos. São microrganismos que desempenham um papel crucial no organismo, especificamente na microbiota humana, uma vez que inibem os agentes patogênicos nocivos, apoiam o equilíbrio do tecido ósseo, ajudam na regeneração dos tecidos e modulam as respostas imunitárias-inflamatórias. No caso da osteointegração dos implantes, foi observado que os probióticos podiam ter um efeito benéfico. Assim, os probióticos têm o potencial de melhorar a cicatrização dos tecidos moles e duros, promover o equilíbrio ósseo e combater as doenças peri-implantares. Porém, serão necessárias mais investigações nesta área para perceber melhor o potencial dos probióticos (Xu et al., 2023).

III. CONCLUSÃO

A reabilitação com recurso a implantes dentários endósseos em doentes a fazer medicação anti-reabsorção óssea permanece um tema muito controverso.

A maioria dos estudos realizados nos últimos anos permitem dizer que é possível a colocação de implantes em pacientes submetidos a medicação anti-reabsortiva. No entanto, existem variáveis pelas quais temos de ir monitorizando constantemente e a longo prazo o paciente.

Por norma, é possível a colocação de implantes nos pacientes com doenças benignas, sujeitos a terapias anti-reabsortivas em administração oral e em doses pouco elevadas. No entanto, não é aconselhado a colocação dos mesmos em pacientes a fazer BF's em administração IV e/ou com doenças malignas.

Antes da colocação dos implantes, o médico dentista tem de averiguar a história clínica, os antecedentes pessoais e os fatores de risco do paciente para poder otimizar a cirurgia e o sucesso dos implantes. Por além, é essencial obter um consentimento informado da parte do paciente.

Durante a colocação de implantes, é preciso garantir que a cirurgia seja o mais traumática possível e sem retalho, para diminuir os riscos de infeções e de dores pós-operatórias.

Após a cirurgia, os cuidados pós-operatórios e a prescrição de antibióticos em associação com bochechos de clorexidina permitem diminuir os riscos de infeção e de osteonecrose e garantir uma melhor cicatrização dos tecidos. É crucial explicar ao paciente a importância de manter uma boa higiene oral para garantir o sucesso dos implantes.

É também imprescindível que sejam conduzidos mais estudos sobre este tema e observar a longo prazo os efeitos destes fármacos no sucesso dos implantes.

IV. BIBLIOGRAFIA

- A F Mavrogenis, R. D. J. P. G. C. B. (2009). Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact*.
<https://www.ismni.org/jmni/pdf/36/01MAVROGENIS.pdf>
- Albrektsson, T., & Albrektsson, B. (1987). Osseointegration of bone implants. A review of an alternative mode of fixation. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 58(5), 567–577. <https://doi.org/10.3109/17453678709146401>
- Alsaadi, G., Quirynen, M., Komárek, A., & Van Steenberghe, D. (2008). Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss. *Clinical Oral Implants Research*, 19(7), 670–676. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0501.2008.01534.X>
- 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>
- Barbosa, D. A. F., Kurita, L. M., Pimenta, A. V. de M., Teixeira, R. C., Silva, P. G. B., Ribeiro, T. R., De Melo, D. P., & Costa, F. W. G. (2020). Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 25(3), e326. <https://doi.org/10.4317/MEDORAL.23324>
- 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>
- Block, M. S. (2018). Dental Implants: The Last 100 Years. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(1), 11–26. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2017.08.045>
- Bone, H. G., Wagman, R. B., Brandi, M. L., Brown, J. P., Chapurlat, R., Cummings, S. R., Czerwiński, E., Fahrleitner-Pammer, A., Kendler, D. L., Lippuner, K., Reginster, J. Y., Roux, C., Malouf, J., Bradley, M. N., Daizadeh, N. S., Wang, A., Dakin, P., Pannacciulli, N., Dempster, D. W., & Papapoulos, S. (2017). 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 5(7), 513–523. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9)
- Branemark, P.-I. (1983). Osseointegration and its experimental background. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 50(3), 399–410. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(83\)80101-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(83)80101-2)
- Buser, D., Sennerby, L., & De Bruyn, H. (2017). Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontology 2000*, 73(1), 7–21. <https://doi.org/10.1111/PRD.12185>
- Chadha, G. K., Ahmadieh, 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, 55–68. <https://doi.org/10.1111/CLR.13137>

- Chen, J., Cai, M., Yang, J., Aldhohrah, T., & Wang, Y. (2019). Immediate versus early or conventional loading dental implants with fixed prostheses: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 122(6), 516–536. <https://doi.org/10.1016/J.PROSDENT.2019.05.013>
- Cremers, S., Drake, M. T., Ebetino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. G. G. (2019). Pharmacology of bisphosphonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(6), 1052–1062. <https://doi.org/10.1111/BCP.13867>
- de Avila, E. D., van Oirschot, B. A., & van den Beucken, J. J. J. P. (2020). Biomaterial-based possibilities for managing peri-implantitis. *Journal of Periodontal Research*, 55(2), 165–173. <https://doi.org/10.1111/JRE.12707>
- de Boissieu, P., Kanagaratnam, L., Mahmoudi, R., Morel, A., Dramé, M., & Trenque, T. (2017). Adjudication of osteonecrosis of the jaw in phase III randomized controlled trials of denosumab: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), 517–523. <https://doi.org/10.1007/S00228-017-2210-X/TABLES/3>
- 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, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 21(5), e644. <https://doi.org/10.4317/MEDORAL.20920>
- Deguchi, M., Tsuji, S., Katsura, D., Kasahara, K., Kimura, F., & Murakami, T. (2021). Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. *Medicina*, 57(5). <https://doi.org/10.3390/MEDICINA57050464>
- 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>
- Drake, M. T., Clarke, B. L., & Lewiecki, E. M. (2015). The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clinical Therapeutics*, 37(8), 1837–1850. <https://doi.org/10.1016/J.CLINTHERA.2015.06.006>
- Endo, Y., Kumamoto, H., Nakamura, M., Sugawara, S., Takano-Yamamoto, T., Sasaki, K., & Takahashi, T. (2017). Underlying Mechanisms and Therapeutic Strategies for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40(6), 739–750. <https://doi.org/10.1248/BPB.B16-01020>
- Fallon, M., Giusti, R., Aielli, F., Hoskin, P., Rolke, R., Sharma, M., & Ripamonti, C. I. (2018). Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology*, 29, iv166–iv191. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDY152>
- Fiorillo, L., Ciccù, M., Tözüm, T. F., D'Amico, C., Oteri, G., & Cervino, G. (2022). Impact of bisphosphonate drugs on dental implant healing and peri-implant hard and soft tissues: a systematic review. *BMC Oral Health*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12903-022-02330-Y>
- Flichy-Fernández, A. J., González-Lemonnier, S., Balaguer-Martínez, J., Peñarrocha-Oltra, D., Peñarrocha-Diago, M. A., & Bagán-Sebastián, J. V. (2012). Bone necrosis around dental implants: A patient treated with oral bisphosphonates, drug holiday and no risk according to serum CTX. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 4(1), e82. <https://doi.org/10.4317/JCED.50698>
- 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. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>

- Gaviria, L., Salcido, J. P., Guda, T., & Ong, J. L. (2014). Current trends in dental implants. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 40(2), 50. <https://doi.org/10.5125/JKAOMS.2014.40.2.50>
- Giovannacci, I., Meleti, M., Manfredi, M., Mortellaro, C., Lucchina, A. G., Bonanini, M., & Vescovi, P. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: Implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis? *Journal of Craniofacial Surgery*, 27(3), 697–701. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002564>
- Giro, G., Chambrone, L., Goldstein, A., Rodrigues, J. A., Zenóbio, E., Feres, M., Figueiredo, L. C., Cassoni, A., & Shibli, J. A. (2015). Impact of osteoporosis in dental implants: A systematic review. *World Journal of Orthopedics*, 6(2), 311–315. <https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i2.311>
- Gómez-De Diego, R., Del, M., Mang-De La Rosa, R., Romero-Pérez, M.-J., Cutando-Soriano, A., López-Valverde-Centeno, A., & Carlos, R. J. (2014). *and contraindications of dental implants in medically compromised patients: Update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 19(5), 483–492. <https://doi.org/10.4317/medoral.19565>
- Granate-Marques, A., Polis-Yanes, C., Seminario-Amez, M., Jané-Salas, E., & López-López, J. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. <https://doi.org/10.4317/medoral.22691>
- Grant, B. T., Amenedo, C., Freeman, K., & Kraut, R. A. (2008). Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(2), 223–230. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2007.09.019>
- Grbic, J. T., Black, D. M., Lyles, K. W., Reid, D. M., Orwoll, E., McClung, M., Bucci-Rechtweg, C., & Su, G. (2010). The Incidence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving 5 Milligrams of Zoledronic Acid: Data from the Health Outcomes and Reduced Incidence With Zoledronic Acid Once Yearly clinical trials program. *The Journal of the American Dental Association*, 141(11), 1365–1370. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.2010.0082>
- Grisar, K., Sinha, D., Schoenaers, J., Dormaar, T., & Politis, C. (2017). Retrospective Analysis of Dental Implants Placed Between 2012 and 2014: Indications, Risk Factors, and Early Survival. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 32(3), 649–654. <https://doi.org/10.11607/jomi.5332>
- Guillem-Martí, J., Delgado, L., Godoy-Gallardo, M., Pegueroles, M., Herrero, M., & Gil, F. J. (2013). Fibroblast adhesion and activation onto micro-machined titanium surfaces. *Clinical Oral Implants Research*, 24(7), 770–780. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0501.2012.02451.X>
- Gupta, R., Gupta, N., & Kurt K. Weber, D. (2022). Dental Implants. *Bioceramics Calcium Phosphate*, 115–130. <https://doi.org/10.1201/9781351070133>
- Hadaya, D., Soundia, A., Freymiller, E., Grogan, T., Elashoff, D., Tetradis, S., & Aghaloo, T. L. (2018). Nonsurgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Using Local Wound Care. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(11), 2332–2339. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2018.05.025>
- Hayman, A. (2008). Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and the osteoclast/immune cell dichotomy. *Autoimmunity*, 41(3), 218–223. <https://doi.org/10.1080/08916930701694667>

- Hernandez, R. K., Wade, S. W., Reich, A., Pirolli, M., Liede, A., & Lyman, G. H. (2018). Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: Analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer*, *18*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12885-017-3922-0/FIGURES/4>
- Hwang, D., & Wang, H. L. (2006). Medical contraindications to implant therapy: Part I: Absolute contraindications. *Implant Dentistry*, *15*(4), 353–360. <https://doi.org/10.1097/01.ID.0000247855.75691.03>
- Hwang, D., & Wang, H. L. (2007). Medical contraindications to implant therapy: Part II: relative contraindications. *Implant Dentistry*, *16*(1), 13–23. <https://doi.org/10.1097/ID.0B013E31803276C8>
- Jacobsen, C., Metzler, P., Rössle, M., Obwegeser, J., Zemann, W., & Grätz, K. W. (2013). Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clinical Oral Investigations*, *17*(1), 167–175. <https://doi.org/10.1007/S00784-012-0708-2>
- Jarmar, T., Palmquist, A., Brånemark, R., Hermansson, L., Engqvist, H., & Thomsen, P. (2008). Technique for preparation and characterization in cross-section of oral titanium implant surfaces using focused ion beam and transmission electron microscopy. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, *87A*(4), 1003–1009. <https://doi.org/10.1002/JBM.A.31856>
- Jen Reyes. (2022, February 22). *Zirconia vs Titanium Implants: The Differences - Zeramex USA*. <https://zeramexusa.com/zirconia-vs-titanium-implants-the-differences/>
- Kates, S. L., & Ackert-Bicknell, C. L. (2016). How do bisphosphonates affect fracture healing? *Injury*, *47*, S65–S68. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(16\)30015-8](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(16)30015-8)
- Kawahara, M., Kuroshima, S., & Sawase, T. (2021). Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *International Journal of Implant Dentistry 2021 7:1*, *7*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S40729-021-00323-0>
- Kendler, D. L., Cosman, F., Stad, R. K., & Ferrari, S. (2022). Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, *39*(1), 58–74. <https://doi.org/10.1007/S12325-021-01936-Y/TABLES/2>
- 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>
- Kim, H. W., Lee, M. W., Lee, J. H., & Kim, M. Y. (2021). Comparison of the Effect of Oral Versus Intravenous Bisphosphonate Administration on Osteoclastogenesis in Advanced-Stage Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Patients. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(13). <https://doi.org/10.3390/JCM10132988>
- Kohal, R. J., Bächle, M., Att, W., Chaar, S., Altmann, B., Renz, A., & Butz, F. (2013). Osteoblast and bone tissue response to surface modified zirconia and titanium implant materials. *Dental Materials*, *29*(7), 763–776. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2013.04.003>
- Kołodziejaska, B., Stępień, N., & Kolmas, J. (2021). The Influence of Strontium on Bone Tissue Metabolism and Its Application in Osteoporosis Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(12), 22. <https://doi.org/10.3390/IJMS22126564>
- 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 : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 68(4), 790–796. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2009.09.017>
- Lerner, U. H., Kindstedt, E., & Lundberg, P. (2019). The critical interplay between bone resorbing and bone forming cells. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(S21), 33–51. <https://doi.org/10.1111/JCPE.13051>
- López-Cedrún, J. L., Sanromán, J. F., García, A., Penarrocha, 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>
- Luckman, S. P., Hughes, D. E., Coxon, F. P., Russell, R. G. G., & Rogers, M. J. (2009). Nitrogen-Containing Bisphosphonates Inhibit the Mevalonate Pathway and Prevent Post-Translational Prenylation of GTP-Binding Proteins, Including Ras. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13(4), 581–589. <https://doi.org/10.1359/JBMR.1998.13.4.581>
- Lyu, H., Jundi, B., Xu, C., Tedeschi, S. K., Yoshida, K., Zhao, S., Nigwekar, S. U., Leder, B. Z., & Solomon, D. H. (2019). Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(5), 1753–1765. <https://doi.org/10.1210/JC.2018-02236>
- 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>
- Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic [1]. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(9), 1115–1117. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)
- 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 : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 65(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2007.08.003>
- Montefusco, V., Gay, F., Spina, F., Miceli, R., Maniezzo, M., Teresa Ambrosini, M., Farina, L., Piva, S., Palumbo, A., Boccadoro, M., & Corradini, P. (2009). Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. <https://doi.org/10.1080/10428190802483778>, 49(11), 2156–2162. <https://doi.org/10.1080/10428190802483778>
- Mouraret, S., Hunter, D. J., Bardet, C., Popelut, A., Brunski, J. B., Chaussain, C., Bouchard, P., & Helms, J. A. (2014). Improving oral implant osseointegration in a murine model via Wnt signal amplification. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(2), 172. <https://doi.org/10.1111/JCPE.12187>
- Mozzati, M., Arata, V., Giacomello, M., Del Fabbro, M., Gallesio, G., Mortellaro, C., & Bergamasco, L. (2015). Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 26(3), 749–755. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001535>
- Ng, T. L., Tu, M. M., Ibrahim, M. F. K., Basulaiman, B., McGee, S. F., Srikanthan, A., Fernandes, R., Vandermeer, L., Stober, C., Sienkiewicz, M., Jeong, A., Saunders, D., Awan, A. A., Hutton, B., & Clemons, M. J. (2021). Long-term impact of bone-

- modifying agents for the treatment of bone metastases: a systematic review. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(2), 925–943. <https://doi.org/10.1007/S00520-020-05556-0>
- P I Brånemark, B O Hansson, R Adell, U Breine, J Lindström, O Hallén, & A Ohman. (1977). Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*, 16:1-132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/356184/>
- Papapoulos, S. E. (2013). Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism: Eighth Edition*, 412–419. <https://doi.org/10.1002/9781118453926.CH49>
- Pogrel, M. A., & Ruggiero, S. L. (2018). Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy—a case series. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(2), 220–222. <https://doi.org/10.1016/J.IJOM.2017.07.012>
- Reddy Vootla, N., & Reddy, K. V. (2017). Osseointegration-Key Factors Affecting Its Success-An Overview. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) e-ISSN*, 16, 62–68. <https://doi.org/10.9790/0853-1604056268>
- Rodan, G. A., & Fleisch, H. A. (1996). Bisphosphonates: mechanisms of action. *The Journal of Clinical Investigation*, 97(12), 2692–2696. <https://doi.org/10.1172/JCI118722>
- Romandini, M., Ruales-Carrera, E., Sadilina, S., Hämmerle, C. H. F., & Sanz, M. (2023). Minimal invasiveness at dental implant placement: A systematic review with meta-analyses on flapless fully guided surgery. *Periodontology 2000*, 91(1), 89–112. <https://doi.org/10.1111/PRD.12440>
- Rosella, D., Papi, P., Giardino, R., Cicalini, E., Piccoli, L., & Pompa, G. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6(2), 97. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.178742>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(5), 920–943. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2022.02.008>
- 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>
- Ruhin, B. (2013). Implants and biphosphonates: 2012 guidelines for practitioners. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale*, 114(1), 1–3. <https://doi.org/10.1016/J.REVSTO.2012.12.009>
- Saag, K. G., Petersen, J., Brandi, M. L., Karaplis, A. C., Lorentzon, M., Thomas, T., Maddox, J., Fan, M., Meisner, P. D., & Grauer, A. (2017). Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1417–1427. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1708322/SUPPL_FILE/NEJMOA1708322_DISCLOSURES.PDF

- Oral bisphosphonates: early endosseous dental implant success and crestal bone changes. A retrospective study, 27(5):1216-22. *Int J Oral Maxillofac Implants* ____ (2012). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23057037/>
- Schimmel, M., Srinivasan, M., McKenna, G., & Müller, F. (2018). Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 29, 311–330. <https://doi.org/10.1111/CLR.13288>
- Sculean, A., Stavropoulos, A., & Bosshardt, D. D. (2019). Self-regenerative capacity of intra-oral bone defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(S21), 70–81. <https://doi.org/10.1111/JCPE.13075>
- Sher, J., Kirkham-Ali, K., Luo, J. D., Miller, C., & Sharma, D. (2021a). 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>
- Sher, J., Kirkham-Ali, K., Luo, J. D., Miller, C., & Sharma, D. (2021b). 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>
- Siebert, T., Jurkovic, R., Statelova, D., & Strecha, J. (2015). Immediate Implant Placement in a Patient With Osteoporosis Undergoing Bisphosphonate Therapy: 1-Year Preliminary Prospective Study. *Journal of Oral Implantology*, 41(S1), 360–365. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-13-00063>
- Sims, N. A., & Martin, J. (2014). Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *BoneKEY Reports*, 3, 481. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.215>
- Smeets, R., Henningsen, A., Jung, O., Heiland, M., Hammächer, C., & Stein, J. M. (2014). Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis - a review. *Head and Face Medicine*, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-10-34/FIGURES/10>
- 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>
- Sohn, W., Simiens, M. A., Jaeger, K., Hutton, S., & Jang, G. (2014). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab in patients with advanced solid tumours and bone metastases: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(3), 477–487. <https://doi.org/10.1111/BCP.12355>
- Solderer, A., Kaufmann, M., Hofer, D., Wiedemeier, D., Attin, T., & Schmidlin, P. R. (2019). Efficacy of chlorhexidine rinses after periodontal or implant surgery: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 23(1), 21–32. <https://doi.org/10.1007/S00784-018-2761-Y/TABLES/7>
- Spiekermann H, Jansen V K, & Richter E J. (1995). *A 10-year follow-up study of IMZ and TPS implants in the edentulous mandible using bar-retained overdentures - PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7744443/>
- Swart, L. C., & van Niekerk, D. J. (2008). Simplifying the implant treatment for an unrestorable premolar with a one-piece implant: A clinical report. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 100(2), 81–85. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(08\)00098-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(08)00098-X)
- Száva, D. T., Száva, A., Száva, J., Gálfi, B., & Vlase, S. (2022). Dental Implant and Natural Tooth Micro-Movements during Mastication—In Vivo Study with 3D VIC

- Method. *Journal of Personalized Medicine* 2022, Vol. 12, Page 1690, 12(10), 1690. <https://doi.org/10.3390/JPM12101690>
- 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>
- Torregrosa, J. V., & Ramos, A. M. (2010). Use of bisphosphonates in chronic kidney disease. *Nefrología (English Edition)*, 30(3), 288–297. <https://doi.org/10.3265/NEFROLOGIA.PRE2010.MAR.10320>
- 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>
- Wehner, C., Lettner, S., Moritz, A., Andrukhov, O., & Rausch-Fan, X. (2020). Effect of bisphosphonate treatment of titanium surfaces on alkaline phosphatase activity in osteoblasts: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 20(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S12903-020-01089-4/FIGURES/5>
- Whitaker, M., Guo, J., Kehoe, T., & Benson, G. (2012). Bisphosphonates for Osteoporosis — Where Do We Go from Here? *New England Journal of Medicine*, 366(22), 2048–2051. https://doi.org/10.1056/NEJMP1202619/SUPPL_FILE/NEJMP1202619_DISCLOSURES.PDF
- Xourania Nicolatou-Galitis, X., Xdds, X., Schiødt, X., Xrui, X., Mendes, A., Xdmd, X., Ripamonti, X., Xmd, X., Hope, X., Xmbchb, X., Drudge-Coates, X., Xmssc, X., Niepel, X., Xphd, X., & Xtim Van Den Wyngaert, X. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 127(2), 117–135. <https://doi.org/10.1016/J.OOOO.2018.09.008>
- Xu, J., Chen, C., Gan, S., Liao, Y., Fu, R., Hou, C., Yang, S., Zheng, Z., & Chen, W. (2023). The Potential Value of Probiotics after Dental Implant Placement. *Microorganisms*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11071845>
- Zagzag, J., Hu, M. I., Fisher, S. B., & Perrier, N. D. (2018). Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(5), 377–386. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21489>

ANEXOS



Emeline Martins

PERMISSION REQUEST FOR A FIGURE ARTICLE

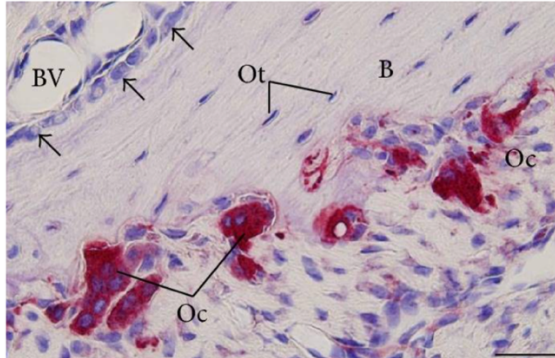
15:32

À : pcerri@foar.unesp.br

Good afternoon Doctor Paulo Sérgio Cerri,

May I introduce myself, I'm Emeline Martins and I'm a student in dental medicine in Portugal. As part of the writing of my end-of-course thesis entitled "Implants in patients on anti-bone resorption medication", I am writing you this email to ask you the authorization to use one of your figures from the article: «Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells». In fact, I would like to mention your work in my thesis.

The figure in question is as follows:



Awaiting your reply,
Thank you.
Emeline Martins



Paulo Sergio Cerri

16:14

Rép. : PERMISSION REQUEST FOR A FIGURE A...

À : Emeline Martins Cc : et 1 de plus

Détails

Oi Emeline Martins.

Será uma satisfação, de nosa parte.

No entanto, você poderia verificar junto ao periódico se eles autorizam, por favor?

Um grande abraço e, por favor, se puder fazer algo para ajudar, estou à disposição.

Note: I responded in Portuguese as you said you are a student from Portugal - if this is not your language, please forward me a reply so I can write in English.

Sincerely,
Professor Paulo Sérgio Cerri
Laboratory of Histology and Embryology
Dental School - Unesp-Araraquara

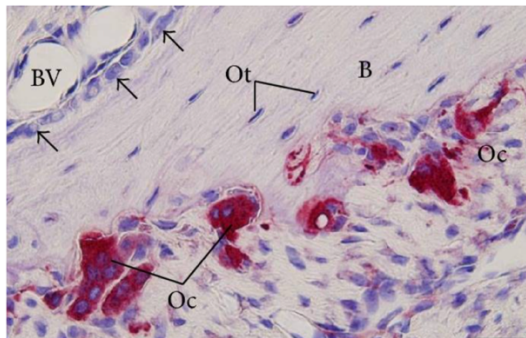
On Mon, 4 Sep at 4:23 PM , Emeline Martins

<emelinemartins@live.fr> wrote:

Good afternoon,

May I introduce myself, I'm Emeline Martins and I'm a student in dental medicine in Portugal. As part of the writing of my end-of-course thesis entitled "Implants in patients on anti-bone resorption medication", I am writing you this email to ask you the authorization to use one of your figures from the article: «Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells», published by Professor Paulo Sérgio Cerri. In fact, I would like to mention his work in my thesis. Professor Paulo Sérgio Cerri responde me positively to use this figure but he asked me to contact your journal, BioMed Research International, were his article was published, to get your authorization too.

The figure in question is as follows:



Awaiting your reply,
Thank you.
Emeline Martins



Help

00:30

Rép. : PERMISSION REQUEST FOR A FIGURE ARTICLE

À : Emeline Martins, Cc : publication.ethics@hindawi.com

Détails

Dear Dr. Martins,

Thank you for contacting Hindawi regarding the permission to use a figure.

All our journals are open-access (<http://about.hindawi.com/authors/open-access/>). All articles are published under the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

You are free to reuse this figure with proper citation and attribution of the Hindawi article unless the figure is indicated to be from previous copyrighted work. In that case, you should seek permission from the copyright holder of the original publication that included the figure.

If you need further assistance, don't hesitate to contact me.

Best regards,

Jerico

Jerico Wagan

Support Specialist



Hindawi



Emeline Martins

PERMISSION REQUEST FOR A FIGURE ARTICLE

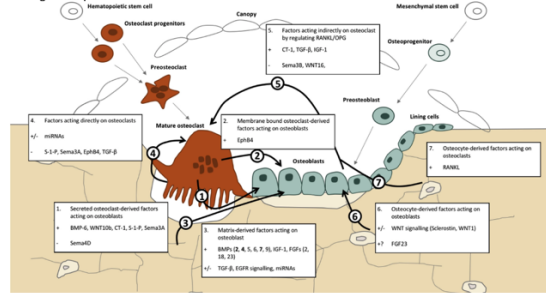
À : pernilla.lundberg@umu.se

hier à 13:35

Good Afternoon Doctor, Pernilla Lundberg,

May I introduce myself, I'm Emeline Martins and I'm a student in dental medicine in Portugal. As part of the writing of my end-of-course thesis entitled "Implants in patients on anti-bone resorption medication", I am writing you this email to ask you the autorisation to use one of your images from the article: «The critical interplay between bone resorbing and bone forming cells». In fact, I would like to mention your work in my thesis.

The figure in question is as follows:



Awaiting your reply,
Thank you.
Emeline Martins



Pernilla Lundberg

Sv: PERMISSION REQUEST FOR A FIGURE ARTICLE

À : Emeline Martins

hier à 19:07

Dear Emeline!

Glad that you appreciate our illustration and of course can you use it in your thesis

Good luck with your work and best wishes
Pernilla

Pernilla Lundberg, DDS, Ph. D

Professor

Section for Molecular Periodontology
Dept of Odontology/Faculty of Medicine
Umeå University, S 901 87 Umeå

e-mail: Pernilla.lundberg@umu.se
website: <http://www.odont.umu.se/english/Research/research-projects/Molecular+Periodontology/?languageId=1>



Emeline Martins

PERMISSION REQUEST FOR A FIGURE ARTICLE

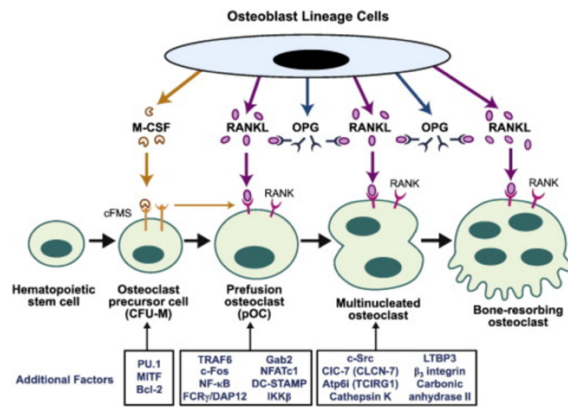
À : Roland_Baron@hsdm.harvard.edu

15:10

Good afternoon Doctor Rolan Baron,

May I introduce myself, I'm Emeline Martins and I'm a student in dental medicine in Portugal. As part of the writing of my end-of-course thesis entitled "Implants in patients on anti-bone resorption medication", I am writing you this email to ask you the authorization to use one of your figures from the article: «Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects». In fact, I would like to mention your work in my thesis.

The figure in question is as follows:



Awaiting your reply,
Thank you.
Emeline Martins



Baron, Roland

Rép. : PERMISSION REQUEST FOR A FIGURE ARTICLE

À : Emeline Martins

16:54

Siri a trouvé de nouvelles Roland Baron roland_baron@hsdm.harvard.edu [ajouter...](#)

You are most welcome,
Regards,

Roland Baron,

Professor,
Department of Medicine,
Harvard Medical School,
Endocrine Unit,
Massachusetts General Hospital
and

Professor,
and Head, **Division of Bone and Mineral Research,**
Department of Oral Medicine, Infection and Immunity,
Harvard School of Dental Medicine

190 Longwood Avenue,
Boston, MA 02115, USA

Tel (cell) 1 (203) 640-3536
Roland_Baron@hms.harvard.edu



Emeline Martins

PERMISSION REQUEST FOR A FIGURE ARTICLE

À : endo@dent.tohoku.ac.jp

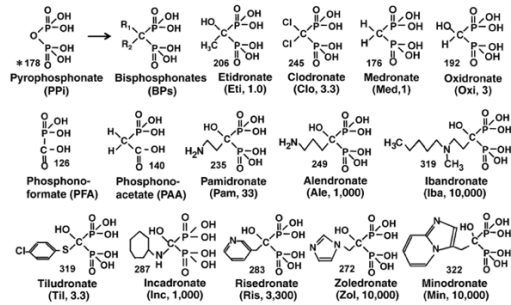
hier à 13:57



Good Afternoon Doctor Yasuo Endo,

May I introduce myself, I'm Emeline Martins and I'm a student in dental medicine in Portugal. As part of the writing of my end-of-course thesis entitled "Implants in patients on anti-bone resorption medication", I am writing you this email to ask you the autorisation to use one of your images from the article: «Underlying Mechanisms and Therapeutic Strategies for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ)». In fact, I would like to mention your work in my thesis.

The figure in question is as follows:



Awaiting your reply,
Thank you.
Emeline Martins



遠藤康男

Rép. : PERMISSION REQUEST FOR A FIGURE ARTICLE

À : Emeline Martins

10:20



To Emeline Martins

Yes, you can use the figure. I am glad if my figures help your work.

With best wishes

Yasuo Endo