



CATÓLICA  
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

---

ISEU

A INFLUÊNCIA DOS BIFOSFONATOS NA FALHA DOS  
IMPLANTES DENTÁRIOS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa  
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:  
Cristiana Rebelo

Viseu, 2022





CATOLICA  
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

---

UISEU

A INFLUÊNCIA DOS BIFOSFONATOS NA FALHA DOS  
IMPLANTES DENTÁRIOS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa  
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Cristiana Rebelo

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Doutora Patrícia Couto

Coorientador: Prof. Doutor Gustavo Fernandes

Mestre Nuno Malta

Viseu, 2022



*Do the best you can until you know better.  
Then when you know better, do better.*

**Maya Angelou**



Dedico esta monografia final, representativa do meu trabalho nos últimos cinco anos, aos meus pais, que sempre me apoiaram e incentivaram a nunca desistir dos meus sonhos. Que sempre me inculcaram que a educação é a melhor característica que os pais podem dar aos filhos. E desta forma, levar-me à melhor oportunidade que tive na vida, investir na expansão dos meus horizontes e poder alcançar tudo o que eu quisesse.



## Agradecimentos

Agradeço, de forma honesta, a todas as pessoas que permitiram que esta monografia fosse realizada.

À minha orientadora, Professora Doutora Patrícia Couto, que foi incansável, sempre pronta a ajudar em tudo o que podia. Fico grata, por todo o apoio, dedicação e disponibilidade que demonstrou durante todo o projeto.

Ao meu coorientador, Professor Doutor Gustavo Fernandes, que acreditou em mim desde o primeiro instante e que depositou em mim toda a confiança necessária para o desenvolvimento desta monografia. Foi, na verdade, quem me fez acreditar que seria possível realizar um trabalho com qualidade.

Agradecer também, a todos os docentes desta faculdade, que contribuíram para que estes últimos cinco anos fossem lecionados com a melhor excelência.

Aos meus pais, que permitiram que tudo isto fosse possível. Foram, desde sempre, o meu apoio incondicional, sempre acreditaram em mim, mais até que eu própria acreditava. Nunca terei palavras suficientes para demonstrar a minha gratidão por tudo o que fazem e fizeram por mim, desde há 22 anos. Agradecer por me terem proporcionado tudo o que estava ao alcance deles, de forma a eu atingir os meus objetivos. São, sem dúvida o meu exemplo e a minha força diária. Sem vocês nunca poderia ter alcançado o que alcancei.

À minha avó, que sempre esteve presente nos momentos de maior aflição. Que sempre teve uma palavra amiga e que sempre celebrou comigo todas as vitórias ao longo do meu percurso.

Aos meus tios, que apesar de estarem longe, estiveram sempre presentes no meu percurso.

Ao melhor companheiro que poderia ter escolhido para estar ao meu lado, o meu Miguel. Que tal como a minha família, sempre acreditou em mim e sempre esteve ao meu lado. Que nunca se cansou de me fazer rir, que me apoiou e me permitiu ver a realidade de uma forma diferente daquela que eu perspetivava.

Aos meus bons amigos, que tornaram este percurso ainda melhor e que me mostraram que é possível trabalhar com companheiros dedicados e incríveis.

Aos meus colegas, que apesar de tudo, me acompanharam nestes cinco anos. Obrigada pela entreaajuda e pela camaradagem.

A todos vocês, o meu sincero obrigada!

## RESUMO

**Introdução:** O edentulismo constitui uma condição clínica associada a constrangimentos psicossociais que provêm da deficiência a nível funcional e estético. A colocação de implantes dentários é uma solução amplamente difundida nestas situações. Contudo a osteointegração do implante parece encontrar-se dependente de inúmeros fatores, nomeadamente a toma de bifosfonatos, fármacos estes também frequentemente associados à osteonecrose dos maxilares.

**Objetivos:** Verificar qual a influência dos bifosfonatos na osteointegração de implantes em pacientes que façam terapia com BFs e tenham sido submetidos a uma cirurgia de colocação de um ou mais implantes.

**Materiais e Métodos:** A presente revisão sistemática foi elaborada de acordo com as *guidelines* PRISMA. Quatro bases de dados foram utilizadas: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e DOAJ. Foram pesquisados de janeiro de 2000 até dezembro de 2021 (inclusive) artigos que tratam da questão PICO. Foram incluídos estudos em que os pacientes usavam bifosfonatos sistêmicos e tivessem sido submetidos a cirurgia de implantes dentários. Ainda, ensaios controlados aleatórios, casos-controlo, series de casos, estudos retrospectivos e prospetivos foram incluídos na pesquisa.

**Resultados:** Inicialmente obtivemos um total de 491 artigos em todas as bases de dados bibliográficas, após removermos os duplicados resultaram 277 artigos. Depois da leitura do título e resumo obtivemos 17 artigos para leitura integral, para avaliar a sua elegibilidade. Por fim, foram incluídos 13 artigos nesta revisão sistemática.

**Conclusão:** Verificou-se um alto índice médio de insucesso na osteointegração de implantes (59%) em pacientes que usam bifosfonatos. A taxa de insucesso foi menor quando realizada a interrupção da terapêutica. Nos pacientes que não descontinuaram a medicação, a taxa de insucesso foi menor nos que faziam uso de BFs de 2ª geração. Fatores de risco como tabaco, diabetes e hipertensão foram relacionados com taxas de insucesso mais altas.

**Palavras-chave:** “Bifosfonatos”, “Implantes Dentários”, “Osteointegração”, “Osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos”.



## ABSTRACT

**Introduction:** Edentulism is a clinical condition associated with psychosocial constraints resulting from a functional and aesthetic disability. The placement of dental implants is a widespread solution in these situations. However, the osseointegration of the implant seems to be dependent on numerous factors, namely the use of bisphosphonates, drugs that are also often associated with osteonecrosis of the jaws.

**Objective:** To verify the influence of bisphosphonates on the osseointegration of implants in patients undergoing therapy with BPs and who have undergone surgery to place one or more implants.

**Materials and Methods:** The present systematic review was prepared according to the PRISMA *guidelines*. Four databases were used to carry out the research: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science and DOAJ. We have researched from January 2000 to December 2021 (inclusive) articles regarding PICO matters. Studies in which patients were using systemic bisphosphonates and had undergone dental implant surgery were included. In addition, randomized controlled trials, case-controls, case series, retrospective and prospective studies were included in the search.

**Results:** Initially, we obtained a total of 491 articles in all bibliographic databases, which, after removing the duplicates, resulted in 277 articles. After reading the title and abstract, 17 articles were obtained for full reading, to assess their eligibility. Finally, 13 articles were included in this systematic review.

**Conclusion:** There was a high average failure rate in implant osseointegration (59%) in patients using bisphosphonates. The failure rate was lower when therapy was discontinued. In patients who did not discontinue the medication, the failure rate was lower in those who used 2nd generation. Risk factors such as tobacco, diabetes and hypertension were associated with higher failure rates.

**Keywords:** “Bisphosphonates”, “Dental Implants”, “Osseointegration”  
“Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws”.



# ÍNDICE

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Edentulismo .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Implantologia Oral .....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Evolução histórica .....	4
1.2.2 Indicações.....	5
1.2.3 Contraindicações / Fatores de Risco .....	5
1.2.4 Titânio vs Zircónia.....	6
1.2.5 Insucesso dos implantes e Complicações associadas.....	7
<b>1.3 Osteointegração .....</b>	<b>8</b>
1.3.1 Remodelação óssea .....	9
<b>1.4 Bifosfonatos .....</b>	<b>10</b>
1.4.1 Classificação / Gerações .....	10
1.4.2 Vias de administração.....	11
1.4.3 Efeitos adversos .....	12
<b>1.5 Osteonecrose induzida por bifosfonatos .....</b>	<b>13</b>
<b>1.6 Osteointegração dos implantes em pacientes que tomam bifosfonatos</b>	<b>14</b>
<b>1.7 Objetivo .....</b>	<b>15</b>
<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Questão PICO.....</b>	<b>20</b>
<b>2.2 Critérios de inclusão e exclusão .....</b>	<b>21</b>
<b>2.3 Estratégia de pesquisa.....</b>	<b>21</b>
<b>2.4 Registo do protocolo.....</b>	<b>23</b>
<b>2.5 Seleção dos Estudos.....</b>	<b>24</b>
<b>2.6 Extração dos dados.....</b>	<b>24</b>
<b>2.7 Avaliação da qualidade .....</b>	<b>25</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
<b>3.1 Pesquisa da literatura .....</b>	<b>29</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>63</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>73</b>



# ÍNDICE DE TABELAS

**Tabela 1.** Administração de Bifosfonatos

**Tabela 2.** Efeitos Adversos dos Bifosfonatos

**Tabela 3.** Características da questão PICO

**Tabela 4.** Critérios de Inclusão e Exclusão

**Tabela 5.** Estratégia de Pesquisa

**Tabela 6.** Diagrama de informação com as diferentes fases da revisão sistémica PRISMA

**Tabela 7.** Principais características dos pacientes e implantes incluídos na revisão sistemática

**Tabela 8.** Principais características dos BFs tomados pelos pacientes incluídos na revisão sistemática

**Tabela 9.** Comparação das características das variáveis em estudo



## ÍNDICE DE GRÁFICOS

**Gráfico 1.** Taxa de insucesso em pacientes que possuem fatores de risco

**Gráfico 2.** Taxa de insucesso das diferentes gerações de BFs

**Gráfico 3.** Taxa de insucesso observada quando os pacientes fizeram descontinuação da terapêutica de BFs

**Gráfico 4.** Taxa de insucesso e taxa de sucesso total



## **SIGLAS E ACRÓNIMOS**

BFs – Bifosfonatos

OMRB – Osteonecrose dos Maxilares Relacionada com a Toma de Bifosfonatos

AAOMS - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

PICO - População, Intervenção, Comparação e Outcomes

IV – Intravenosa

IM - Intramuscular

ONM – Osteonecrose dos Maxilares

CT – Células Tronco Mesenquimais

MM – Mieloma Múltiplo

OI – Osteogénese Imperfeita

DMO – Densidade Mineral Óssea

NR – Não Refere



## **INTRODUÇÃO**



# INTRODUÇÃO

## 1.1 Edentulismo

Atualmente, embora se verifique um grande desenvolvimento a nível da educação e na promoção da saúde oral, o edentulismo é uma condição que afeta cerca de 7,6% da população a nível mundial. Sabemos que, a taxa de edentulismo mostrou um decréscimo em países desenvolvidos, no entanto, a sua prevalência ainda apresenta valores compreendidos entre 2,1% e 14,3%. <sup>(1)</sup>

Desta forma, o edentulismo constitui um problema de saúde pública que pode originar constrangimentos psicossociais que resultam da deficiência a nível funcional e estético causada pela perda dentária. A substituição dos dentes perdidos parece melhorar a aparência e a função relatada pelos pacientes, uma vez que evita movimentos dentários indesejáveis. <sup>(2)</sup>

Assim, os pacientes procuram opções de tratamento que lhes permitam solucionar este problema. Sendo que, variáveis como o número de dentes perdidos e a localização em que se encontram os espaços edêntulos pode influenciar a forma como os pacientes percecionam o tratamento de substituição dos dentes perdidos. <sup>(3)</sup>

Dentro das soluções terapêuticas para pacientes edêntulos temos a opção de realização e colocação de próteses totais convencionais, próteses parciais removíveis, sobredentaduras retidas por implantes ou próteses parciais fixas suportadas por implantes. <sup>(4)</sup> Devido às queixas relacionadas com a retenção, a estabilidade e lesões traumáticas da mucosa induzidas por próteses removíveis convencionais, os avanços na área de implantologia oral têm contribuído para melhorar o conforto nestes pacientes. <sup>(1)</sup>

## 1.2 Implantologia Oral

### 1.2.1 Evolução histórica

Podemos classificar a implantologia oral como uma área da medicina dentária que compreende a reabilitação de pacientes parcial ou totalmente edêntulos. Neste caso, existe um componente cirúrgico (implante dentário) constituído por materiais aloplásticos, principalmente os metais, que são implantados na mandíbula ou maxila e que são responsáveis por fazer a interface com o osso, de forma a servir de suporte para uma coroa, uma ponte, uma prótese dentária ou para servir de âncora ortodôntica. <sup>(5)</sup>

O processo de substituição de um dente perdido não é um conceito recente. Há evidência de que originalmente se tentaram realizar transplantes de um indivíduo para outro, dentes feitos de outros animais/marfim e tentativas de estratégias para criar a forma de uma raiz ancorada ou outra estrutura. No entanto, o sucesso destes casos foi temporário, até ser necessária a sua remoção devido à infeção dos mesmos. <sup>(6)</sup> No início do século 20 desenvolveu-se o primeiro implante endósseo (colocado a nível ósseo) relatado com função bem-sucedida e colocado a longo prazo. Mais tarde surgiram os implantes subperiósteos (colocados sob a gengiva, no topo do osso) que apresentaram falhas tardias na fixação da estrutura. Posteriormente foi introduzido outro tipo de implante, transósseo, colocado na zona anterior da mandíbula para suporte de uma *overdenture*. Quando comparado com o implante endósseo, o transósseo era menos popular devido aos problemas que apresentava, nomeadamente a cirurgia extensa necessária para a sua colocação. Desta forma o conceito de implantes endósseos osteointegrados surgiu em 1982 numa conferência, por Branemark, em que foi considerado que o implante deveria ser fabricado em titânio puro, apresentar superfície rugosa, com trauma ósseo mínimo e com hexágono externo para colocação passiva. <sup>(6,7)</sup>

Atualmente, os implantes dentários têm recebido uma procura maior quando comparados às próteses parciais fixas uma vez que, estes apresentam algumas vantagens. Entre estas podemos citar o facto destes apresentarem alta taxa de sucesso (90 a 95% por 10 anos), não necessitarem do desgaste realizado nos dentes associados à prótese fixa, a diminuição dos tratamentos endodônticos frequentemente

realizados em dentes pilares, a melhoria na manutenção do osso nos espaços edêntulos e a redução da sensibilidade apresentada pelos dentes pilares. Outra vantagem está também relacionada com o desconforto causado pelas próteses removíveis convencionais. No entanto, como quaisquer outros biomateriais, também estes podem apresentar algumas complicações associadas. Muitas vezes, devido a problemas sistêmicos, dificuldade de osteointegração, doenças peri-implantares (mucosite e peri-implantite), fraturas, entre outros. <sup>(5,8)</sup>

### **1.2.2 Indicações**

Sendo os implantes um biomaterial que iremos colocar no organismo também estes apresentam algumas indicações e contraindicações para a sua colocação.

Dentro das indicações para a colocação de implantes estão incluídos pacientes edêntulos parciais que apresentam perda dentária intermediária ou edentulismo de extremidade livre (classe 1 de Kennedy) e ainda, no caso de um paciente não estar satisfeito com a prótese dentária completa convencional por esta se encontrar instável e não apresentar retenção. <sup>(8)</sup>

Para além da estética, existem ainda outras razões que levam os pacientes a colocar implantes, entre elas o facto de o paciente pretender restaurar a fonética, no caso de ter perdido os dentes anteriores, tendo estes um papel importante na promoção do discurso. <sup>(9)</sup>

### **1.2.3 Contraindicações / Fatores de Risco**

Embora se tenha tornado o tratamento de eleição para a maioria dos médicos dentistas, a colocação de implantes ainda é um desafio devido à apresentação de algumas complicações. Desta forma é importante citar alguns dos fatores de risco referentes à colocação de implantes dentários. Assim, podemos dividir as contraindicações em relativas e absolutas.

As contraindicações relativas da colocação de implantes são: pacientes com epilepsia, pacientes com endocardite, história de osteorradionecrose, fumadores,

pacientes diabéticos, hábitos parafuncionais, doenças da mucosa oral, doença periodontal, má higiene oral, uso de bifosfonatos IV, transtornos comportamentais, neurogênicos, psicossociais e psiquiátricos. (5,10,11)

Quanto às contraindicações absolutas podemos citar o caso de pacientes com história de enfarte do miocárdio/ acidente vascular cerebral/ história de transplante cardíaco (durante os primeiros 6 meses após o episódio), imunossupressão, tratamento ativo de malignidade; doença metabólica não controlada, patologia óssea ou de tecidos moles, quimioterapia, irradiação de cabeça e pescoço, utilizadores de drogas e crianças e adolescentes. (8,11–13)

#### **1.2.4 Titânio vs Zircónia**

Ao longo dos anos, procurou-se realizar estudos que permitissem concluir qual o material mais adequado para a composição dos implantes e o conseqüente sucesso ou fracasso da sua osteointegração. Durante este período, os implantes mais estudados cientificamente foram os implantes constituídos por titânio e, mais recentemente, surgiram investigações e comparações com materiais constituídos por cerâmica, nomeadamente implantes de zircónia.

De acordo com Hanawa *et al.* (14), o titânio demonstrou ter uma excelente biocompatibilidade, ser um material resistente à corrosão, apresentar alta tenacidade à fratura com base em alta resistência e alongamento. Em comparação com o titânio, foi relatado que a zircónia apresentava uma formação de biofilme bacteriano significativamente mais reduzida e apresentava um aumento da microcirculação nos tecidos moles peri-implantares. (15) Em relação aos tecidos moles peri-implantares, ambos os materiais apresentam propriedades de integração semelhantes. No entanto, o titânio parece ter um processo de osteointegração inicial mais rápido quando comparado com a zircónia. Por outro lado, as vantagens da zircónia são a cor branca que é muito semelhante à cor dos dentes naturais, sendo possível alcançar um excelente resultado em termos estéticos, para além disso é um material que não é corrosivo. Já como desvantagem podemos citar a sua baixa resistência à fratura. (14)

Foram relatadas, por Roehling *et al.* (16), taxas de sobrevivência de mais de 96% para implantes de titânio com superfícies microrugosas após serem acompanhados

por 10 anos. Por outro lado, Sivaraman *et al.* relataram taxas de sucesso de 95,8% no que diz respeito a implantes de titânio e 90,9% para implantes de zircônia na mandíbula. Enquanto na maxila, as taxas de sucesso foram 71,9% e 55%, respectivamente. <sup>(17)</sup>

### **1.2.5 Insucesso dos implantes e Complicações associadas**

Os insucessos dos implantes dentários podem ser promovidos por causas biológicas, mecânicas ou iatrogênicas. As biológicas podem ser definidas como precoces (falha em alcançar a osteointegração) ou tardias (falha em preservar a osteointegração), sendo que estas podem ocorrer devido a diversas razões e normalmente resultam na remoção do implante. <sup>(18)</sup>

Após a colocação do implante pode ocorrer sobrecarga oclusal, que surge normalmente por má angulação ou posição do implante, inadequada quantidade de osso circundante ou hábitos parafuncionais. Esta sobrecarga pode manifestar-se pela ocorrência de fratura de um componente do implante. Isto resulta de uma reabsorção óssea, aquando da carga oclusal, que contribui para uma tensão indevida no próprio implante e conseqüente fratura. Sendo que um implante osteointegrado não deverá apresentar qualquer tipo de mobilidade, apresentando estabilidade e sendo assintomático. <sup>(19,20)</sup>

Para a preservação dos implantes é necessária uma boa higiene oral, já que a sua ausência pode levar à acumulação de bactérias e conseqüente infeção ao redor do implante. Os sinais clínicos mais comuns nesta situação são: vermelhidão, endurecimento e inflamação dolorosa da gengiva e possível reabsorção óssea ao redor do implante. <sup>(20)</sup>

Podem ocorrer adicionalmente doenças peri-implantares que apresentam probabilidade de estar envolvidas em casos de insucessos dos implantes. Estas podem ser classificadas como mucosite, peri-implantite e insucesso implantar. A mucosite afeta apenas os tecidos moles em redor do implante, sem perda óssea. Enquanto a peri-implantite é um processo inflamatório que afeta tanto os tecidos moles como os tecidos duros peri-implantares num implante já osteointegrado. <sup>(21,22)</sup>

A falha da osteointegração é uma das principais causas para a ocorrência de insucesso do implante.

### 1.3 Osteointegração

O processo que atualmente conhecemos como osteointegração foi inicialmente definido por Branemark, no início dos anos 60, em estudos realizados em tíbias de coelhos quando descobriu que o osso e o metal se interligavam sem ocorrer rejeição. <sup>(23)</sup> Desde esta descoberta, a osteointegração ficou conhecida como sendo, a conexão direta entre o osso vivo e a superfície do implante de uma forma estável e funcional. Desta forma, ocorre a ancoragem do implante, em que há formação de tecido ósseo ao redor do implante, sem haver crescimento de tecido fibroso na interface osso-implante. <sup>(24)</sup> Este contacto direto entre a superfície do implante e o osso é decisivo para o sucesso do implante, uma vez que, se esta não ocorrer leva ao insucesso do mesmo. Assim, a osteointegração melhora a estabilidade e promove a longevidade do implante. <sup>(25)</sup>

A osteointegração compreende uma série de acontecimentos fisiológicos. A perfuração da cavidade para colocação de implantes representa um acontecimento traumático ao tecido ósseo levando a fases distintas de cicatrização. <sup>(26)</sup> Inicialmente ocorrem mecanismos de hemostasia celular que permitem a formação de um coágulo sanguíneo. Ocorre polimerização da fibrina e esta serve como um suporte para capilares internos, fibras de colagénio, células-tronco mesenquimais (CT) e pré-osteoblastos. <sup>(27)</sup> Desta forma estão criadas as condições necessárias para a neoangiogénese, ou seja, para que ocorra a deposição de matriz extracelular e a invasão de células formadoras de osso, osteoblastos, em redor do implante. <sup>(28)</sup>

Para melhorar a osteointegração, é possível ainda alterar a rugosidade da superfície do implante através de diversos mecanismos. <sup>(25)</sup> Este processo pode ser realizado pelo método aditivo, quando algum tipo de material é adicionado à superfície do implante, ou subtrativo, quando parte dessa camada superficial é removida por processos físicos e/ou químicos. <sup>(29)</sup> Alguns exemplos de superfícies nas quais o método subtrativo é aplicado são torneados (usinados) e SLA (jateamento e ataque ácido). Por outro lado, alguns exemplos de superfícies que utilizam o método aditivo

são as pulverizadas por plasma de titânio (TPS) e as anodizadas. Numa análise recente, todos estes métodos demonstraram uma taxa de insucesso de 5% em 10 anos ou mais de acompanhamento. <sup>(25)</sup>

De todo o modo, existem algumas patologias relatadas na literatura como sendo capazes de afetar este fenómeno de osteointegração. Dentro destas patologias encontram-se os pacientes diabéticos com maior propensão para o desenvolvimento de infeções e reabsorções ósseas. Outra patologia relatada é a osteoporose, que leva à diminuição da massa óssea, aumenta a fragilidade e a suscetibilidade à fratura. <sup>(30)</sup>

### **1.3.1 Remodelação óssea**

A remodelação óssea consiste num mecanismo interrupto em que ocorre a remoção de tecido ósseo (reabsorção óssea) e a formação de novo osso, levando à substituição de tecido ósseo. Esta substituição é importante quando ocorrem microfraturas ou lesões no osso, de forma a promover a homeostasia óssea. Este processo é regulado por uma variedade de fatores bioquímicos e mecânicos e requer a interação de diferentes tipos de células distintas: os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea e os osteoblastos, responsáveis pela síntese de matriz óssea. <sup>(31,32)</sup>

O ciclo de remodelação óssea apresenta três fases. Inicialmente ocorre a reabsorção (2 semanas) em que podemos observar uma migração de células mononucleares pré-osteoclásticas para a superfície do osso, onde, posteriormente, são formados osteoclastos multinucleados. Seguidamente, ocorre a fase de reversão (4/5 semanas) em que há migração das células mononucleares para a superfície do osso, de forma a prepará-la para a chegada dos osteoblastos. Por último, ocorre a fase de formação (4 meses) em que há deposição de osso pelos osteoblastos até que o osso que foi reabsorvido seja totalmente substituído por osso novo. Após este acontecimento a superfície é coberta com células de revestimento e segue-se uma fase de repouso até ocorrer este ciclo novamente. <sup>(32)</sup>

Assim, podemos concluir que o processo de remodelação óssea é necessário para o funcionamento normal do tecido ósseo e também para prevenir a ocorrência de lesões no mesmo.

## 1.4 Bifosfonatos

Segundo a literatura atual, a osteointegração pode ser prejudicada pela toma de bifosfonatos (BFs). Estes são uma classe de fármacos frequentemente usados para alterar o metabolismo ósseo, a fim de prevenir a perda óssea. Os bifosfonatos atuam na hemóstase esquelética apresentando algumas propriedades como: a afinidade para os minerais que constituem o osso, apresentarem um efeito capaz de inibir a ação dos osteoclastos maduros, aumentarem os processos de apoptose dos osteoclastos e inibirem o recrutamento de novos osteoclastos, sendo estes responsáveis pela reabsorção óssea. <sup>(33)</sup> Assim, os mecanismos bioquímicos da atuação dos BFs diferem consoante a estrutura destes permitindo também classificá-los em diferentes gerações. <sup>(34)</sup>

Estes BFs apresentam comumente indicação de utilização nas seguintes doenças: osteoporose, osteogénese imperfeita (OI), doença de Paget, hipercalcemia maligna, metástases ósseas, cancro do pulmão e da mama e mieloma múltiplo (MM). Esta indicação deve-se ao facto dos BFs prevenirem a reabsorção óssea e assim, diminuir o risco de fratura. <sup>(35)</sup>

### 1.4.1 Classificação / Gerações

Esta classe de fármacos é normalmente divididas em duas categorias distintas de acordo com o seu mecanismo de ação, os bifosfonatos nitrogenados e os não nitrogenados. Os de primeira geração, chamados de não nitrogenados, incluem fármacos como o Clodronato, Etidronato e Tiludronato. Os nitrogenados são também classificados como de segunda geração (Alendronato, Neridronato e Pamidronato) e terceira geração (Risedronato, Minodronato, Zoledronato e Ibandronato). <sup>(36)</sup>

Estes BFs têm como principal diferença a sua potência e eficácia. Os BFs não nitrogenados por terem uma metabolização mais rápida apresentam um potencial de ação reduzido e com efeitos secundários superiores. Por outro lado, os BFs de terceira geração apresentam uma atividade farmacológica superior, menos efeitos adversos e uma reabsorção a nível ósseo inferior. <sup>(37)</sup>

## 1.4.2 Vias de administração

Os BFs podem ser administrados por via oral (por exemplo, diariamente, semanalmente ou mensalmente) ou por via intravenosa (a cada 3 meses ou anualmente).<sup>(36)</sup>

Quando usados oralmente, os BFs são absorvidos pelo trato gastrointestinal, passam para a corrente sanguínea e desta forma chegam rapidamente ao osso. Enquanto na administração intravenosa dos BFs há uma redução dos efeitos secundários provocados por problemas gastrointestinais, ainda assim, a longevidade destes fármacos no organismo é bastante superior.<sup>(37)</sup>

Para o tratamento de doenças oncológicas esqueléticas malignas como hipercalemia maligna e metástases ósseas osteolíticas associadas a um tumor sólido é comum a prescrição de BFs, tais como, o Clodronato, Pamidronato, Ibandronato e Zolendronato. No caso da Doença de Paget é recomendado a utilização de BFs como: Etidronato, Tiludronato e Neridronato. Por outro lado, para o tratamento de patologias como a osteoporose, é preferível a prescrição de fármacos como os seguintes: Alendronato, Risedronato, Pamidronato, Ibandronato e Zolendronato.<sup>(34)</sup>

Na tabela 1 podemos encontrar em síntese as características da administração dos principais BFs de acordo com a geração, estrutura química, indicação primária e via de administração.

**Tabela 1.** Administração de Bifosfonatos

<b>Fármaco (genérico)</b>	<b>Geração</b>	<b>Estrutura Química</b>	<b>Potência</b>	<b>Indicação Primária</b>	<b>Via de Administração</b>
Etidronato	1 <sup>a</sup>	Não-Nitrogenado	1	Doença de Paget	Oral / IV
Tiludronato	1 <sup>a</sup>	Não-Nitrogenado	10	Doença de Paget	Oral
Clodronato	1 <sup>a</sup>	Não-Nitrogenado	1-10	Osteoporose / Metástases Ósseas	Oral / IV / IM
Pamidronato	2 <sup>a</sup>	Nitrogenado	100	Osteoporose / Metástases Ósseas / MM	IV
Alendronato	2 <sup>a</sup>	Nitrogenado	100-1000	Osteoporose	Oral
Neridronato	2 <sup>a</sup>	Nitrogenado	-	Doença de Paget / OI	Oral
Zoledronato	3 <sup>a</sup>	Nitrogenado	> 10 000	Osteoporose / Metástases Ósseas / MM	IV
Ibandronato	3 <sup>a</sup>	Nitrogenado	1000 – 10 000	Osteoporose	Oral / IV
Risedronato	3 <sup>a</sup>	Nitrogenado	1000 – 10 000	Osteoporose	Oral

### 1.4.3 Efeitos adversos

Antes da prescrição de BFs o médico deve ter em consideração alguns aspetos importantes. É necessário ter cuidado com a prescrição destes fármacos em pacientes com insuficiência renal (deve ser tida em consideração a dosagem e o uso desta medicação), pacientes com deficiência de vitamina D (apresentam um aumento do risco de hipocalcemia) e pacientes sujeitos a procedimentos dentários invasivos, como por exemplo, a colocação de implantes, enxertos ou exodontias (risco aumentado de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares).<sup>(38)</sup>

Os BFs apresentam efeitos adversos semelhantes entre eles. Desta forma, podemos dividi-los em efeitos muito frequentes, frequentes, raros e muito raros (tabela 2).<sup>(39)</sup>

**Tabela 2.** Efeitos Adversos dos Bifosfonatos

<b>Muito frequentes (&gt;10%)</b>	Pirexia transitória e sintomas semelhantes aos da gripe, fadiga, dor de cabeça, ansiedade, hipertensão, anemia, trombocitopenia, tosse, artralgia, mialgia, dor óssea, hipocalcemia assintomática, hipomagnesemia, hipofosfatemia, anorexia, dispepsia, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia ou prisão de ventre
<b>Frequentes (&lt;10%, &gt;1%)</b>	Distúrbios do sono, psicose, taquicardia, fibrilação ou tremor, hipertensão, síncope, falta de ar, leucopenia, reações no local da infusão, insuficiência renal, hipocaliemia, osteonecrose da mandíbula
<b>Raros (&lt;0,1%, &gt;0,01%)</b>	Inflamação ocular, angioedema, insuficiência renal aguda, síndrome nefrótica (Pamidronato), hipocalcemia sintomáticas, fraturas femorais atípicas.
<b>Muito raros (&lt;0,01%)</b>	Osteonecrose do canal auditivo externo

## 1.5 Osteonecrose induzida por bifosfonatos

Apesar de aumentar a qualidade de vida dos pacientes que apresentam os tipos de patologias referidos anteriormente, a toma de BFs está associada ao risco de ocorrência de osteonecrose na maxila e na mandíbula. A AAOMS caracterizou esta patologia como uma exposição de osso que pode ser sondada por uma fístula (intra/extra oral) na região maxilofacial que normalmente persiste por 8 ou mais semanas, em pacientes com tratamento atual ou anterior com agentes antirresorptivos ou antiangiogénicos e que não tenham história de radioterapia ou doença metastática evidente nos maxilares. <sup>(40,41)</sup>

É difícil identificar qual a verdadeira incidência de osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação nos pacientes medicados com BFs (OMRB). No entanto, alguns estudos referem que 10% dos pacientes com osteonecrose fazem terapêutica com Zolendronato a longo prazo e 4% com Pamidronato. <sup>(39)</sup>

Pacientes que são tratados com BFs por via intravenosa demonstram ter uma probabilidade maior de desenvolver OMRB ou perda do implante quando comparados com a terapia oral. <sup>(42)</sup>

Entre os fatores de risco que podem ser citados para desenvolvimento de OMRB temos os procedimentos dentários referidos anteriormente, a saúde oral precária, distúrbios de coagulação, anemia, quimioterapia, inibidores da angiogênese e corticosteroides. Contudo, os ossos dos maxilares parecem ser particularmente suscetíveis a este fenômeno devido à infecção por microrganismos e ao trauma (mastigação, presença de próteses) que requerem uma reparação/remodelação óssea a que os pacientes que tomam BFs não podem corresponder. <sup>(39)</sup>

## **1.6 Osteointegração dos implantes em pacientes que tomam bifosfonatos**

O insucesso do implante é considerado no caso deste apresentar mobilidade, inflamação ativa que permaneça por mais de 8 semanas sem cura com antibioticoterapia, drenagem de exsudato inflamatório próximo ao implante, presença de osso necrótico, tecido mole não cicatrizado e, por fim, a perda do implante. <sup>(41)</sup>

Um estudo realizado por Chen *et al.* demonstrou que o Zoledronato (BF de terceira geração) e o Alendronato (BF de segunda geração) não afetaram a osteointegração do implante de titânio.<sup>(43)</sup> No entanto, estes BFs demonstram prejudicar a adesão e o metabolismo das células da mucosa oral à superfície do implante que fornecem uma barreira física e imunológica, evitando a invasão bacteriana. <sup>(44)</sup>

Num estudo desenvolvido por Gelazius *et al.*, pacientes medicados com BFs com terapia, por via intravenosa, de 68 implantes tiveram 6, que mostraram uma taxa de insucesso de 8,82%. Enquanto os pacientes tratados com terapia oral tiveram um insucesso de 5 implantes em 423, resultando numa taxa de insucesso do implante de 1,18%, 7,47 vezes maior. <sup>(41)</sup>

Assim, o risco potencial de OMRB ou a perda do implante associado à terapia com BFs não pode ser desconsiderado e mais estudos padronizados são necessários para fornecer informações mais precisas sobre este assunto.

## **1.7 Objetivo**

Desta forma, o objetivo desta revisão é verificar qual a influência dos bifosfonatos na osteointegração de implantes em pacientes que façam terapia com BFs e tenham sido submetidos a uma cirurgia de colocação de um ou mais implantes.



## **MATERIAIS E MÉTODOS**



## MATERIAIS E MÉTODOS

Atualmente, no meio científico existem ainda dúvidas acerca da qualidade dos estudos publicados e qual a melhor prática a seguir. Desta forma, devemos sempre procurar basear-nos na melhor evidência existente. Assim, chegamos ao conceito de revisão sistemática. Através desta, podemos melhorar a nossa prática em medicina e esclarecer as controvérsias clínicas existentes, uma vez que de todas as tipologias de estudos, a revisão sistemática apresenta o melhor nível de evidência científica. <sup>(45)</sup>

Sendo a revisão sistemática considerada uma evidência de alta qualidade, esta deve seguir alguns parâmetros essenciais, entre os quais:

- Ser exaustiva, devendo incluir toda a literatura pertinente em determinada área;
- Apresentar uma metodologia bem definida, estruturada e bem documentada;
- Ser analisada pelo menos por duas pessoas, para que a triagem dos artigos e extração de dados seja bem definida. <sup>(46)</sup>

Isto permite que estas revisões incluam todas as informações confiáveis disponíveis até ao momento, rejeitando todas as lacunas que existem na literatura. <sup>(47)</sup>

Para além destes parâmetros, para Donato, uma revisão sistemática deve ainda ser repartida em 9 partes: 1- Formular a questão de investigação; 2- Realizar um protocolo de investigação e registá-lo; 3- Elaborar os critérios de inclusão e exclusão; 4- Criar uma estratégia de pesquisa e realizá-la; 5- Eleger os estudos; 6- Avaliar a qualidade dos estudos; 7- Apurar os dados; 8- Sintetizar os dados obtidos e avaliar a qualidade dos mesmos; 9 – Publicar os dados. <sup>(46)</sup>

## 2.1 Questão PICO

Segundo Donato, o primeiro passo a seguir para a realização de uma revisão sistemática é a formulação de uma questão de investigação. Esta deve ser dividida segundo o modelo definido pelo acrónimo PICO: População, Intervenção, Comparação e Outcome. <sup>(46)</sup>

Assim, a questão de investigação presente nesta revisão sistemática é:

- 'Em pacientes medicados com bifosfonatos (P) e que realizaram cirurgia de colocação de implantes dentários (I), qual é a influência dos BFs (C), no insucesso dos implantes dentários (O)?'

**Tabela 3.** Caracterização da questão PICO

<b>Participantes</b>	Pacientes que fazem uso de bifosfonatos
<b>Intervenções</b>	Colocação de um ou mais implantes dentários
<b>Comparações</b>	Diferentes gerações e vias de administração de BFs
<b>Outcomes</b>	Taxa de insucesso dos implantes dentários

## 2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Antes de iniciar o estudo, estabelecemos os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

**Tabela 4.** Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de seleção	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<b>Participantes</b>	Pacientes em terapia com BFs (oral ou intravenosa)	Pacientes que façam terapia com outro fármaco que não BFs
<b>Intervenções</b>	Pacientes submetidos a procedimento de colocação de implantes dentários	Pacientes cujo procedimento cirúrgico não tenha sido a colocação de implantes dentários
<b>Comparações</b>	Diferentes gerações e vias de BFs	Estudos que não refiram a tipologia de BF usado
<b>Outcomes</b>	Influência da toma de BFs no insucesso do implante	Estudos que não avaliem a relação entre implantes dentários e terapia sistêmica com bifosfonatos
<b>Tipos de estudo</b>	Ensaio controlado aleatório, casos-controle, series de casos, estudos retrospectivos, estudos prospectivos	Revisões, revisões sistemáticas e meta-análises, comentários, estudos laboratoriais experimentais / in vitro, cartas ao editor
<b>Data da publicação</b>	2000-2021	Anteriores a 2000 e posteriores a 2021
<b>Idioma</b>	Inglês	Outros idiomas

## 2.3 Estratégia de pesquisa

Quatro bases de dados foram utilizadas para a realização da pesquisa, sendo elas PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e DOAJ. Foram pesquisados artigos com data de publicação entre janeiro de 2000 e dezembro de 2021 (inclusive), que tratem da questão PICO.

Os seguintes termos MeSH (Medical Subjects Headings) foram utilizados: “Diphosphonates”, “Bisphosphonates”, “Clodronate”, “Etidronate”, “Alendronate”, “Pamidronate”, “Risedronate”, “Ibandronate”, “Osseointegration”, “Dental Implants”,

“Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw” e os seus termos de entrada relacionados foram usados em diferentes combinações utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” para a pesquisa. Além disso, foi realizada uma pesquisa manual com os termos de pesquisa livre: “Tiludronate”, “Neridronate”, “Minodronate”, “Zoledronate”.

Na tabela 5 podemos encontrar um breve resumo da estratégia de investigação, que nos indica a equação de pesquisa utilizada em cada base de dados, a data em que essa pesquisa foi realizada, os filtros utilizados e o número de resultados obtidos.

**Tabela 5.** Estratégia de pesquisa

<b>Motor de Busca Científica</b>	<b>Equação de pesquisa</b>	<b>Data da pesquisa</b>	<b>Filtros Aplicados</b>	<b>Resultados com Filtro</b>
<b>Pubmed / MEDLINE</b>	(diphosphonates [MeSH Terms]) OR bisphosphonates [MeSH Terms] OR clodronate [MeSH Terms] OR etidronate [MeSH Terms] OR alendronate [MeSH Terms] OR pamidronate [MeSH Terms] OR risedronate [MeSH Terms] OR ibandronate [MeSH Terms] OR "bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw" [MeSH Terms] OR tiludronate) OR neridronate) OR minodronate) OR zoledronate AND (osseointegration OR dental implants [MeSH Terms])	2 de janeiro de 2022	Inglês, janeiro de 2000 a dezembro de 2021, Humanos	183 resultados
<b>Scopus</b>	ALL ( ( diphosphonates OR bisphosphonates OR clodronate OR etidronate OR alendronate OR pamidronate OR risedronate OR ibandronate OR ( bisphosphonate-associated AND osteonecrosis AND of AND the AND jaw ) OR tiludronate OR neridronate OR	2 de janeiro de 2022	Inglês, janeiro de 2000 a dezembro de 2021, Humanos, Estágio final	171 resultados

	minodronate OR zoledronate ) AND ( osseointegration OR dental AND implants ) AND ( failure AND rate ) ) AND PUBYEAR > 1999 AND PUBYEAR < 2022 AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( SRCTYPE , "j" ) )		de publicação, Artigo, Jornal	
<b>Web of Science</b>	(diphosphonates OR bisphosphonates OR clodronate OR etidronate OR alendronate OR pamidronate OR risedronate OR ibandronate OR (bisphosphonate-associated AND osteonecrosis AND of AND the AND jaw) OR tiludronate OR neridronate OR minodronate OR zoledronate) AND (osseointegration OR dental implants) AND failure (All Fields)	2 de janeiro de 2022	Inglês, janeiro de 2000 a dezembro de 2021	65 resultados
<b>DOAJ</b>	(diphosphonates OR bisphosphonates OR clodronate OR etidronate OR alendronate OR pamidronate OR risedronate OR ibandronate OR (bisphosphonate-associated AND osteonecrosis AND of AND the AND jaw) OR tiludronate OR neridronate OR minodronate OR zoledronate) AND (osseointegration OR dental implants) AND failure (All Fields)	2 de janeiro de 2022	Inglês, janeiro de 2000 a dezembro de 2021, Humanos	72 resultados

## 2.4 Registo do protocolo

O protocolo da presente revisão sistemática foi elaborado de acordo com a metodologia PRISMA para revisões sistemáticas. Este foi registado no “International Prospective Register of Systematic Reviews” (PROSPERO) com o número de registo CRD42021239369.

## 2.5 Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos foi realizada por 2 investigadores (C.R e G.F) de forma independente. Estes recorreram à análise do título e resumo dos artigos que resultaram da pesquisa inicial e que correspondiam ao tema presente nesta revisão sistemática. Foram elaborados relatórios completos de todos os títulos elegíveis e seguidamente realizou-se a discussão sobre a elegibilidade destes por parte dos investigadores.

## 2.6 Extração dos dados

A extração de dados foi realizada recorrendo ao preenchimento de três tabelas, de forma a explicar e sintetizar algumas das características e resultados obtidos nos estudos que preenchem os critérios de inclusão. Estas incluíam as seguintes informações:

**Tabela de características dos pacientes/ implantes:** Autor; Ano de publicação; País; Questão principal; Tipo de estudo; Informações dos pacientes; Número de pacientes; Estado do paciente / implante; Número de implantes avaliados; Tipo de implante; Fatores de risco; Resultado obtido.

**Tabela de características dos BFs:** Autor; Ano de publicação; Tipo de BF que toma; Geração do BF; Via de administração do BF; Patologia Sistémica; Tratamento com antibiótico; Duração da toma do BF; Período de seguimento (meses); Taxa de insucesso do implante.

**Tabela de comparação das variáveis em estudo:** Autor; Ano de publicação; Tipo de BF; Geração do BF, Via de administração do BF; Tratamento com antibiótico; Duração da toma do BF; Estado do paciente / implante; Tipo de implante; Fatores de risco; Taxa de insucesso do implante.

## 2.7 Avaliação da qualidade

Após a seleção dos artigos foi realizada a avaliação da qualidade dos mesmos. Para isso recorreremos à escala de NewCastle- Ottawa Modificada, na qual foram avaliados os seguintes parâmetros: representatividade, seleção, comparabilidade e por fim o *follow-up*. Sendo que, todos os parâmetros têm um score máximo de 1 valor, à exceção da comparabilidade, que pode ser avaliada até um score de 2 valores, vide anexo 1.



## **RESULTADOS**



# RESULTADOS

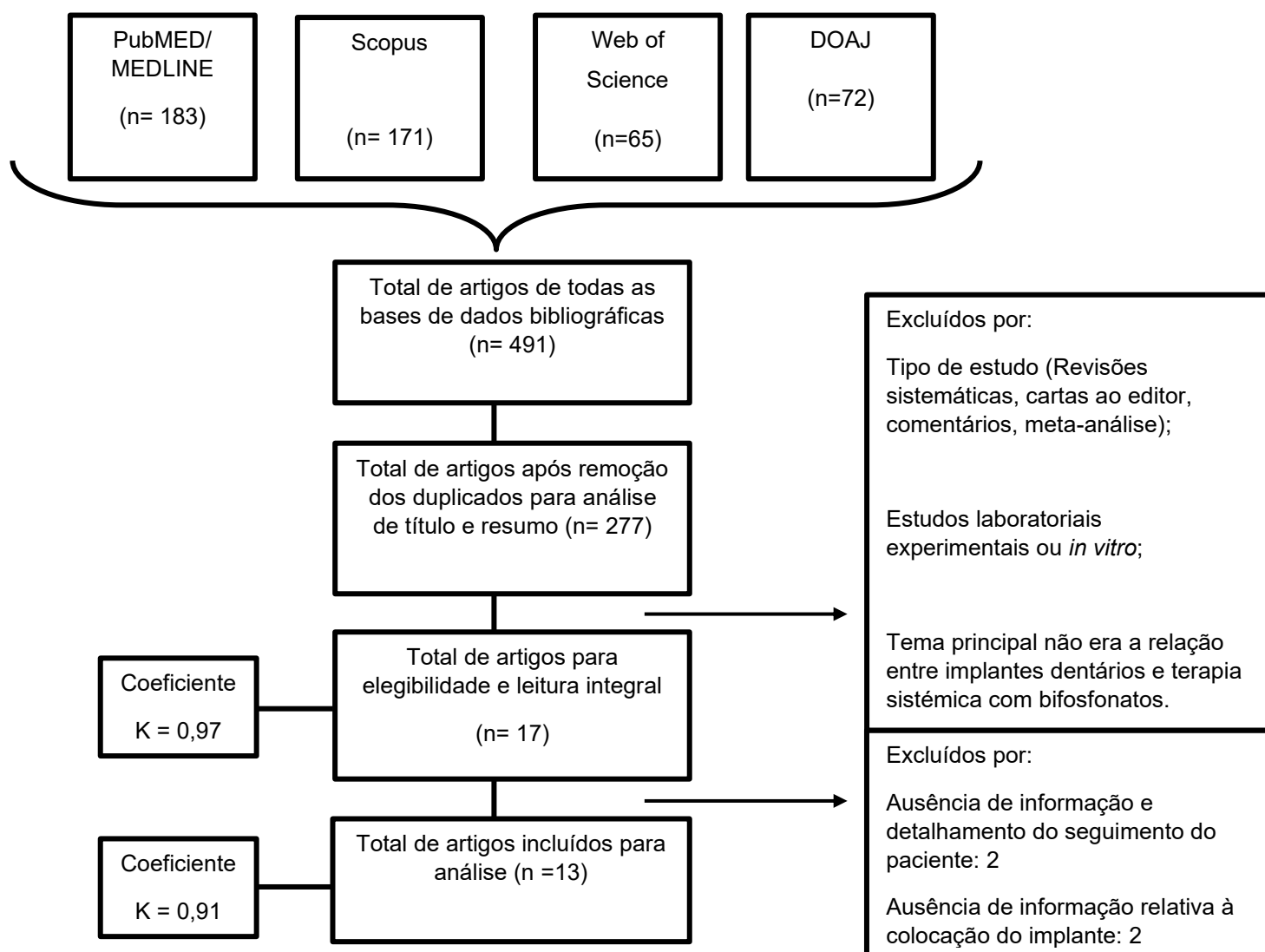
## 3.1 Pesquisa da literatura

Após a realização da pesquisa nas 4 bases de dados referidas anteriormente, obtivemos um total de 491 artigos. Destes, foram identificados 183 artigos no PubMed/MEDLINE, 171 no Scopus, 65 no Web of Science e 72 artigos no DOAJ. Seguidamente realizou-se a eliminação dos artigos que se encontravam duplicados (214 artigos). Resultando, assim, um total de 277 artigos. Após a análise do seu título e resumo foram excluídos 260 artigos. Um total de 17 artigos seguiram para leitura integral de forma a avaliar a sua elegibilidade. Após realizada a leitura integral, mais 4 artigos foram excluídos devido a falta de informação e detalhamento do acompanhamento do paciente.

Desta forma, foram incluídos 13 artigos na presente revisão sistemática. Destes, 10 eram casos clínicos, 2 estudos retrospectivos e 1 estudo prospetivo.

Utilizou-se o coeficiente K para calcular a concordância entre os revisores, para os seguintes aspetos: avaliação inicial  $k = 0,97$  e avaliação da inclusão final  $k=0,91$ , ambas com concordância forte.

**Tabela 6.** Diagrama de informação com as diferentes fases da revisão sistemática PRISMA



Na Tabela 7 apresentamos um resumo dos dados que consideramos mais relevantes nos estudos analisados. Os pacientes incluídos nesta revisão apresentaram uma idade média de 62 anos, sendo que destes, 58 eram mulheres e 9 eram homens, todos de raça caucasiana. Verificou-se assim, um total de 67 pacientes analisados e uma colocação de 163 implantes dentários nos estudos apresentados.

Os principais fatores de risco observados foram a hipertensão, o tabaco, a higiene oral deficiente e a diabetes.

**Tabela 7.** Principais características dos pacientes e implantes incluídos na revisão sistemática

Nº.	Autores, Ano	País	Questão principal	Informações do Paciente	Tipo de estudo (n) n= paciente	Estado do Paciente / Implante	Nº de Implantes Avaliados	Tipo de implante	Fatores de Risco	Resultados Obtidos
1	Flieger (2019) <sup>(48)</sup>	Polónia	Colocação de dois dentes perdidos com inserção de implantes imediatos numa paciente medicada com BFs	Mulher, 56 anos	n=1 Relato de caso	Ausência de perda óssea em ambos os implantes; condição normal do tecido mole peri-implantar (sem sinais de inflamação)	2 (1.5, 2.4)	ICX-plus (3,45x10 mm) ao nível do tecido	1- Hipertensão	Sobrevivência do implante
2	Bayani <i>et al.</i> (2019) <sup>(49)</sup>	Irão	Relato de colocação de implantes num paciente com MM	Homem, 54 anos	n=1 Relato de caso	Perda óssea mínima	1 (1.4)	Superline; Dentium (3,6 x 10 mm)	1 -Sem fatores de risco	Sobrevivência do implante
3	Holzinger <i>et al.</i> (2014) <sup>(50)</sup>	Áustria	Desenvolvimento de OMRB em pacientes tratados com BFs que receberam implantes.	Mulheres, média de idades 65,7 ± 8,5 anos	n=13 Estudo retrospectivo	NR	47	NR	5 - fumam; 7 - fumaram; 1- NR	Insucesso do implante (OMRB)
4	Tripodakis <i>et al.</i> (2012) <sup>(51)</sup>	Grécia	Cuidados na colocação de implantes e prevenção de OMRB em pacientes com terapia de BFs	Mulheres, 70 anos e 65 anos	n=2 Relato de casos	Sem complicações observadas	3 (1.4, 1.5, 1.7) 14 (1.3, 1.4, 1.6, 1.7, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 3.6, 3.7, 3.8, 4.6, 4.7, 4.8)	Branemark System Mk III Groovy a 13 mm; SPI, Alpha Bio 16 mm	1 – Hipertensão; 1- NR	Sobrevivência do implante

5	Caicedo-Rubio <i>et al.</i> (2017) <sup>(52)</sup>	Espanha	Inserção de implantes em paciente com OI tratado com bifosfonatos IV	Homem, 61 anos	n=1 Relato de caso	Inflamação gengival generalizada; tecidos peri-implantares sem inflamação; perda de 1,25 mm de osso crestal na área do implante 36	3 (3.6,3.7,4.6)	MIS Implants Technologies LTD 3,75x10mm e 3,75 x 11,5mm subcrestais	1 -Fumador (20 cigarros/dia); higiene oral deficiente	Sobrevivência do implante
6	Favia <i>et al.</i> (2015) <sup>(53)</sup>	Itália	Paciente com cancro da mama afetada por OMRB	Mulher, 66 anos	n=1 Relato de caso	Dor; secreção purulenta; parestesia do nervo alveolar inferior do lado direito	7 (1.6, 3.1, 3.5 e 3.6, 4.1, 4.4 e 4.6)	NR	1- Higiene oral deficiente	Insucesso do implante (OMRB)
7	Junquera <i>et al.</i> (2011) <sup>(54)</sup>	Espanha	Colocação de implante dentário mandibular num paciente com MM	Homem, 59 anos	n=1 Relato de caso	Parestesia labial inferior esquerda; secreção purulenta; osso necrótico	2	Implantes subcrestais	1 -NR	Insucesso do implante (OMRB)
8	Kwon <i>et al.</i> (2014) <sup>(55)</sup>	Coreia	Análise das características da OMRB ao redor de implantes dentários	2 homens, 17 mulheres 42 a 85 anos	n=19 Estudo prospetivo	Exposição óssea necrótica, secreção purulenta; fístula; inchaço por mais de 8 semanas	23	NR	4 -Hipertensão 4 -Diabetes 11 - NR	Insucesso do implante (OMRB)
9	Shirota <i>et al.</i> (2009) <sup>(56)</sup>	Japão	ONM relacionada a BF ao redor de implantes nos molares superiores	Mulher, 54 anos	n=1 Relato de caso	Dor; exposição óssea; vermelhidão; inchaço	3 (1.5, 2.5, 2.7)	NR	1 -NR	Insucesso do implante (OMRB)

10	Yajima <i>et al.</i> (2017) <sup>(57)</sup>	Japão	DMO e influência do uso dos BFs na falha precoce dos implantes	Mulheres, > 60 anos	n= 11 Estudo retrospectivo	NR	25	NR	11 - Sem fatores de risco	Casos de sobrevivência e de insucesso dos implantes
11	Favia <i>et al.</i> (2011) <sup>(58)</sup>	Itália	Ocorrência de ONM após a inserção do implante	Mulher, 65 anos	n=1 Relato de caso	Descarga purulenta; radiolucência periapical envolvendo os implantes	2 (3.5, 3.6)	NR	1 - Sem fatores de risco	Insucesso do implante (OMRB)
12	Jacobsen <i>et al.</i> (2013) <sup>(59)</sup>	Suíça	Relato de 14 pacientes com osteopatologia mandibular associada à terapia de BF e inserção de implante dentário	11 mulheres, 3 homens	n=14 Relato de casos	Osso necrótico; dor; abscesso; parestesia do nervo; fístula; osso exposto; falta de cicatrização	23	NR	14 - NR	Insucesso do implante (OMRB)
13	Storelli <i>et al.</i> (2019) <sup>(60)</sup>	Itália	OMRB após colocação de implante numa paciente submetida a terapia oral com BF	Mulher, 77 anos	n=1 Relato de caso	Tecidos peri-implantares inflamados; sangramento na sondagem; reabsorção óssea <2mm ao redor dos implantes; secreções purulentas; exposição de osso necrótico; mobilidade	8	NR	1 -Hipertensão	Insucesso do implante (OMRB)

De forma a avaliar a influência dos BFs na taxa de sobrevivência dos implantes foi elaborada a tabela 8 que representa as principais características dos pacientes e dos BFs pertencentes aos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Os estudos selecionados avaliaram BFs usados por duas vias de administração diferentes: Oral e IV. Os medicamentos administrados por via oral foram Alendronato <sup>(48,50,51,55,57,59,60)</sup> Risedronato <sup>(51,55)</sup> e Ibandronato <sup>(50,55,59)</sup>, enquanto aqueles administrados por via intravenosa foram o Zoledronato <sup>(49,50,52-56,59)</sup>, Clodronato <sup>(58)</sup> e Pamidronato <sup>(50,56,59)</sup>.

A maioria das doenças comumente referidas como causa para o uso de BFs foram a osteoporose, MM, cancro da mama, cancro do pulmão, cancro da próstata e ainda OI.

O tratamento com antibiótico (amoxicilina + ácido clavulânico) foi realizado antes da intervenção em dois dos casos apresentados e antes e após a intervenção em 3 casos, apenas após a intervenção não foi observado nenhum caso.

A duração do uso de BFs no momento da colocação do implante foi diversa, desde casos em que não houve interrupção da toma do BF à descontinuação deste antes da cirurgia, com respetiva retoma após a mesma.

Os pacientes tiveram um período médio de seguimento de 28,9 meses (com variação de 12 meses a 48 meses).

Por fim, a percentagem de sobrevivência do implante no grupo que toma BFs apresentou uma média de sucesso de 41% e desta forma, uma taxa de insucesso de 59%.

**Tabela 8.** Principais características dos BFs tomados pelos pacientes incluídos na revisão sistemática

Nº.	Autores, Ano	Tipo de BF	Geração do BF	Via de Administração	Patologia Sistêmica	Tratamento antibiótico	Duração da toma	Período de seguimento (meses)	Taxa de insucesso do implante (%)
1	Flieger (2019) <sup>(48)</sup>	Alendronato	2ª Geração	Oral	1 - Osteoporose	Antes da cirurgia amoxicilina + ácido clavulânico 1000 mg / dia / 7 dias	Sem descontinuação	Check-up a cada 6 meses por 24 meses	0%
2	Bayani <i>et al.</i> (2019) <sup>(49)</sup>	Zoledronato	3ª Geração	IV	1 -MM	Antes da cirurgia 2 g de amoxicilina /ácido clavulânico. Depois: 1000 mg 2x / dia / 7 dias	Descontinuação	Check-up a cada 6 meses por 12 meses	0%
3	Holzinger <i>et al.</i> (2014) <sup>(50)</sup>	7- Zoledronato 3 - Alendronato 2 - Pamidronato 1 - Ibandronato	8 – 3ª Geração 5 – 2ª Geração	8 - IV 5 - Oral	5 - Osteoporose 3 - Cancro da mama 3 – MM 1 - Cancro do pulmão 1 - Histiocitose de células de Langerhans	NR	6 – Descontinuação 7 - Sem Descontinuação	NR	63,8%
4	Tripodakis <i>et al.</i> (2012) <sup>(51)</sup>	Risedronato Alendronato	2ª Geração 3ª Geração	Oral	2 - Osteoporose	24h antes da cirurgia 500 mg de amoxicilina até 10 dias após a cirurgia	Descontinuação	1 - 24 meses 1- 48 meses	0%
5	Caicedo-Rubio <i>et al.</i> (2017) <sup>(52)</sup>	Zoledronato	3ª Geração	IV	1 - OI	Antes da cirurgia, amoxicilina 500 mg a cada 8h até 6 dias após a cirurgia	Descontinuação	48 meses	0%

6	Favia <i>et al.</i> (2015) <sup>(53)</sup>	Zoledronato	3ª Geração	IV	1 - Cancro da mama	NR	Descontinuação	18 meses	57,1%
7	Junquera <i>et al.</i> (2011) <sup>(54)</sup>	Zoledronato	3ª Geração	IV	1 - MM	NR	Descontinuação	33 meses	50%
8	Kwon <i>et al.</i> (2014) <sup>(55)</sup>	Zoledronato Alendronato; Ibandronato; Risedronato	3ª Geração 2ª Geração	16 - Oral 3 - IV	18 – Osteoporose; 1 - MM	NR	16 - Sem descontinuação; 3 - Descontinuação	36 meses	100%
9	Shirota <i>et al.</i> (2009) <sup>(56)</sup>	Pamidronato Zoledronato	2ª Geração 3ª Geração	IV	1 - Cancro da mama	NR	Descontinuação	NR	66,7%
10	Yajima <i>et al.</i> (2017) <sup>(57)</sup>	Alendronato	2ª Geração	Oral	11 - Osteoporose	NR	Sem descontinuação	3,2 ± 1,3 anos	12%
11	Favia <i>et al.</i> (2011) <sup>(58)</sup>	Clodronato	1ª Geração	IV	1 - MM	NR	Descontinuação	20 meses	100%
12	Jacobsen <i>et al.</i> (2013) <sup>(59)</sup>	9- Zoledronato 2 - Alendronato 1 - Ibandronato 2 - Pamidronato	2ª Geração 3ª Geração	9 – IV 5- Oral	5 - Osteoporose 2 - MM 5 - Cancro da mama 1 - Cancro da próstata 1 - Cancro do pulmão	NR	NR	NR	100%
13	Storelli <i>et al.</i> (2019) <sup>(60)</sup>	Alendronato	2ª Geração	Oral	1 - Osteoporose	NR	Sem descontinuação	36 meses	100%

De forma a ser realizada uma comparação entre as variáveis em estudo foi elaborada a tabela 9, que representa as principais características que pretendemos destacar. Tais como o tipo de BFs utilizado pelos pacientes incluídos nos estudos, a geração dos mesmos, a via pela qual foram administrados, o tratamento antibiótico, a duração da toma do BF aquando da cirurgia de colocação dos implantes, o estado dos pacientes e do implante após a inserção deste, qual o tipo de implante colocado, os fatores de risco que podem afetar a colocação dos implantes e por fim, a taxa de insucesso dos implantes, que nos permite aferir algumas conclusões.

Podemos verificar que os BFs mais prevalentes correspondem aos de 2ª geração (Alendronato, Pamidronato) em 61% dos casos, seguidos dos de 3ª geração (Zoledronato, Ibandronato e Risedronato) em 38% dos casos apresentados, por último apenas foi observado 1 caso com BFs de 1ª geração (Clodronato). No que refere a esta variável, foi notória uma taxa de insucesso menor quando os pacientes faziam uso de BFs de 2ª geração.

Quanto à via de administração, verificou-se que 42 pessoas (63%) faziam terapêutica com BFs administrados por via oral e 25 pessoas (37%) realizavam terapia com BFs por via IV.

O tratamento antibiótico mostrou ser eficaz nos casos em que foi recomendado como terapêutica pré e pós cirúrgica.

Quando os pacientes fizeram a descontinuação da terapêutica de BFs foram obtidas taxas de insucesso mais baixas, do que quando estes fizeram a toma contínua.

Fatores de risco como o tabaco, a hipertensão, a diabetes e a higiene oral deficiente também foram relacionados com taxas de insucesso mais altas.

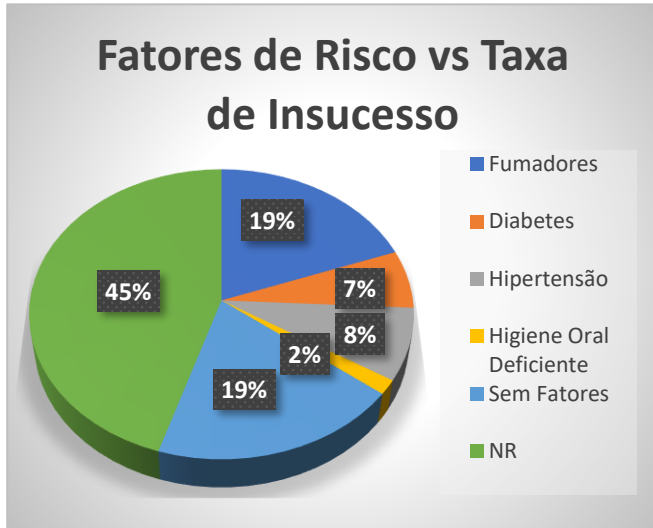
**Tabela 9.** Comparação das características das variáveis em estudo

Nº.	Autores; Ano	Tipo de BF	Geração do BF	Via de Administração	Tratamento antibiótico	Duração da toma	Estado do Paciente / Implante	Tipo de implante	Fatores de Risco	Taxa de insucesso do implante (%)
1	Flieger (2019) <sup>(48)</sup>	Alendronato	2ª Geração	Oral	Antes da cirurgia amoxicilina + ácido clavulânico 1000 mg / dia / 7 dias	Sem descontinuação	Ausência de perda óssea; condição normal do tecido mole peri-implantar (sem sinais de inflamação)	ICX-plus (3,45x10 mm) ao nível do tecido	1 - Hipertensão	0%
2	Bayani <i>et al.</i> (2019) <sup>(49)</sup>	Zoledronato	3ª Geração	IV	Antes da cirurgia 2 g de amoxicilina /ácido clavulânico. Depois: 1000 mg 2x / dia / 7 dias	Descontinuação	Perda óssea mínima	Superline; Dentium (3,6 x 10 mm)	1 - Sem fatores de risco	0%
3	Holzinger <i>et al.</i> (2014) <sup>(50)</sup>	7 - Zoledronato 3 - Alendronato 2 - Pamidronato 1 - Ibandronato	8 -3ª Geração 5- 2ª Geração	8 - IV 5 - Oral	NR	6 - Descontinuação 7 - Sem Descontinuação	NR	NR	5- fumam; 7 - fumaram; 1- NR	63,8%
4	Tripodakis <i>et al.</i> (2012) <sup>(51)</sup>	Risedronato Alendronato	2ª Geração 3ª Geração	Oral	24h antes da cirurgia 500 mg de amoxicilina até 10 dias após a cirurgia	Descontinuação	Sem complicações observadas	Branemark System Mk III Groovy a 13 mm; SPI, Alpha Bio 16 mm	1 - Hipertensão	0%

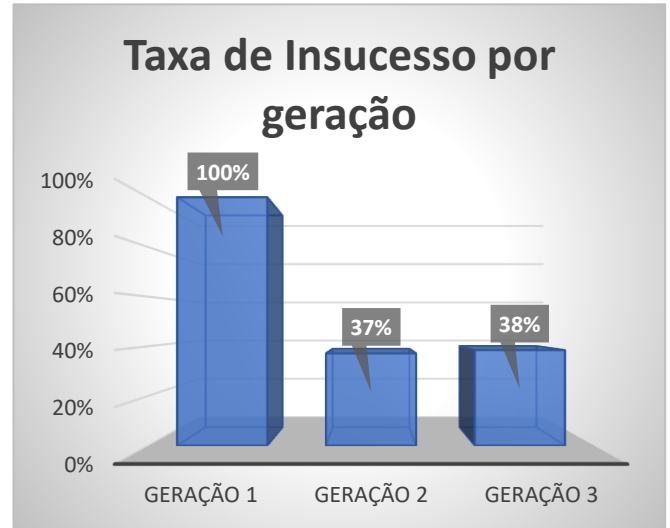
5	Caicedo-Rubio <i>et al.</i> (2017) <sup>(52)</sup>	Zoledronato	3ª Geração	IV	Antes da cirurgia, amoxicilina 500 mg a cada 8h até 6 dias após a cirurgia	Descontinuação	Inflamação gengival generalizada; tecidos peri-implantares sem inflamação; perda de 1,25 mm de osso crestal na área do implante 36	MIS Implants Technologies LTD 3,75x10mm e 3,75 x 11,5mm subcrestais	1 - Fumador (20 cigarros/dia); higiene oral deficiente	0%
6	Favia <i>et al.</i> (2015) <sup>(53)</sup>	Zoledronato	3ª Geração	IV	NR	Descontinuação	Dor; secreção purulenta; parestesia do nervo alveolar inferior do lado direito	NR	1 - Higiene oral deficiente	57,1%
7	Junquera <i>et al.</i> (2011) <sup>(54)</sup>	Zoledronato	3ª Geração	IV	NR	Descontinuação	Parestesia labial inferior esquerda; secreção purulenta; osso necrótico	Implantes subcrestais	1 - NR	50%
8	Kwon <i>et al.</i> (2014) <sup>(55)</sup>	Zoledronato Alendronato; Ibandronato; Risedronato	3ª Geração 2ª Geração	16 - Oral 3 -IV	NR	16 - Sem descontinuação 3 - Descontinuação	Exposição óssea necrótica, secreção purulenta; fístula; inchaço por mais de 8 semanas	NR	4 - Hipertensão 4 -Diabetes 11 - NR	100%
9	Shirota <i>et al.</i> (2009) <sup>(56)</sup>	Pamidronato Zoledronato	2ª Geração 3ª Geração	IV	NR	Descontinuação	Dor; exposição óssea; vermelhidão; inchaço	NR	1- NR	66,7%

10	Yajima <i>et al.</i> (2017) <sup>(57)</sup>	Alendronato	2ª Geração	Oral	NR	Sem descontinuação	NR	NR	11 - Sem fatores de risco	12%
11	Favia <i>et al.</i> (2011) <sup>(58)</sup>	Clodronato	1ª Geração	IV	NR	Descontinuação	Descarga purulenta; radiolucência periapical envolvendo os implantes	NR	1 - Sem fatores de risco	100%
12	Jacobsen <i>et al.</i> (2013) <sup>(59)</sup>	9- Zoledronato 2 - Alendronato 1 - Ibandronato 2 - Pamidronato	2ª Geração 3ª Geração	9 - IV 5- Oral	NR	NR	Osso necrótico; dor; abscesso; parestesia do nervo; fístula; osso exposto; sem cicatrização	NR	14 - NR	100%
13	Storelli <i>et al.</i> (2019) <sup>(60)</sup>	Alendronato	2ª Geração	Oral	NR	Sem descontinuação	Tecidos peri-implantares inflamados; sangramento na sondagem; reabsorção óssea <2mm ao redor dos implantes; secreções purulentas; exposição de osso necrótico; mobilidade	NR	1 - Hipertensão	100%

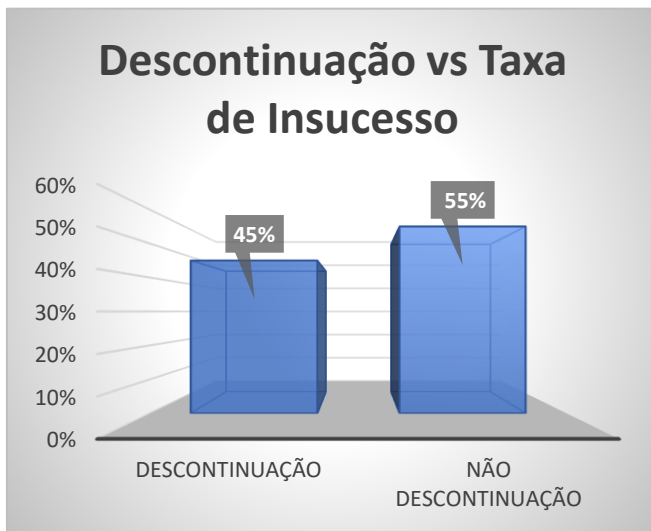
De seguida demonstramos, de um modo mais visual, as principais relações entre as variáveis em estudo com recurso a gráficos resumo dessas mesmas variáveis.



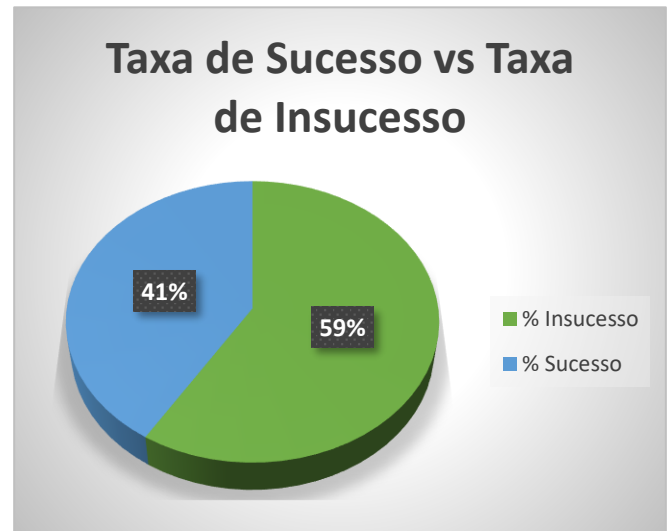
**Gráfico 1.** Taxa de insucesso em pacientes que possuem fatores de risco



**Gráfico 2.** Taxa de insucesso das diferentes gerações de BFs



**Gráfico 3.** Taxa de insucesso observada quando os pacientes fizeram descontinuação da terapêutica de BFs



**Gráfico 4.** Taxa de insucesso e taxa de sucesso total



## **DISCUSSÃO**



## DISCUSSÃO

O principal objetivo da presente revisão sistemática é analisar a influência dos BFs na osteointegração dos implantes em pacientes que façam terapia com BFs e tenham sido submetidos a uma cirurgia de instalação de pelo menos um implante dentário. Embora já existam revisões sistemáticas sobre o tema, este, ainda é um assunto controverso e sem consenso na literatura quanto ao verdadeiro impacto destes fármacos na colocação de implantes dentários ou na possibilidade de ocorrência de ONRM.

Todos os estudos incluídos procuraram analisar a relação da administração de BFs com a osteointegração dos implantes dentários. Tratando-se de uma revisão sistemática procurámos, assim, obter a evidência científica de maior qualidade.

Inicialmente procurou-se selecionar estudos randomizados, no entanto, a literatura neste tema não apresentou resultados, pelo que optámos pela inclusão de outros estudos. Foram incluídos casos clínicos, estudos prospetivos e retrospectivos que descreviam qual o tipo de BFs administrado, qual a geração, a via de administração, a patologia apresentada pelos pacientes, a descontinuação ou manutenção da terapia com BFs para a colocação de implantes, a toma ou não de antibiótico aquando da cirurgia, o estado do paciente e do implante, o tipo de implante e se este teve sucesso ou insucesso na sua osteointegração.

Dos 13 estudos incluídos, 9 são de países europeus (Polónia, Áustria, Grécia, Espanha, Itália, Suíça) e 4 são do continente asiático (Irão, Coreia, Japão). Desta forma, conseguimos ter uma visão global sobre a influência dos BFs na osteointegração dos implantes dentários distribuída por diversas partes do mundo.

## 4.1 Características dos pacientes

No que concerne às características sociodemográficas da população incluída nesta revisão sistemática foi analisada a proporção de pacientes do género feminino e masculino e ainda, a idade dos mesmos. Dos 67 pacientes que foram incluídos no estudo, observou-se um predomínio do género feminino, constituído por um total de 58 pacientes. Por outro lado, os pacientes do género masculino constituíram a minoria, completando um total de 9 indivíduos. Todos os pacientes eram de raça caucasiana e tinham idade média de 62 anos, variando entre os 42 e os 85 anos.

A maioria das pacientes do género feminino incluídas nesta revisão encontram-se numa faixa etária que compreende o período da menopausa, ou seja, apresentam idade superior a 50 anos. Isto indica-nos, segundo a literatura, que estas mulheres são mais suscetíveis a desenvolverem doenças do foro ósseo, como é o caso da osteoporose. <sup>(61)</sup> Esta patologia pode ser diagnosticada noutras faixas etárias e também nos homens, no entanto, parece haver uma ocorrência maior destes casos em pacientes do género feminino após a menopausa. Mundialmente, esta patologia afeta um total de 200 milhões de mulheres, havendo uma tendência crescente no norte da América e na Europa. <sup>(62)</sup> Desta forma, parece-nos claro a prevalência de pacientes do género feminino nesta revisão, sendo este o grupo populacional mais suscetível de tomar bifosfonatos, amplamente utilizados em patologias como a osteoporose.

Para além da osteoporose, também o cancro da mama e o MM se apresentam como patologias encontradas nas mulheres acima dos 42 anos, porém com menor prevalência.

Por outro lado, nos homens as doenças mais comuns foram o MM e a OI. Segundo um estudo epidemiológico realizado por Padala *et al.* <sup>(63)</sup> o MM é, de facto, uma condição que afeta maioritariamente os pacientes do género masculino, cerca de 1,5x mais prevalente quando comparado com o género feminino. Esta patologia é, ainda, mais prevalente em pacientes com idades superiores a 65 anos, o que é compatível com os pacientes incluídos neste estudo e que desta forma têm uma maior probabilidade de desenvolver algum tipo de complicações.

## 4.2 Características dos implantes e fatores de risco associados

Com o avanço da idade, a condição oral dos pacientes tende a diminuir, levando a que estes apresentem algum tipo de edentulismo, seja parcial ou total. A inclusão de estudos que apresentem uma população com idade acima dos 42 anos justifica a ausência dentária, os problemas de saúde existentes e a respetiva toma de medicação. Os implantes dentários devem, assim, fornecer uma substituição completa dos dentes, atuando como raízes artificiais para garantir uma função completa.

Um total de 163 implantes foram colocados e avaliados nesta revisão sistemática. Esta reabilitação foi feita de forma variada, diferindo na marca comercial e também no nível a que os implantes foram colocados.

Flieger <sup>(48)</sup> realizou um procedimento cirúrgico em que foram colocados dois implantes ICX-plus (ICX, Alemanha) com 3,45 mm de diâmetro e 10 mm de comprimento colocados ao nível do tecido. Bayani *et al.* <sup>(49)</sup> optaram pela colocação de um implante ao nível ósseo (Superline; Dentium) de 3,6 mm de diâmetro e 10 mm de comprimento. Tripodakis *et al.* <sup>(51)</sup> colocaram um total de 17 implantes (3 Branemark System Mk III Groovy, NobelBiocare, Goteborg, Suécia e 14 SPI, Alpha Bio, Petach Tikva, Israel) com 13 mm e 16 mm de comprimento, respetivamente, todos ao nível ósseo. Caicedo-Rubio *et al.* <sup>(52)</sup> colocaram 3 implantes MIS Implants Technologies 3,75mmx10mm e 3,75mmx11,5mm a nível subcrestal (abaixo do nível da crista óssea). Por último, Junquera *et al.* <sup>(54)</sup> colocaram 2 implantes subcrestais.

Todos estes implantes demonstraram sucesso na sua osteointegração, à exceção dos implantes colocados por Junquera *et al.* <sup>(54)</sup> ao nível subcrestal, que resultaram em complicações severas e insucesso dos implantes devido ao surgimento de OMRB. Hammerle *et al.* <sup>(64)</sup> concluíram que a colocação dos implantes ao nível subcrestal era uma abordagem pouco recomendada. Recentemente, verificou-se que este método estava mais relacionado com a perda óssea marginal, favorecendo a colocação dos implantes ao nível crestal (nível ósseo).<sup>(65)</sup>

A colocação de implantes também pode ser influenciada por fatores de risco, locais ou sistémicos, que podem levar a complicações caso não sejam tidos em consideração. Estes fatores de risco compreendem casos de pacientes fumadores,

hipertensos, pacientes que apresentam patologias como a diabetes e pacientes com má higiene oral.

Segundo os estudos incluídos nesta revisão, os pacientes que não eram fumadores e tinham uma boa higiene oral parecem ter uma maior probabilidade de sucesso dos implantes dentários. Já aqueles que fumam, têm uma higiene oral deficiente, apresentam diabetes e/ou hipertensão parecem demonstrar uma taxa de insucesso dos implantes mais acentuada.

No entanto, existe um estudo que se desvia dos dados referidos anteriormente. O caso foi relatado por Caicedo-Rubio *et al.* <sup>(52)</sup>, em que apesar do paciente ser fumador e ter uma higiene oral deficiente, a colocação de implantes apresentou resultados favoráveis. Estes dados podem ser explicados devido à dimensão reduzida da amostra presente no estudo.

Segundo Holzinger *et al.* <sup>(50)</sup>, todos os pacientes que receberam terapia com BFs orais eram fumadores e todos estes perderam pelo menos um implante dentário.

Yajima *et al.* <sup>(57)</sup>, excluíram do seu estudo todos os pacientes que fumavam, apresentavam diabetes, tomavam esteroides ou tinham uma higiene oral deficitária, isto, precisamente porque o risco de ocorrer insucesso do implante é mais elevado nestes casos.

Segundo vários autores, o risco de ocorrer insucesso do implante é superior com o aumento do número de cigarros fumados por dia, logo, este fator é considerado de risco aquando da colocação de implantes. <sup>(50)</sup>

No nosso estudo verificámos uma taxa de insucesso algo significativa no caso dos pacientes que eram fumadores (19%), nos pacientes que apresentavam diabetes (7%), nos que eram hipertensos (8%) ou nos que tinham uma higiene oral deficiente (2%), verificado através do gráfico 1. Ainda assim, podemos observar que os pacientes que não apresentavam nenhum fator de risco parecem ter uma taxa de insucesso muito similar a quem apresenta esses fatores. O mesmo acontece nos estudos em que não é referido se existe ou não algum fator de risco, podendo concluir que estes não atuam como um fator independente, mas em conjunto com outros dados.

No caso da diabetes mellitus, esta encontra-se intimamente relacionada com a saúde oral. Pelos dados existentes até à data, este parece ser um fator que aumenta a suscetibilidade à infeção e prejudica a cicatrização. Há evidências, de que os pacientes com diabetes estão mais propensos a desenvolver complicações do que pacientes sem esta patologia. <sup>(55)</sup>

### 4.3 Tipos de BFs utilizados e perda óssea

Os BFs são prescritos em diversas patologias, sejam elas de afetação óssea (osteoporose, OI, doença de Paget) ou em patologias malignas (hipercalcemia maligna, metástases ósseas, cancro do pulmão e da mama e MM), uma vez que, estes previnem a reabsorção óssea. Dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, 44 pacientes apresentavam osteoporose, 8 MM, 10 cancro da mama, 2 cancro do pulmão, 1 cancro da próstata, 1 histiocitose de células de Langerhans e 1 apresentava OI. Sendo mais prevalente a administração de BFs em pacientes com osteoporose, já que, tal como relatado na literatura, esta é uma das patologias ósseas mais comuns em países desenvolvidos e uma das quais tem mais indicação para a prescrição destes fármacos devido ao risco de ocorrência de fraturas ósseas. <sup>(66)</sup>

De todos os estudos incluídos foi notória a presença de pacientes que realizavam terapia com BFs de segunda (Alendronato, Pamidronato) <sup>(48,50,51,55–57,59,60)</sup> e terceira geração (Risedronato, Zoledronato e Ibandronato) <sup>(49–56,59)</sup>, já os de primeira geração (Clodronato) <sup>(58)</sup> parecem demonstrar um decréscimo de utilização nos dias de hoje. Por outro lado, a taxa de insucesso na osteointegração dos implantes dentários mostrou ser menor nos pacientes que faziam uso de terapia com BFs de 2ª geração (cerca de 37%), quando comparados com os pacientes que faziam terapia com BFs de 1ª e 3ª gerações (gráfico 2). Os BFs de 2ª geração têm demonstrado ser fármacos bem tolerados e com baixos efeitos colaterais, pelo que a sua utilização tem crescido nos últimos anos.

Tripodakis *et al.* <sup>(51)</sup>, relataram o caso de duas pacientes do género feminino, ambas na sétima década de vida, que solicitaram a reabilitação com colocação de implantes. As pacientes estavam medicadas com BFs de 2ª e 3ª geração (Alendronato

e Risedronato). Após consulta com o médico assistente, as pacientes interromperam os BFs 3 meses antes e 3 meses após a colocação dos implantes. Receberam terapêutica antibiótica para as intervenções cirúrgicas e o plano de tratamento foi concluído sem intercorrências e sem complicações durante um período de acompanhamento de 2 anos.

Flieger <sup>(48)</sup>, relata o caso de uma paciente do género feminino, de 56 anos que pretendia realizar a reconstrução protética da coroa de dois molares perdidos na maxila com colocação de 2 implantes. Para a osteoporose, a paciente estava medicada com Alendronato (BF de 2ª geração). Durante o tempo de tratamento da osteoporose com Alendronato, não ocorreu perda óssea em redor de ambos os implantes e observou-se que o tecido mole peri-implantar não apresentava qualquer sinal de inflamação.

Bayani *et al.* <sup>(49)</sup> referem que a colocação de implantes dentários em pacientes com MM submetidos à terapia com BFs pode ser realizada, desde que haja uma seleção meticulosa dos casos, seja realizada uma consulta médica adequada e uma cirurgia minimamente invasiva entre outros cuidados. O sucesso da osteointegração depende principalmente do estado do osso (em termos de qualidade e quantidade) e da sua capacidade de cura. Além disso, fatores sistémicos podem influenciar a cicatrização do osso ao redor dos implantes dentários. Mesmo assim, apesar de uma reduzida taxa de sucesso causada por condições sistémicas desfavoráveis (no caso do paciente tomava BF de 3ª geração - Zoledronato), descrevem um caso de reabilitação com implantes dentários bem-sucedido em paciente com MM, um dos raros casos de sucesso em implantologia oral.

Por fim, conseguimos perceber que os BFs de 2ª e de 3ª geração parecem ser mais utilizados e documentados atualmente, e os mesmos apresentam uma taxa de insucesso menor quando comparados com os BFs de 1ª geração. Assim, podemos concluir que os BFs de facto, apresentam um papel relevante na remodelação óssea, que parece ter um impacto significativo na osteointegração dos implantes, podendo comprometer a mesma. Desta forma, todos os casos devem ser avaliados individualmente, com os cuidados necessários.

#### 4.4 Descontinuação dos BFs e perda óssea

A interrupção da terapêutica com BFs foi um parâmetro com resultados variados, desde pacientes que não fizeram descontinuação a pacientes que fizeram a descontinuação por 2,3 ou 6 meses antes da cirurgia, com respetiva retoma ao fim de 1, 3 ou 8 meses após a cirurgia.

Flieger <sup>(48)</sup>, Yajima *et al.* <sup>(57)</sup> e Storelli *et al.* <sup>(60)</sup> recomendaram aos seus pacientes (n=13) que não realizassem interrupção da terapêutica com BFs, tomando estes fármacos aquando da cirurgia de colocação de implantes. Flieger <sup>(48)</sup> e Yajima *et al.* <sup>(57)</sup> obtiveram uma baixa taxa de insucesso no procedimento de colocação dos implantes, 0% e 12% respetivamente. Pelo contrário, Storelli *et al.* <sup>(60)</sup> obtiveram uma taxa de insucesso bastante alta (100%).

Bayani *et al.* <sup>(49)</sup> realizaram a descontinuação da terapêutica de BFs 6 meses antes da cirurgia e a retoma da terapêutica 8 meses após esta. Desta forma, foi possível obterem uma taxa de insucesso de 0%, ou seja, neste caso não houve qualquer tipo de complicação associada. O mesmo se verifica com Tripodakis *et al.* <sup>(51)</sup> que interromperam a terapêutica 3 meses antes da cirurgia e retomaram 3 meses depois dos 17 implantes colocados e nenhum teve insucesso. Já, Caicedo-Rubio *et al.* <sup>(52)</sup>, descontinuaram a terapêutica 2 meses antes da cirurgia e retomaram 1 mês depois, tendo também obtido uma taxa de insucesso do implante de 0%. Parece haver uma associação entre quem realizou a descontinuação da terapêutica com BFs e uma baixa taxa de insucesso dos implantes dentários.

No estudo realizado por Kwon *et al.* <sup>(55)</sup>, podemos observar um insucesso total da colocação de implantes nos pacientes que começaram a terapia com BFs antes da cirurgia de colocação de implantes.

Segundo Holzinger *et al.* <sup>(50)</sup>, a ocorrência de complicações parece ser retardada quando os implantes dentários são inseridos antes do início da terapia com BFs. No entanto, a incidência destas complicações parece ser maior quando os implantes são colocados após termino ou durante a terapia com BFs. Parece claro que neste caso, o ideal será os pacientes procederem à colocação de implantes dentários antes de iniciarem a terapia com BFs, pois uma vez iniciada a terapêutica o risco torna-se elevado.

De forma geral, aquilo que conseguimos observar é que quando os pacientes realizaram a interrupção da terapêutica com BFs a taxa de insucesso foi menor, cerca de 45%. Enquanto, nos pacientes que não realizaram interrupção da terapêutica observámos que a taxa de insucesso foi significativamente maior, cerca de 55% (gráfico 3).

Estes dados podem ainda sofrer modificação consoante o envolvimento de fatores de risco. Estes compreendem a dose cumulativa e duração da exposição ao fármaco, comorbidades médicas (corticosteroides, diabetes, condições imunossupressivas) e comorbidades dentárias (extrações, colocação de implantes, procedimentos invasivos, doença periodontal, trauma, infeção). Desta forma todos os procedimentos dentários mais invasivos constituem um risco quando nos deparamos com pacientes que fazem uso de BFs.

#### **4.5 Ocorrência de OMRB e Via de Administração**

Vários estudos concentraram-se nos fatores de risco para o desenvolvimento de OMRB, sendo o tratamento com BFs IV de alta potência (nitrogenados), e a realização de extrações dentárias apontados como importantes fatores de risco. <sup>(41)</sup>

Há evidência científica que nos mostra que fármacos como o Pamidronato e o Zolendronato, cuja via de administração é exclusivamente IV, têm sido fortemente associados a casos de ONM. <sup>(59)</sup> Isto pode ser explicado porque estes fármacos são mais potentes e apresentam uma maior biodisponibilidade devido ao tipo de administração ser por via IV.

A este propósito veja-se Shirota *et al.* <sup>(56)</sup> que descrevem a situação de uma mulher de 54 anos com ulceração da gengiva, exposição óssea e dor espontânea intensa ao redor dos implantes. A paciente em questão tinha realizado terapia com BFs (Pamidronato e Zoledronato), por via IV, durante 2 anos para tratar metástases ósseas de cancro de mama. Também aqui a ONM foi relacionada com os BFs, uma vez que os sintomas incluíram osso necrótico por mais de 8 semanas e a paciente não foi submetida a radioterapia na zona maxilofacial.

Fármacos como o Alendronato e o Risedronato são administrados exclusivamente por via oral, desta forma, tem sido relatado que estes fármacos apresentam uma maior segurança e menor risco de ocorrência de ONM. <sup>(51)</sup>

Por exemplo, Flieger <sup>(48)</sup> refere uma mulher de 56 anos que realizou reabilitação de dois molares ausentes na maxila. Como já referido, a paciente fazia toma oral de Alendronato (BFs). Durante o tempo de tratamento da osteoporose com Alendronato, não houve episódios de ONM.

Na análise dos estudos incluídos nesta revisão sistemática não foi possível apresentar com certeza as taxas de insucesso de ambas as vias de administração devido à falta de dados fornecidos por cada estudo incluído. No entanto, é consensual entre os autores que a via de administração IV parece resultar num número elevado de casos de insucesso. Assim, a via de administração oral parece ainda, ser a mais segura quando comparada com a via IV. Mediante estes resultados, sugerimos que sejam realizados estudos com informações capazes de avaliar este parâmetro que consideramos ser de elevado interesse para o tema apresentado.

#### **4.6 Ocorrência de OMRB e Insucesso do implante**

A ocorrência de OMRB pode ser manifestada através de diversos sinais e sintomas. Vejamos Favia *et al.* <sup>(53)</sup>, que mostraram um insucesso em 4 dos 7 implantes que foram colocados na mesma paciente, relacionados com a ocorrência de OMRB. Neste caso os sintomas relatados foram essencialmente a dor, presença de secreção purulenta e parestesia do nervo alveolar inferior do lado direito, associado a uma área radiotransparente mal definida que se estendeu desde a mandíbula posterior direita até a região oposta do pré-molar. Estes dados comprovam o desenvolvimento de OMRB, prejudicada também pela higiene oral deficitária da paciente. Quanto aos restantes implantes que ainda apresentavam uma osteointegração aceitável, não podemos concluir com certeza que estes tenham tido sucesso, uma vez que o *follow up* foi de apenas 18 meses.

O mesmo aconteceu com os autores Junquera *et al.* <sup>(54)</sup>, em que o paciente que colocou 2 implantes apresentou características compatíveis com OMRB

nomeadamente: osso necrótico, parestesia labial inferior esquerda e secreção purulenta em apenas 1 dos implantes colocados.

Já, Shirota *et al.* <sup>(56)</sup>, também relataram um caso em que na mesma paciente com 3 implantes colocados, 2 deles apresentaram dor, exposição óssea, vermelhidão e inchaço.

Por outro lado, temos casos em que ocorreu o insucesso completo dos implantes, em que todos apresentaram o desenvolvimento de OMRB.

Kwon *et al.* <sup>(55)</sup> e Jacobsen *et al.* <sup>(59)</sup>, obtiveram os mesmo resultados, avaliando um total de 23 implantes, sendo que, todos apresentaram insucesso com relatos de exposição óssea necrótica, secreção purulenta, dor, abscesso, parestesia, fístula e inchaço por mais de 8 semanas.

Storelli *et al.* <sup>(60)</sup>, debruçaram-se sobre um caso de ONM, numa paciente de 77 anos. Depois de ser submetida a uma reabilitação com implantes e uma prótese fixa de carga imediata na maxila começou a relatar dor e secreções purulentas, que foram negligenciadas pelo profissional responsável. Voltou a procurar o mesmo profissional após outro episódio de dor aguda. Foi removida a prótese fixa e foi observada exposição de osso necrótico em redor dos implantes. Neste caso todos os implantes falharam e ocorreu desenvolvimento de OMRB. Tendo sido, a paciente, submetida a cirurgia para remoção de blocos ósseos necróticos. Desta forma, este foi o caso mais severo analisado nesta revisão sistemática.

Assim, o desenvolvimento de OMRB pode apresentar manifestações como a presença de dor, osso necrótico, exposição óssea, presença de secreção purulenta, vermelhidão, abscesso, inchaço, parestesia do nervo alveolar inferior direito, área radiotransparente mal definida, sangramento na sondagem, reabsorção óssea ao redor dos implantes e presença de mobilidade dos mesmos. Estes sintomas podem persistir por mais de 8 semanas, sendo considerados OMRB.

A OMRB é um problema com origem multifatorial, pelo que é difícil de prever a sua ocorrência, no entanto é possível preveni-la.

Desta forma, a taxa de insucesso na osteointegração de implantes em pacientes que realizam terapêutica com BFs mostrou ser elevada (59%). Assim, é necessário que cada paciente seja avaliado cuidadosamente, considerando-se a sua saúde geral,

sem nunca ser negligenciada quando fazemos procedimentos de intervenção invasiva.

#### **4.7 Limitações do estudo**

Uma das principais limitações desta monografia é a não inclusão de estudos científicos randomizados, os quais possuem maior rigor científico. Tal deve-se principalmente ao facto da literatura neste âmbito ser reduzida e não estarem disponíveis estes tipos de estudos. Isto foi comprovado pela análise da qualidade dos estudos incluídos, na qual a maioria foi qualificada com baixa e média qualidade.

Existem diversas variáveis em estudo que são passíveis de resultar em viés aquando da análise da influência dos BFs na colocação de implantes, no entanto, apresentámos os resultados de maior relevância clínica passíveis de interpretação numa perspetiva tendencial.

Alguns dos estudos incluídos nesta revisão sistemática não incluíam todas as informações necessárias no que diz respeito à influência da via de administração na taxa de insucesso do implante. Esta situação impossibilitou um tratamento estatístico da variável em análise.

Assim, sugere-se que, em futuras linhas de investigação, se dê continuidade à exploração desta temática e se desenvolva um estudo de extensão longitudinal em Portugal, algo que não foi encontrado aquando da realização da presente dissertação.



**CONCLUSÃO**



## CONCLUSÃO

- O presente estudo reflete um alto índice médio de insucesso na osteointegração de implantes (59%), trazendo algumas preocupações quando os profissionais de saúde recebem pacientes que fazem uso de bifosfonatos, independentemente da geração, solicitando tratamento com implantes;

- Parece haver uma associação que mostra que os pacientes que fumam, que apresentam diabetes, hipertensão ou higiene oral deficiente são mais propensos ao insucesso dos implantes neles colocados;

- A taxa de insucesso na osteointegração dos implantes dentários mostrou ser menor nos pacientes que faziam uso de terapia com BFs de 2ª geração (Alendronato e Pamidronato), sendo estes fármacos bem tolerados e com baixos efeitos colaterais, pelo que a sua utilização tem crescido nos últimos anos;

- A interrupção da terapêutica com BFs aquando da colocação dos implantes dentários mostrou uma taxa de insucesso menor, quando comparada à terapêutica contínua;

- Por fim, parece haver uma associação entre a administração por via IV e o aumento de casos de insucessos na osteointegração dos implantes dentários, quando comparada à administração por via oral. Contudo, mais dados seriam necessários para comprovar estatisticamente esta relação.



## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Assous R, Delprat L, Braud A. Training in Implantology and Decision-Making Practices Regarding Edentulism: An Internet-Based Survey. *Int J Prosthodont.* 2020;33(4):393–400.
2. Nelson, J., Holland, N., Moore, C., & McKenna G. Implant- supported fixed prostheses give greatest OHRQoL improvement. *J Prosthet Dent.* 2019;121(20(4)):119–20.
3. Fueki K, Baba Kazuyoshi. Shortened dental arch and prosthetic effect on oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil.* 2017;(44(7)):563–572.
4. Ali Z, Baker SR, ShahrbaF S, Martin N, Vettore M V. Oral health-related quality of life after prosthodontic treatment for patients with partial edentulism: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent.* 2019;121(1):59-68.
5. Raikar S, Talukdar P, Kumari S. Factors Affecting the Survival Rate of Dental Implants: A study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2017;8(831):34–7.
6. Alghamdi HS, Jansen JA. The development and future of dental implants. *Dent Mater J.* 2020;39(2):167–72.
7. Block MS. Dental Implants: The Last 100 Years. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(1):11–26.
8. Missika P, Bessade J. Dental Implants. *Rev Prat.* 2018;68(8):827–30.
9. Meira IA, Pinheiro MA, Prado-Tozzi DA, Cáceres-Barreno AH, de Moraes M, Rodrigues Garcia RCM. Speech and the swallowing threshold in single implant overdenture wearers: A paired control study. *J Oral Rehabil.* 2021;48(11):1262–70.
10. Do TA, Le HS, Shen YW, Huang HL, Fuh LJ. Risk factors related to late failure of dental implant—A systematic review of recent studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):3390.

11. Gómez-de Diego R, Mang-de la Rosa M del R, Romero-Pérez MJ, Cutando-Soriano A, López-Valverde-centeno A. Indications and contraindications of dental implants in medically compromised patients: Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(5):e483–9.
12. Dawson DR, Jasper S. Key systemic and environmental risk factors for implant failure. *Dent Clin North Am*. 2015;59(1):25–39.
13. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: Part II: relative contraindications. *Implant Dent*. 2007;16(1):13–23.
14. Hanawa T. Zirconia versus titanium in dentistry : A review. *Dent Mater Jh*. 2020;39(1):24–36.
15. Roehling S, Astasov-Frauenhoffer M, Hauser-Gerspach I, Braissant O, Woelfler H, Waltimo T, et al. In Vitro Biofilm Formation on Titanium and Zirconia Implant Surfaces. *J Periodontol*. 2017;88(3):298–307.
16. Roehling S, Schlegel KA, Woelfler H, Gahlert M. Zirconia compared to titanium dental implants in preclinical studies—A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2019;30(5):365–95.
17. Sivaraman K, Chopra A, Narayan AI, Balakrishnan D. Is zirconia a viable alternative to titanium for oral implant ? A critical review. *J Prosthodont Res*. 2018;62(2):121–33.
18. Sakka S, Baroudi K, Nassani MZ. Factors associated with early and late failure of dental implants. *J Investig Clin Dent*. 2012;3(4):258–61.
19. De Kok IJ, Duqum IS, Katz LH, Cooper LF. Management of Implant/Prosthodontic Complications. *Dent Clin North Am*. 2019;63(2):217–31.
20. Liaw K, Delfini RH, Abrahams JJ. Dental Implant Complications. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2015;36(5):427–33.
21. Calistro LC, Henrique M, Ramos AHN, Llamasa AA, Fernandes EJ. Risk factors , diagnosis and treatment of peri-implant disease : A literature review. *Brazilian J Implantol Heal Sci*. 2020;2(3):140–5.
22. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol*.

- 2018;89(1):S267–90.
23. Branemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983;50(3):399–410.
  24. Jayesh RS, Dhinakarsamy V. Osseointegration. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(5):226–9.
  25. Albrektsson T, Dds AW. On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clin Implant Dent Relat Res .* 2019;21(1):4–7.
  26. von Wilmsky C, Moest T, Nkenke E, Stelzle F, Schlegel KA ndrea. Implants in bone: part I. A current overview about tissue response, surface modifications and future perspectives. *Oral Maxillofac Surg.* 2014;18(3):243–57.
  27. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(4):185–206.
  28. Kligman S, Ren Z, Chung CH, Perillo MA, Chang YC, Koo H, et al. The Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration and Biofilm Formation. *J Clin Med.* 2021;10(8):1641.
  29. Raghavan R, Shajahan PA, P AR. Surface Treatments of Implant : A Review. *Int J Sci Healthc Res.* 2020;5(1):128–31.
  30. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, Sim D, Grogan T, Hadaya D. The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2019;34(1):s35–49.
  31. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21(2):115–37.
  32. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092(1):385–96.
  33. Goldvaser H, Amir E. Role of Bisphosphonates in Breast Cancer Therapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(4):26.
  34. Kuźnik A, Październiak-Holewa A, Jewula P, Kuźnik N. Bisphosphonates—

- much more than only drugs for bone diseases. *Eur J Pharmacol.* 2020;866(5):172773.
35. Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1052–62.
  36. Nayak S. Application of bisphosphonates in dentistry: A review of literature. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2019;10(11):299–303.
  37. Berardi D, Carlesi T, Rossi F, Calderini M, Volpi R, Perfetti G. Potential applications of biphosphonates in dental surgical implants. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20(3):455–65.
  38. Lambrinouadaki I, Christodoulakos G, Botsis D. Bisphosphonates. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:397–402.
  39. Toller CS, Charlesworth S, Mihalyo M, Howard P, Wilcock A. Bisphosphonates: *J Pain Symptom Manage.* 2019;57(5):1018–30.
  40. Ohta K, Yoshimura H. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Am J Med Sci.* 2020;360(3):316–7.
  41. Gelazius R, Poskevicius L, Sakavicius D, Grimuta V, Juodzbaly G. Dental Implant Placement in Patients on Bisphosphonate Therapy: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2018;9(3):1–12.
  42. de-Freitas NR, Lima LB, de-Moura MB, Veloso-Guedes C do CF, Simamoto-Júnior PC, de-Magalhães D. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(5):e644–51.
  43. Chen B, Li Y, Yang X, Xu H, Xie D. Zoledronic acid enhances bone-implant osseointegration more than alendronate and strontium ranelate in ovariectomized rats. *Osteoporos Int.* 2013;24(7):2115–21.
  44. Basso FG, Pansani TN, Soares DG, Cardoso LM, Hebling J, de Souza Costa CA. Influence of bisphosphonates on the adherence and metabolism of epithelial cells and gingival fibroblasts to titanium surfaces. *Clin Oral Investig.* 2018;22(2):893–900.
  45. Gupta S, Rajiah P, Middlebrooks EH, Baruah D, Carter BW, Burton KR, et al.

- Systematic Review of the Literature: Best Practices. *Acad Radiol*. 2018;25(11):1481–90.
46. Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. *Acta Med Port*. 2019;32(3):227–35.
  47. Siddaway AP, Wood AM, Hedges L V. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annu Rev Psychol*. 2018;70(1):747–70.
  48. Flieger R. Bilateral bone ridge splitting in maxilla with immediate implant placement in a patient with osteoporosis: A clinical report with 2-year follow-up. *Case Rep Dent*. 2019;(6):1–5.
  49. Bayani M, Anooshirvani AA, Keivan M, Mohammad-Rabei E. Dental implant in a multiple myeloma patient undergoing bisphosphonate therapy: A case report. *Clin Case Reports*. 2019;7(5):1043–8.
  50. Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzl A. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1937.e1-1937.e8.
  51. Tripodakis AP, Kamperos G, Nikitakis N, Sklavounou-Andrikopoulou A. Implant therapy on patients treated with oral bisphosphonates. *J Osseointegration*. 2012;4(1):9–14.
  52. Caicedo-Rubio M, Ferrés-Amat E, Ferrés-Padró E. Implant-supported fixed prostheses in a Patient with Osteogenesis Imperfecta: A 4-year follow-up. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(12):e1482–6.
  53. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Piattelli A, Maiorano E. Metastatic breast cancer in medication-related osteonecrosis around mandibular implants. *Am J Case Rep*. 2015;16:621–6.
  54. Junquera L, Gallego L, Pelaz A. Multiple Myeloma and Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Mandible Associated with Dental Implants. *Case Rep Dent*. 2011;2011:1–4.
  55. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate

- treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(5):632–40.
56. Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: Report of a case: Case Report. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(12):1402–8.
  57. Yajima N, Munakata M, Fuchigami K, Sanda M, Kasugai S. Influence of bisphosphonates on implant failure rates and characteristics of postmenopausal woman mandibular jawbone. *J Oral Implantol.* 2017;43(5):345–9.
  58. Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the Posterior Mandible after Implant Insertion: A Clinical and Histological Case Report. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2011;13(1):58–63.
  59. Jacobsen C, Metzler P, Rössle M, Obwegeser J, Zemmann W, Grätz KW. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: Clinical observations. *Clin Oral Investig.* 2013;17(1):167–75.
  60. Storelli S, Storelli S, Palandrani G, Dondi C, Tagliatesta L, Rossi A, et al. Severe case of Osteonecrosis following implant placement in a patient in therapy with bisphosphonates : A case report. *J Oral Implantol.* 2019;45(2):139–44.
  61. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Correction to: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):209.
  62. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):S3–11.
  63. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci.* 2021;9(1):3.
  64. Hämmerle, C. H., Brägger, U., Bürgin, W., & Lang NP. The effect of subcrestal placement of the polished surface of ITI implants on marginal soft and hard tissues. *Clin Oral Implants Res.* 1996;7(2):11–119.

65. Pellicer-Chover H, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D, Gomar-Vercher S, Agustín-Panadero R, Peñarrocha-Diago M. Impact of crestal and subcrestal implant placement in peri-implant bone: A prospective comparative study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(1):e103–10.
66. Serrano AJ, Begoña L, Anitua E, Cobos R, Orive G. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(12):1005–14.



**ANEXOS**



# ANEXOS

## Anexo 1: Modified New-castle Ottawa Scale

Study ID	SELECTION			COMPARABILITY	OUTCOME		Total score (out of 7)
	Representativeness of exposed sample (Maximum: *)	Selection of non- exposed sample (Maximum: *)	Ascertainment of exposure (Maximum: *)	Comparability on the basis of the design or analysis (Maximum: **)	Assessment of outcome (Maximum: *)	Adequacy of follow-up (Maximum: *)	
Flieger (2019) (48)			*		*	*	3
Bayani et al. (2019) (49)			*		*	*	3
Holzinger et al. (2014) (50)	*		*	*	*	*	5
Tripodakis et al. (2012) (51)			*		*	*	3
Caicedo-Rubio et al. (2017) (52)			*		*	*	3
Favia et al. (2015) (53)			*		*	*	3
Junquera et al. (2011) (54)			*		*	*	3
Kwon et al. (2014) (55)	*		*	*	*	*	5
Shirota et al. (2009) (56)			*		*		2
Yajima et al. (2017) (57)	*	*	*	**	*	*	7
Favia et al. (2011) (58)			*		*	*	3
Jacobsen et al. (2013) (59)	*		*	*	*	*	5
Storelli et al. (2019) (60)			*		*	*	3