

Ana Carolina Nunes Oliveira

**Complicações em Implantologia Oral associadas à Menopausa**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017



Ana Carolina Nunes Oliveira

**Complicações em Implantologia Oral associadas à Menopausa**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017

Ana Carolina Nunes Oliveira

**Complicações em Implantologia Oral associadas à Menopausa**

Dissertação apresentada à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau  
de Mestre em Medicina Dentária

---

(Ana Carolina Nunes Oliveira)

## **RESUMO**

Durante a Menopausa existe um maior grau de comprometimento na densidade óssea podendo levar à perda de dentes naturais, dificultar a fixação de próteses e implantes, além de aumentar a possibilidade de fraturas de mandíbula e maxila, por diminuição da resistência e aumento da fragilidade óssea. Uma vez que, a porosidade do osso aumenta, o risco de fratura eleva-se. Por todos estes motivos, durante esta faixa etária, questiona-se o sucesso dos implantes dentários. Esta dissertação tem como objetivo avaliar, de acordo com a literatura existente, a viabilidade da colocação de implantes dentários durante a menopausa.

Para a execução desta revisão da literatura, foi desenvolvida uma pesquisa entre Janeiro e Agosto de 2017 recorrendo à biblioteca Ricardo Reis da Universidade Fernando Pessoa e às bases eletrónicas PUBMED e B-ON utilizando as “palavras-chaves” estabelecidas. Em suma, na realização da presente dissertação, foram utilizados 23 artigos científicos e uma obra literária.

**Palavras-chave:** “bifosfonatos”, “osteoporose”, “implantes dentários e menopausa”, “implantes e osteoporose”, “bifosfonatos e implantes”, “estrogénio e implantes”.

## **ABSTRACT**

There is a greater compromise of bone density during menopause, which may lead to tooth loss, therefore the fixation of prostheses and implants are harder, which increases the possibility of fracture of the jaw due to decreased of resistance and increased of bone fragility. Since the porosity of the bone increases, the risk of fracture increases. For all these reasons, during this age group, the success of dental implants is questioned. This dissertation aims to evaluate, according to the existing literature, the viability of placing dental implants during menopause.

For the execution of this literature review, a survey was carried out between January and August 2017, using the Library Ricardo Reis of the Fernando Pessoa University and the electronic bases PUBMED and B-ON using the established "key words". In conclusion, in the accomplishment of the present dissertation, 23 scientific articles and a literary work were required.

**Keywords:** “biphosphonates”, “osteoporosis”, “oral implants and menopause”, “implants and osteoporosis”, “biphosphonates and implants”, “estrogen and implants”.

**DEDICATÓRIAS**

*Dedico a presente dissertação ao meu pai e agora colega,  
Carlos Oliveira.*

## **AGREDECIMENTOS**

Ao meu orientador, Professor Doutor José Paulo Macedo, por me guiar neste trabalho e pela disponibilidade que sempre demonstrou.

Aos meus pais, Carlos e Lisete Oliveira pela confiança no meu trabalho e pela ajuda quer psicológica quer académica ao longo destes 5 anos, por serem a minha força e inspiração a cada dia.

À minha avó, Maria Rosa Saboga Nunes, pela sua dedicação e por me ajudar a concretizar este sonho.

Ao Josué Ferreira, pelo carinho, por estar sempre ao meu lado, apoiar e acreditar em mim.

Às amigas e amigos que me acompanharam nesta jornada nomeadamente Cláudio S.João, Andreia Corte-Real, Andrea Medina, Débora Oliveira e Ana Fi Ribeiro pela vossa amizade incansável, confiança, paciência e compreensão nos momentos mais difíceis.

A eles dedico esta monografia.

## ÍNDICE

I - Introdução .....	1
1. Materiais e Métodos .....	1
II – Desenvolvimento	
1. Menopausa .....	2
2. Remodelação Óssea .....	3
3. Metabolismo Fósforo Cálcio .....	6
4. Importância do Diagnóstico da Osteoporose para a Implantologia Oral .....	7
5. Osteointegração .....	8
6. Terapêutica associada à menopausa .....	9
7. Complicações da Terapêutica com Bifosfonatos .....	11
III - Discussão .....	12
IV - Conclusão .....	14
V – Bibliografia .....	16

**ÍNDICE DE FIGURAS**

**Figura 1:** Diagrama com a metodologia de pesquisa nas bases de dados eletrônicas ..... 2

**Figura 2:** Osso normal e osso osteoporótico (adaptado de Picolo, 2014) ..... 4

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Substâncias que estimulam/reduzem a actividade osteoclástica (adaptado de Queirós, 1998) .....	5
<b>Tabela 2</b> – Substâncias que estimulam/reduzem a actividade osteoblástica (adaptado de Queirós, 1998) .....	5
<b>Tabela 3</b> – Classificação da osteoporose segundo a OMS (adaptado de Tavares <i>et al.</i> , 2007) .....	8
<b>Tabela 4</b> – Princípios activos e respectivos nomes comerciais dos Bifosfonatos (adapatado de Guimarães, 2012).....	10

## **ÍNDICE DE ABREVIATURAS**

**BMD** - Densidade mineral óssea

**CBCT** - Tomografia Computadorizada Cone Beam

**CTX** - Telopectídeo C-terminal

**DXA** - Absortimetria de raios X de dupla energia

**OMS** - Organização mundial de Saúde

**PTH** - Hormona Paratiróide

**QCT** - Tomografia computadorizada quantitativa

**QUS** - Ultrassons quantitativos

**TRH** - Terapia de Reposição Hormonal

## **I-Introdução**

De acordo com o Comitê de Nomenclaturas da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, a menopausa é a fase em que a mulher passa do estágio reprodutivo para o não reprodutivo.

Inúmeros são os possíveis sintomas associados à menopausa: amenorreia (ausência ou interrupção da menstruação); alergias; atrofia dos órgãos genitais; secura vaginal; pele e olhos secos; infecção ou incontinência urinária; distúrbios físicos e psíquicos (ansiedade, irritabilidade, cefaleias); aumento do risco cardiovascular; aumento de peso e gordura abdominal; osteoporose.

Entrando no domínio da Implantologia Oral, este último sintoma revela especial interesse. O Congresso de Osteoporose, em 2001, definiu-a como sendo a “epidemia do século 21”, dado o aumento da longevidade e a diminuição da taxa de natalidade que se têm verificado na sociedade contemporânea. (Guarnieiro e Oliveira, 2004).

Apesar de muitos casos de colocação de implantes em pacientes com menopausa ou na fase pós-menopausa mostrarem sucesso, continuam a existir fatores controversos que podem limitar a taxa de sobrevivência dos implantes dentários.

Hoje, sabe-se que os implantes osteointegrados constituem uma opção reabilitadora de sucesso nos pacientes com zonas edêntulas. No entanto, vários são os fatores que determinam a eficácia dos implantes, e que podem condicionar a taxa de sobrevivência dos mesmos. Devido às alterações anatômicas, funcionais e sistêmicas dos pacientes com menopausa, a utilização de próteses convencionais poderá não ser a melhor opção reabilitadora. Neste contexto, os implantes osteointegrados tornaram-se o principal método coadjuvante na reabilitação, não só na substituição de dentes perdidos, mas também na manutenção de quantidade óssea, oferecendo ao paciente uma melhoria na retenção protética, na mastigação, na fala, na estética, no conforto e na qualidade de vida.

Tendo tudo isto em conta, o processo reabilitador destes pacientes é complexo e envolve um grande trabalho de planejamento e de discussão, que passa também por uma boa comunicação interdisciplinar entre o médico de família, o médico dentista e o técnico de prótese.

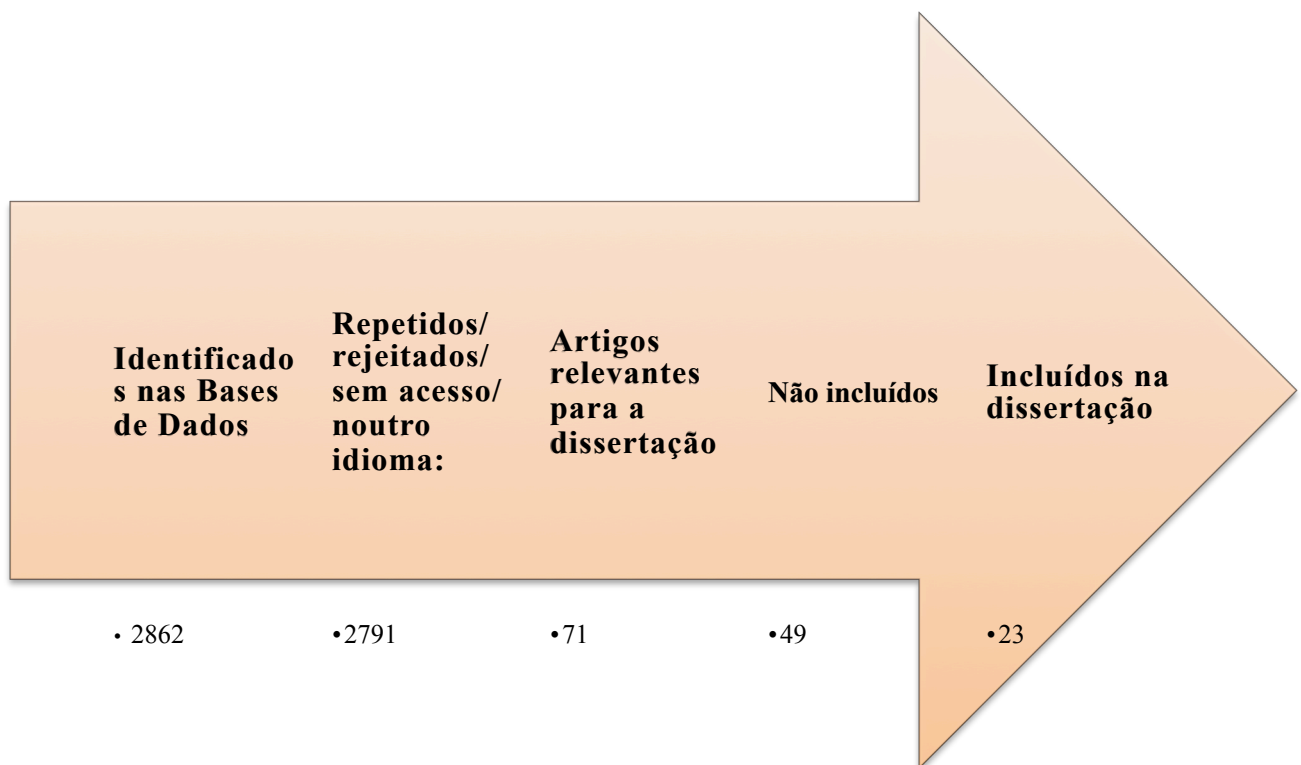
O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão de literatura existente acerca dos fatores que condicionam a eficácia da osteointegração e a taxa de sobrevivência dos implantes dentários em pacientes com menopausa, esclarecendo, tanto quanto possível, a viabilidade da colocação de implantes dentários.

## **Materiais e Métodos**

Para a formulação desta revisão de literatura, foi desenvolvida uma pesquisa, entre Janeiro e Agosto de 2017, recorrendo à biblioteca Ricardo Reis da Universidade Fernando Pessoa (Porto) e às bases eletrónicas PUBMED e B-ON utilizando, para esse fim, as seguintes “palavras-chaves”: “biphosphonates”, “osteoporosis”, “oral implants and menopause”, “implants and osteoporosis”, “biphosphonates and implants”, “estrogen and implants”.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão artigos publicados no espaço temporal compreendido entre 2000 e 2017, nos idiomas português, espanhol e inglês.

Definiram-se como critérios de exclusão artigos que não apresentassem informação relevante para a elaboração da presente dissertação, e artigos escritos noutros idiomas que não os admitidos.



**Figura 1:** Diagrama com a metodologia de pesquisa nas bases de dados electrónicas

Foram identificados 2862 artigos dos quais 23 foram incluídos nesta revisão por cumprirem os critérios definidos para a inclusão.

Para além dos artigos científicos atrás referidos, foi também consultada a obra literária de Mário Queiroz como forma de complemento à realização da presente dissertação.

## **II-Desenvolvimento**

### **Menopausa**

A menopausa é o terminus do funcionamento dos ovários, que deixam de produzir estrogênio e progesterona. A sua principal característica é o cessar das menstruações, embora possa anunciar-se pelas irregularidades menstruais, hemorragias ou escassez de menstruação. Ocorre geralmente entre os 45 ou 55 anos. Tal como ocorre em outras regiões do sistema esquelético, durante a menopausa em zonas edêntulas da mandíbula, a densidade óssea passa a ser reduzida aumentando a reabsorção do osso trabecular e cortical (Munakata *et al.*, 2011).

A manutenção da massa óssea está bastante correlacionada com os níveis de estrogênio. Sendo que o mesmo é produzido em pequenas quantidades depois da menopausa, a mulher, durante este período de vida, apresenta um elevado fator de risco de desenvolver osteoporose - doença caracterizada pela perda da massa óssea tornando-se, com a esperança da média de vida populacional a aumentar, foco de atenção mundial, uma vez que afeta a qualidade de vida, diminui a resistência e aumenta a fragilidade, conduz ao aumento do risco de fratura, e é já fator de morbidade. Eis-nos, pois, perante um problema internacional de saúde pública (The Osteoporosis Society of Hong Kong, 2013).

Na maioria das mulheres, o pico máximo da massa óssea ocorre durante a terceira década de vida, sofrendo, logo a seguir, um declínio que vem a acelerar-se depois da menopausa, acompanhado de sintomas orais (desconforto oral, dor, sensação de queimadura, xerostomia, alteração do paladar e aumento da prevalência da doença periodontal) e de manifestações sistémicas. A osteopenia ocorre quando o metabolismo ósseo é desequilibrado, havendo reabsorção óssea provocado pelos osteoclastos, a uma taxa mais rápida do que a produção óssea dos osteoblastos (Basavaraj *et al.*, 2014).

### **Remodelação Óssea**

No osso adulto saudável existe um equilíbrio entre a reabsorção e a neoformação ósseas. Estes dois processos acoplados constituem o *turnover* ósseo. A reabsorção óssea é um componente necessário na remodelação fisiológica normal do osso. Porém, tratando-se de um processo patológico, ocorre quando o *turnover* ósseo está prejudicado, implicando que a reabsorção seja superior à aposição.

O esqueleto humano é composto por dois tipos de tecido ósseo: o osso cortical e o osso trabecular. O osso cortical consiste num tecido compacto, formando a camada exterior do esqueleto. Já o osso trabecular, de tecido esponjoso, corresponde à parte interna do esqueleto, é metabolicamente mais

ativo do que o osso cortical (porque contém um maior número de células), fazendo com que a taxa de remodelação óssea seja superior. Daí resulta que o osso trabecular seja o local prévio para detecção de perda óssea, e por isso usado para controlar e monitorizar a osteoporose (Duarte *et al.*, 2003). A Figura 2 apresenta, comparativamente, um osso normal e um osso com osteoporose, podendo-se observar maior porosidade no osso osteoporótico.



**Figura 2-** Osso normal e osso osteoporótico (Picolo, 2014).

O tecido ósseo é constituído por uma matriz proteica (colagénio, glicosaminoglicanos, água e outras células) e por uma substância mineral, a hidroxiapatite (fosfato tricálcico dihidratado). Dentro dos diferentes tipos de células da matriz proteica destacam-se os osteoblastos, responsáveis pela mineralização do tecido ósseo, os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, e os osteócitos (células maduras derivadas dos osteoblastos e residentes em lacunas da matriz óssea). O osso é um tecido vivo, metabolicamente muito ativo e sujeito a fenómenos de formação e de destruição, donde resulta um ciclo de remodelação permanente. O processo desenvolve-se através de unidades multicelulares básicas que atuam em 5 fases. Na primeira fase ocorre a ativação das unidades funcionais básicas. Na segunda fase, que dura aproximadamente duas semanas, faz-se a reabsorção óssea realizada pelos osteoclastos e englobando a ligação dos osteoclastos à superfície óssea, provocando ainda a libertação de enzimas dos seus lisossomas, que digerem a porção proteica da matriz óssea (colagénio) e quebram os sais. Numa terceira fase, ocorre uma inversão na proliferação, i.e., os osteoclastos começam a diminuir em número e surgem os osteoblastos: dá-se uma reversão, na qual células mononucleares preparam a superfície para os osteoblastos iniciarem a formação, produzindo uma glicoproteína à qual os osteoblastos podem aderir. A quarta fase corresponde à formação óssea, com duração que pode ir aos quatro meses, até que o osso reabsorvido seja completamente substituído. Finalmente, as proteínas produzidas pelos osteoblastos são depositadas na superfície óssea de forma organizada, formando uma matriz osteóide onde ocorre a mineralização, dando lugar à quinta fase da remodelação óssea. O tempo de mineralização é o suficiente para que o colagénio forme as suas pontes de ligação. Apenas alguns osteoblastos permanecem presos à matriz em mineralização, dando origem a osteócitos, sendo que os restantes

sofrem apoptose. Os osteoclastos, para além desta atividade erosiva na matriz óssea, têm propriedades fagocitárias, i.e., têm a capacidade de fagocitar os sais minerais quando, ligando-se à superfície óssea e através da secreção de enzimas ácidas e hidrolíticas, removem os sais minerais da matriz, libertando fragmentos minerais ósseos e de colagénio. Neste contexto, é importante saber quais as substâncias que estimulam os osteoclastos, bem como as substâncias que, apresentando um efeito redutor na proliferação deste tipo de células, evidenciam particular interesse a nível terapêutico (Queirós, 1998). Na tabela 1 são apresentadas as substâncias que estimulam e as que reduzem a proliferação de osteoclastos.

Factores / Substâncias que estimulam a atividade Osteoblástica	Factores / substâncias que reduzem a atividade Osteoblástica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exercício físico</li> <li>• Sais de Flúor</li> <li>• Esteroides Anabolizantes</li> <li>• Hormona de crescimento</li> <li>• Interleucina 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imobilização</li> <li>• 1-25 Dehidrocoleciferol</li> <li>• PTH</li> <li>• Corticoesteróides</li> <li>• Bifosfonatos</li> <li>• Prostaglandina E2</li> </ul>

**Tabela 1-** substâncias que estimulam/reduzem a actividade osteoclástica (Queirós, 1998).

O osso desenvolve-se a partir de células designadas osteoblastos. Este processo ocorre não só quando o osso se encontra em crescimento mas também quando fraturado. Os osteoblastos apresentam um retículo endoplasmático rugoso e um aparelho de Golgi volumoso, características bastante importantes pois contribuem para que estas células sejam responsáveis pela síntese de colagénio e de proteoglicanos da matriz proteica. Para além de produzirem substâncias para a matriz proteica, os osteoblastos apresentam um papel muito importante na mineralização do tecido ósseo. Esta tarefa de mineralização faz-se por intermédio da fosfatase alcalina que liberta o fósforo das suas ligações orgânicas. Os sais de cálcio, precipitados na matriz, dão ao osso a sua qualidade característica de dureza. Para que o cálcio se deposite na matriz é necessário que este se combine, em primeiro lugar, com o fósforo, produzindo fosfato de cálcio ( $\text{CaHPO}_4$ ). Esta substância é depois convertida, num período de semanas, num padrão de hidroxapatite, responsável pela dureza do osso (Queirós, 1998).

Tal como apresentado para os osteoclastos, também existem substâncias e fatores que estimulam e diminuem a produção de osteoblastos- Tabela 2.

Substâncias que estimulam os osteoclastos	Substâncias que reduzem a actividade osteoclástica
Hormona Paratiróide (PTH)	Estrogénios
1-25Dehidrocalciferol	Calcitonina
Fator Ativador dos Osteoclastos	Bifosfatos
Interleucinas 1 e 2	Cálcio
Prostaglandina E2	Vitamina D
Corticosteróides	

**Tabela 2-** Fatores e substâncias que estimulam os osteoblastos e que diminuem a sua atividade (Queirós, 1998).

### Metabolismo Fósforo Cálcio

No metabolismo fósforo-cálcio intervêm 3 órgãos alvo (osso, rim e tubo digestivo), 3 hormonas (PTH, Calcitonina, Metabolitos da vitamina D) e dois iões (Fósforo e Cálcio).

A PTH, é uma hormona produzida pela paratiróide e o estímulo para a sua secreção é uma hipocalcemia (nível baixo de cálcio no sangue). Ao nível dos ossos, a PTH tem um efeito estimulador na produção de osteoclastos, aumentando a reabsorção óssea e, conseqüentemente, provoca uma subida de cálcio no sangue. Ao nível dos rins, a PTH provoca um aumento na reabsorção de cálcio e a uma diminuição na reabsorção de fósforo. Atua ainda a nível do intestino, tendo uma ação indireta sobre a absorção de cálcio: provoca o aumento da absorção de cálcio por intermédio do 1-25 dehidrocoleciferol. Esta hormona provoca ainda a entrada de cálcio no interior das células. Em suma, a PTH é uma hormona hipercalcemiante e hipofosforemiante, ou seja aumenta a concentração de cálcio no sangue e diminui a de fósforo(Brown e Sharpless, 2004).

A calcitonina é uma hormona polipeptídica produzida na tiróide, cujo estímulo para a sua produção é uma hipercalcemia (nível alto de cálcio no sangue). Atua a nível do osso, inibindo a saída dos sais minerais, ou seja, inibe a atividade osteoclástica. Diminui assim a reabsorção óssea, provocando uma diminuição dos níveis de cálcio. Sobre o rim a calcitonina diminui a reabsorção do cálcio e do fósforo. Por fim, apresenta uma ação negativa a nível do intestino, uma vez que causa uma diminuição na absorção de cálcio. Conclui-se assim que a calcitonina é uma hormona hipocalcemiante e hipofosforemiante (Brown e Sharpless, 2004).

Por outro lado, os metabolitos da vitamina D podem chegar ao organismo por intermédio dos alimentos ou através da pele, quando ocorre ativação do 7-deidrocolesterol através dos raios ultravioletas. Inicialmente, a vitamina D sofre uma primeira hidroxilação a nível do fígado, transformando-se em 25-hidrocolecalciferol. Sofre depois uma segunda hidroxilação por intermédio da  $1\alpha$ -hidroxilase, donde resultam duas hipóteses: no caso de existir hipocalcemia, hipofosforemia ou aumento de PTH, forma-se a 1-25 deidrocolecalciferol; caso contrário, isto é, caso haja hipercalcemia, hiperfosforemia ou baixa de PTH, forma-se o 24-25 deidrocolecalciferol. Os metabolitos da vitamina D têm grande importância, sendo o 1-25 deidrocolecalciferol (calcitriol) o mais ativo de todos. O calcitriol (ou vitamina D3) atua a nível dos ossos estimulando a diferenciação dos osteoclastos, tal como a PTH. Estimula, assim, a reabsorção óssea, o que provoca hipercalcemia e a mineralização da substância osteóide. O calcitriol atua ainda a nível dos rins, estimulando a absorção de cálcio e de fósforo. Facilita também a absorção intestinal de cálcio e de fósforo. Trata-se, portanto, de um metabolito da vitamina D hipercalcemiante e hiperfosforemiante (Hirota *et al.*, 2017).

Quanto aos iões que participam no metabolismo fósforo-cálcio, tem-se o cálcio como ião fundamental. O cálcio encontra-se, em grande parte, ionizado (cerca de 55%), ligado a proteínas (cerca de 40%) e, numa percentagem menor, ligado a ácidos orgânicos (5%). O cálcio apresenta diversas funções, sendo que a mais importante de todas é a mineralização óssea. Contrariamente ao cálcio, o fósforo é um ião que raramente apresenta carências no organismo já que se encontra presente na maioria dos alimentos. Associado ao cálcio, o fósforo apresenta uma importante função no processo de mineralização óssea (Brown e Sharpless, 2004).

### **Importância do Diagnóstico da Osteoporose para a Implantologia Oral**

Segundo Cosman, F. *et alli.* (2015), existe uma correlação contínua entre baixa densidade mineral óssea (BMD), osteoporose, desgaste do osso maxilar e risco de fratura. Assim, os métodos de diagnóstico da osteoporose devem fornecer o valor da BMD. Desta forma, é possível aceder ao estágio osteoporótico e distinguir a necessidade de prevenção e/ou de intervenção. As três principais técnicas de diagnóstico da osteoporose são: os ultrassons quantitativos (QUS), a absorptiometria de raios X de dupla energia (DXA) e a tomografia computadorizada quantitativa (QCT).

O método de avaliação da massa óssea ideal deve ser não invasivo, apresentar uma dose de radiação baixa, ser de fácil execução e possibilitar pós-análise. Para além disso, deve ser cómodo para o paciente e apresentar um custo reduzido. Em termos técnicos e de avaliação, deve apresentar uma

elevada precisão e exatidão, de forma a discriminar o grau de osteoporose e o risco de fratura associado, tendo em conta as características do paciente (idade e sexo). Por conseguinte, a técnica DXA apresenta um critério de diagnóstico válido definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Este facto faz com que a modalidade de imagem bidimensional seja a técnica mais utilizada universalmente para diagnóstico e acompanhamento da doença (Hagenfeldt, 2003).

Aceita-se a definição operativa de osteoporose da Organização Mundial de Saúde (OMS), que se baseia essencialmente na quantificação da BMD avaliada por DXA (Tabela 3). De acordo com esta classificação, Osteoporose significa BMD, medida por DXA da coluna lombar ou do colo do fémur, correspondente a um índice  $T < -2,5$ , sendo o índice T a expressão em desvios-padrão da BMD do indivíduo em estudo por comparação com a BMD de um grupo jovem do mesmo sexo, correspondente ao grupo etário no pico de massa óssea.

**Tabela 3** – Classificação da osteoporose segundo a OMS (Tavares *et al.*, 2007).

<b>Critérios de diagnóstico*</b>	<b>Classificação</b>
$T \geq -1$	Normal
$-2,5 < T < -1$	Osteopenia (baixa massa óssea)
$T \leq -2,5$	Osteoporose
$T \leq -2,5$ + fractura de fragilidade	Osteoporose grave

\*Classificação da OMS baseada no Índice T («T-score»). Índice T indica o número de desvios padrão acima ou abaixo da média de densidade de massa óssea do adulto jovem

Esta definição é válida para mulheres caucásicas pós-menopáusicas. Nas mulheres pré-menopáusicas com fatores de risco *major* para fracturas, deve ser utilizado o índice  $Z < -2$  para definição de osteoporose (índice Z, expressão em desvios-padrão da BMD do indivíduo em estudo por comparação com a BMD de um grupo com a mesma idade e sexo).

Os implantes de titânio têm sido cada vez mais utilizados para a restauração da função estética e funcional, sendo que o sucesso desta terapia pode ser esperado quando os implantes dentários são instalados em área de boa qualidade e quantidade óssea. O implante dentário é um artefacto especialmente concebido para ser colocado no osso mandibular ou maxilar em contacto com os tecidos ósseos e destinado a assegurar a retenção e estabilização de uma prótese dentária. A Implantologia é constituída por duas fases: cirúrgica e protética.

Tal como todos os tratamentos realizados em Medicina Dentária, os implantes dentários não são livres de riscos ou complicações. Por isso, é fundamental que o médico dentista saiba identificar os

fatores de risco que têm impacto na sobrevivência e no sucesso de um implante. Sobretudo na menopausa, o médico dentista deve ter em consideração vários fatores de risco: história familiar, terapêutica associada à menopausa, diabetes *Mellitus*, condições sistêmicas, presença de doença periodontal, padrões de oclusão, hábitos parafuncionais, quantidade e qualidade óssea e hábitos tabágicos (Munakata *et al.*, 2011).

### **Osteointegração**

O sucesso dos implantes depende, em primeiro lugar, da formação de uma conexão estrutural e funcional entre o implante e os tecidos de suporte, processo dinâmico chamado de osteointegração que envolve fixação mecânica e biológica (Chang e Giannobile, 2012). Este processo tem uma fase inicial de interligação mecânica do osso alveolar ao corpo do implante (estabilidade primária) e, mais tarde, uma fixação biológica através da aposição contínua de osso (osteogênese de contacto) e remodelação biológica à volta do implante (estabilidade secundária). A área de interface é inicialmente ocupada por células sanguíneas vermelhas e células inflamatórias, sendo depois gradualmente substituída por células fusiformes, em simultâneo com o início da osteólise na superfície do osso hospedeiro até ao 3º dia. Os osteoblastos começam a unir-se e a depositar matriz de colagénio nesta fase. A formação óssea não é evidente até ao 5º- 7º dia, havendo deposição de matriz aposicional e calcificação das lâminas limitantes do osso hospedeiro para a superfície do implante. A maior parte da zona de interface está preenchida pela matriz provisória rica em colagénio e vasos sanguíneos. Ao 14º dia, a lacuna inicial está ocupada por osso trabecular disposto numa rede tridimensional. Após 28 dias, o espaço da medula óssea está delineado, e é encontrado um trabeculado ósseo espesso com fibras paralelas e osso lamelar. Depois de 8-12 semanas, a área de interface aparece histologicamente substituída por osso lamelar maduro em contacto direto com o titânio (Chang e Giannobile, 2010). A criação e manutenção da osteointegração dependem da capacidade de cicatrização, regeneração e remodelação do tecido, bem como da quantidade e qualidade do osso. Tanto a morfologia estrutural como as características celulares são aspetos essenciais na qualidade óssea que contribuem para o processo da osteointegração (Sakka e Coulthard, 2009). No entanto, durante a menopausa, por existir uma alteração das condições locais e sistêmicas, pode haver uma alteração do processo de reparação óssea com interferência na estabilidade dos implantes.

Quando a produção de estrogénio diminui, ocorrem diversas alterações no equilíbrio hormonal sistémico principalmente em mulheres no período pós-menopausa, nomeadamente a significativa redução de massa óssea, quando a atividade osteoclástica supera a atividade osteoblástica, dando origem à osteoporose. Consequentemente, há uma menor área de contacto entre o osso-implante

havendo uma diminuição da quantidade e qualidade óssea ao redor do implante, bem como uma menor resistência ao torque (Luize *et al.*, 2005).

Sendo que a quantidade/qualidade do osso e a respectiva área de contacto osso-implante são um dos fatores fulcrais para o sucesso dos implantes osteointegrados, os pacientes que se encontram na menopausa ou pós-menopausa apresentam-se mais debilitados e susceptíveis a esse nível.

### **Terapêutica associada à Menopausa**

Os níveis de estrogénio existentes numa fase pré-menopausa são protetores contra a perda de BMD. Porém, quando reduzidos estes níveis em mulheres no estágio da menopausa, há predisposição à osteoporose. Por isso, torna-se necessária uma prevenção terapêutica contra a osteoporose (Luize *et al.*, 2005).

A osteoporose representa um estado patológico do metabolismo esquelético no qual a taxa de formação de matriz óssea se encontra reduzida e incapaz de compensar a reabsorção excessiva. Recetores de estrogénio têm sido encontrados nos ossos, afetando-os indiretamente, sendo que interagem com a PTH, calcitonina e vitamina D. O uso dos estrogénios tem mostrado redução na excreção urinária de cálcio e hidroxipolina (indicador de reabsorção óssea). Segundo a literatura existente, acredita-se que os estrogénios protegem os ossos da ação da PTH, hormona mediadora da reabsorção óssea. Desta forma, a reposição de estrogénio tem-se tornado uma das terapias mais aceites para a prevenção da osteoporose (Luize *et al.*, 2005).

Existem 3 classes de fármacos que apresentam uma significativa melhoria sistémica no que diz respeito à BMD: Terapia de Reposição Hormonal (TRH), Suplementos de cálcio e vitamina D e Bifosfonatos. Nos estados em que há um elevado *turnover* ósseo (atividade osteoclástica aumentada), o tratamento com terapia de reposição hormonal à base de bifosfonatos e calcitonina pretende reduzir o número de osteoclastos. Quando há um baixo *turnover* ósseo (deficiência da atividade osteoblástica), recomenda-se o tratamento com PTH e fluoreto, podendo contribuir para o aumento da atividade osteoblástica. A TRH além de melhorar a BMD em doentes periodontais, leva a que haja menos sangramento na sondagem e uma menor perda de inserção clínica, tendo como consequência uma menor perda das peças dentárias. Uma dieta alimentar que contenha cálcio é essencial para manter a BMD, ao passo que uma dieta pobre em cálcio aumenta o risco de doença periodontal. Por outro lado, a terapia com suplementos de cálcio e de vitamina D permite uma maior reabsorção intestinal do cálcio e regula o seu metabolismo, o que tem efeitos importantes tanto sobre a deposição óssea como sobre a reabsorção (Basavaraj *et al.*, 2014).

Existem vários tipos de bifosfonatos prescritos durante a menopausa. A tabela 4 apresenta os seus princípios ativos e respectivos nomes comerciais.

BIFOSFONATOS	
Princípio Ativo	Nome Comercial
Ac. Aledrónico + Colecalciferol	Adrovanse, Fosavance
Alendronato	Adronat; Fosamax
Clodronato	Bofenos
Etidronato	Didronel
Ibandronato	Bonviva
Risedronato	Actonel
Tiludronato	Skelid

**Tabela 4-** Princípios activos e respectivos nomes comerciais dos Bifosfonatos (Guimarães, 2012).

Os bifosfonatos são fármacos inibidores da remodelação óssea, actuando principalmente a nível dos osteoclastos inibindo a quimiotaxia, encurtando o seu tempo de vida, diminuindo a sua actividade e induzindo a apoptose. Além destes efeitos no osso, os bifosfonatos apresentam propriedades anti-invasivas, antiangiogénicas e antiproliferativas. Nos pacientes com osteoporose os bifosfonatos são administrados via oral, e o objetivo é a contenção da perda de estrutura óssea, além de um aumento da densidade dos ossos, diminuindo o risco de fratura patológica. Devido à sua carga negativa e estrutura química, estas drogas podem ficar retidas nos ossos por períodos até 10 anos (Guimarães, 2012).

### **Complicações da Terapêutica com Bifosfonatos**

Apesar do sucesso terapêutico destes fármacos, em 2003 surgiram os primeiros relatos de osteonecrose dos maxilares em doentes submetidos a tratamento com bifosfonatos. Esta ocorrência é mais frequente nos ossos maxilares porque apresentam um *turnover* celular cerca de dez vezes maior do que nos ossos longos. Além disso, existem também algumas diferenças nas características dos osteoclastos, sendo a considerar ainda o facto destes ossos estarem apenas protegidos por uma camada fina de mucoperiosteio. Quando ocorre uma descontinuidade nesta camada, por traumatismo ou ato cirúrgico, as bactérias da cavidade oral podem facilmente atingir o osso, que não consegue reparar esta agressão, podendo resultar em osteonecrose. Considera-se que há presença de osteonecrose maxilar associada a bifosfonatos quando se verifica que: o doente já esteve ou está em tratamento com bifosfonatos; existe área de osso exposto há mais de 8 semanas; não há história de tratamentos de radioterapia (Guimarães, 2012).

As lesões são mais frequentes na mandíbula do que no maxilar superior (relação 2:1) e em áreas de mucosa fina sobre proeminências ósseas como exostoses, torus ou linha milohioideia. Pacientes com neoplasias em tratamento com bifosfonatos intravenosos e com história de abscessos dentários ou doença periodontal, apresentam um risco aumentado em cerca de sete vezes. Apesar do risco ser baixo, sabe-se que está aumentado nos casos em que o tratamento dura há mais de três anos, ou quando está associado ao uso crônico de corticosteróides. Se a condição sistêmica o permitir, a medicação pode ser interrompida por um período de três meses, antes e após um procedimento cirúrgico, de modo a diminuir o risco de osteonecrose (Guimarães, 2012).

A osteonecrose associada às formas orais difere significativamente da originada pelas formas intravenosas (administradas, por exemplo, na existência de neoplasias malignas tais como cancro da mama) em três aspetos: requer um período mais longo de tratamento para que apareça osso exposto; a área de exposição óssea é menor e os sintomas são menos severos; os sintomas melhoram e o osso exposto cicatriza melhor após interrupção da toma dos bifosfonatos ((Guimarães, 2012).

No caso de reabilitação oral por implantes, Robert Marx recomenda a determinação, em jejum, do telopeptídeo C-terminal (CTX) no soro, pois trata-se de um marcador específico da reabsorção óssea. Assim, será possível determinar o risco de osteonecrose em pacientes que estão em tratamento com bifosfonatos há mais de três anos. Os valores encontrados permitem classificar o risco da forma seguinte: risco elevado quando  $CTX < 100$  pg/ml, risco moderado quando CTX está entre os 100-150 pg/ml, risco mínimo quando CTX está entre 150-299 pg/ml, risco nulo quando  $CTX > 300$ pg/ml (Marx, Cillo, Ulloa, 2007).

### **III- Discussão**

A osteointegração é medida pela percentagem de contacto entre a superfície do implante com o osso. A quantidade e qualidade do osso podem ser afetadas não só pelas características do implante e respetivo procedimento cirúrgico, mas também pela história clínica do paciente, sobretudo se sofre de osteoporose. Sendo a menopausa um período de vida tão propício à perda óssea com alteração da microestrutura e redução da capacidade regenerativa do osso, Basavaraj *et al.* (2014) vê nela uma possível contraindicação, ou fator de risco para a colocação de implantes dentários. Foi estabelecido que a osteoporose afeta a maxila e a mandíbula da mesma forma que afeta outros ossos do sistema esquelético, além de poder também reduzir e afetar a cicatrização em torno dos implantes.

A investigação de Duarte *et al.* (2003), confirma o que atrás fica referenciado, quando avaliou a influência da deficiência de estrogênio no osso em torno de implantes colocados em ratas ovariectomizadas, e analisou o contacto entre osso-implante e também a área/densidade do osso ao

redor dos implantes, distinguindo a região cortical da região esponjosa. Os autores encontraram diferenças significativas entre o grupo de estudo e o grupo controle, com valores mais baixos na região esponjosa do grupo com osteoporose induzida.

Por outro lado, Shibili *et al.* (2008), realizaram uma análise histológica comparativa entre implantes sem carga em pacientes com e sem osteoporose. As percentagens de contacto entre implante e osso não mostraram diferenças significativas entre os dois grupos. Os resultados histomorfométricos não foram diferentes entre os grupos, sendo que a osteointegração havia sido estabelecida em ambos os casos. Estes dados sugerem que a osteoporose pode não ser considerada uma contraindicação à colocação de implantes em pacientes com osteoporose.

Num outro estudo para avaliar a osteointegração em mulheres na fase pós-menopausa entre 48 e 70 anos, 19 delas com diagnóstico de osteoporose e 20 cujo diagnóstico era normal, foram colocados 82 implantes mandibulares (39 no grupo da osteoporose e 43 no grupo controle), e a osteointegração foi analisada após 9 meses. Os resultados foram determinados por raios-x panorâmicos e não mostraram diferenças significativas entre o grupo da osteoporose e o grupo controle. Também a análise histológica das biópsias do maxilar não apresentou diferenças na formação óssea e na reabsorção óssea entre os dois grupos. A taxa de insucesso de 1,2% (apenas um implante perdido) é compatível com a literatura, e não pode ser atribuída à osteoporose. Outro estudo, ainda, com acompanhamento durante 3 anos e 4 meses, e com 70 implantes colocados em pacientes diagnosticados com osteoporose ao nível lombar da coluna vertebral e da anca, houve uma taxa de sucesso de 97% para a maxila e 97,3% para mandíbula. Os resultados dos estudos revisados mostram que é viável colocar implantes em indivíduos com osteoporose, com taxas de sucesso semelhantes às obtidas em indivíduos saudáveis, mesmo nos casos em que houve má qualidade de osso durante ou após a colocação. Embora o risco de osteonecrose da mandíbula em indivíduos medicados com bisfosfonatos seja muito baixo, os pacientes devem ser informados e devem assinar um consentimento informado (Basavaraj *et al.*, 2014).

Num estudo realizado na Austrália, que envolveu cerca de 28.000 implantes colocados em 16.000 pacientes, foram encontrados sete casos de perda de implantes relacionada com a toma de bifosfonatos. Destes sete casos, três foram de não osteointegração e quatro estavam relacionados com perdas tardias, após os pacientes terem iniciado tratamento com bifosfonatos (Guimarães, 2012).

Outros estudos, que envolveram 115, 101, 61 e 11 indivíduos em tratamento com bifosfonatos, não encontraram qualquer ocorrência de osteonecrose. Porém, nestes estudos, além da amostra ser pequena, foram considerados apenas os bifosfonatos na forma oral (Borromeo *et al.*, 2011).

Um estudo recente, realizado na Universidade de Nova Iorque que envolveu 337 pacientes do sexo feminino e com mais de 40 anos, indica que a probabilidade de perda de implantes foi três vezes maior no grupo a tomar bifosfonatos do que no outro grupo (Guimarães, 2012).

Contudo, numa revisão sistemática, Chadha *et al.* (2012) chegam à conclusão de que o tratamento com bifosfonatos não é uma contraindicação absoluta para a colocação de implantes. Referem ainda que os estudos publicados têm baixa ou moderada relevância científica, com limitações nomeadamente no tamanho das amostras.

As lesões de osteonecrose são mais frequentes na mandíbula do que no maxilar superior (relação de 2:1) e em áreas de mucosa fina sobre proeminências ósseas como exostoses, torus ou linha milohioideia. Pacientes com neoplasias em tratamento com bifosfonatos intravenosos e com história de abscessos dentários ou doença periodontal, apresentam um risco aumentado em cerca de sete vezes. Apesar do risco ser baixo, sabe-se que está aumentado nos casos em que o tratamento dura há mais de 3 anos, ou quando está associado ao uso crónico de corticosteroides. Se a condição sistémica o permitir, a medicação pode ser interrompida por um período de 3 meses, antes e após um procedimento cirúrgico, de modo a diminuir o risco de osteonecrose (Guimarães, 2012).

Ainda outro estudo, realizado pela Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Hong-Kong em 103 pacientes interessados em receber implantes suportados por prótese mandibular, revelou que, após 62.9 meses, houve uma taxa de sucesso de 98.7%. Foram excluídos deste estudo todos os pacientes que apresentassem fatores de risco tais como: Diabetes *Mellitus* não controlada, hábitos tabágicos, e severa reabsorção no osso alveolar. A maioria dos pacientes neste estudo apresentava reduzida densidade mineral óssea, sendo que este alto nível de osteointegração (98.7% de sucesso), sugere que uma reduzida densidade mineral óssea não afeta a sobrevivência e a osteointegração dos implantes dentários. Os autores defendem que a taxa alta de sobrevivência dos implantes deve-se ao facto dos fatores considerados como de risco terem sido eliminados, e pela colocação dos implantes ter sido realizada de forma conservativa, adotando um protocolo de cicatrização em que se considerou um período de 3 meses para a osteointegração acontecer. Apesar de ser razoável assumir que todos estes fatores acima referidos contribuíram para uma elevada taxa de sucesso no que diz respeito à osteointegração, fica ainda por definir em que medida exata essa contribuição é perceptível. Desta forma, são os próprios autores a confessar que mais estudos neste âmbito precisam de ser realizados (Chow *et al.*, 2016)

#### IV- Conclusão

Os resultados dos diferentes estudos revistos mostram que:

- a) A menopausa afeta a qualidade e a quantidade do osso mandibular e maxilar, o que deve ser considerado na reabilitação oral com implantes dentários.
- b) A colocação de implantes em pacientes com menopausa não é necessariamente uma contraindicação. Apesar de todas as alterações sistêmicas e anatómicas, cada paciente deve ser avaliado individualmente tendo em conta todos os fatores de risco antes de qualquer procedimento cirúrgico bem como as diferentes fases da integração de um implante nos ossos maxilares: osteocondução (adesão de células osteogénicas à superfície do implante); formação de novo osso ao redor do implante; remodelação óssea.
- c) Os bifosfonatos reduzem significativamente a reposição óssea, por isso, é provável que um paciente que toma estes fármacos possa ter problemas no processo de osteointegração. Existindo, embora, vários estudos publicados sobre este tema é difícil encontrar uma amostra suficientemente representativa, uma vez que a taxa de ocorrência de complicações é muito baixa. Na literatura científica existente permanece alguma controvérsia acerca da segurança da reabilitação com implantes de pacientes que tomam bifosfonatos. É um tema que compreende uma complexa relação entre os bifosfonatos e os seus efeitos nos ossos maxilares, interagindo com o fenómeno de osteointegração e a sua manutenção ao longo do tempo. Apesar de ainda não haver um consenso, está recomendada a cessação do tratamento com bifosfonatos durante três a seis meses antes e após a colocação de implantes. No entanto, tem que ser bem avaliado o risco-benefício da interrupção do tratamento versus a progressão da doença, o que deve ser sempre feito juntamente com o médico que acompanha o paciente em causa. Segundo Basavaraj *et al.* (2014), embora o risco de osteonecrose da mandíbula em indivíduos medicados com bisfosfonatos seja muito baixo, os pacientes devem ser informados e devem assinar um consentimento informado. Se a condição sistémica o permitir a medicação deve ser abandonada ou substituída.
- d) É viável colocar implantes em indivíduos com osteoporose, com taxas de sucesso semelhantes às obtidas em indivíduos saudáveis, mesmo nos casos em que houve má qualidade de osso durante ou após a colocação do implante.

Mediante o conteúdo das quatro alíneas atrás descritas, ficam como conclusões essenciais da literatura revisada sobre a temática que se pretendeu desenvolver neste estudo, a síntese conclusiva será: a menopausa e suas implicações não representam uma contraindicação à Implantologia Oral, sempre que haja quantidade e qualidade óssea suficientes na região recetora, e desde que se promovam os cuidados inerentes a todo o processo.

## V- Bibliografia

- Basavaraj, P. *et al.* (2014). Post menopausal Osteoporosis and Periodontal Disease. *Journal of Periodontal Medicine & Clinical Practice*, 01, pp. 92-96.
- Borromeo, L. *et al.* (2011). A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Australian Dental Journal*, 56(1), pp. 2-9.
- Brown, S. e Sharpless, J. (2004). Osteoporosis: An Under-appreciated Complication of Diabetes, *Clinical Diabetes*, 22(1): 10-20.
- Chadha, G. *et al.* (2012). Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. *The Journal of Oral Implantology* 39(4), pp. 510-520.
- Chang PC. e Giannobile W. (2010). Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants. *Clinical Oral Implants Research*, 21, pp. 1-12.
- Chang PC. e Giannobile W. (2012). Functional Assessment of Dental Implant Osseointegration. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 32(5), pp.147-153.
- Chow, L. *et al.* (2016). Bone stability around implants in elderly patients with reduced bone mineral density – a prospective study on mandibular overdentures. *Clinical Oral Implants Research*, 28(8), pp.966-973.
- Cosman, F. *et al.*(2015). Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*, 26(7), pp.2045-2047.
- Duarte, P. *et al.* (2003). Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants: a histometric study in rats, *Implant Dentistry*, 12, pp. 340-346.
- Guarnieiro, R. e Oliveira, G. (2004). Osteoporosis: an update in diagnosis and basic treatment principles, *Revista brasileira de Ortopedia*, 39, pp. 477 – 485.
- Guimarães, J. (2012). Colocação de implantes dentários em doentes que fazem tratamento com bifosfonatos, *Maxillaris*, 41 (Julho), pp. 28-34.
- Hagenfeldt, K. (2003). Osteoporosis - Prevention, Diagnosis and Treatment, *The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*, 2, pp. 4-43.
- Hirota, Y. *et al.* (2017). Nongenomic effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on cartilage formation deduced from comparisons between Cyp27b1 and Vdr knockout mice, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 483(1/Janeiro), pp. 359-365.
- Luize, D. *et al.* (2005). A influência da osteoporose na Implantologia. *Arquivos em Odontologia*, 41(2), pp. 105-192.
- Marx,E., Cillo, E. e Ulloa, J. (2007). Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum ctx testing, prevention and treatment. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 65: pp. 2397-410.
- Munakata, M. *et al.* (2011). Influence of menopause on mandibular bone quantity and quality in japanese women receiving dental implants. [Em linha]. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11657-011-0058-8>> [Consultado em 25/ 06/ 2017].
- Picolo, P. (2014). Osteoporose ataca também os dentes. *Odonto Cabesp*, 112. [Em linha]. Disponível em <<http://www.cabesp.com.br/home/Materia/Visualizar/597>>. [Consultado em 03/ 07/ 2017].
- Queirós, M. (1998). *Osteoporose*. Lisboa, LIDEL.
- Sakka, S. e Coulthard, P. (2009). Bone Quality: A Reality of the Process of Osseointegration. *Implant Dentistry*, 18(6), pp. 480-485.
- Shibli, A. *et al.* (2008). Histological comparison between implants retrieved from patients with and without osteoporosis, *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 37, pp. 321-407.

## Complicações da Implantologia Oral associadas à Menopausa

Tavares, V. *et al.* (2007). Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da Osteoporose, *Acta Reumatológica Portuguesa* 32, pp. 49-59.

Tezal, M. *et al.* (2000). The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *Journal of Periodontology*, 71, pp. 1492-1498.

The Osteoporosis Society of Hong Kong (2013). Guideline for clinical management of postmenopausal osteoporosis in Hong Kong, *Hong Kong Medical Journal*, 19, p. 2.

