

OSSEOINTEGRAÇÃO EM PACIENTES NO PERÍODO DE MENOPAUSA COM USO DE BISFOSFONATO

OSSEOINTEGRATION IN PATIENTS DURING THE MENOPAUSE PERIOD USING BISPHOSPHONATE

Dandara Horranna Rebouças Peixoto de Oliveira Barros¹, Elson da Silva Oliveira¹, Rafael José Santos Rodrigues²

¹ Aluna(o) do Curso de Odontologia

² Professor Mestre do Curso de Odontologia do Centro Universitário ICESP.

Resumo

Introdução: As mulheres sofrem diversas alterações físicas e psicológicas que as afetam até a terceira idade, sendo certo que alguns desses processos acabam interferindo na qualidade de vida e saúde, dentre essas alterações uma das mais significativas chama-se menopausa. Estudos apontam que cerca de 30% das mulheres em menopausa sofrem de osteoporose tipo I, também chamada osteoporose pós-menopáusicas. Nesse contexto, a osseointegração está ligada a taxa de sucesso dos implantes dentários, e a reparação óssea pode ser afetada no período do climatério, devido a alteração na produção dos hormônios femininos. Algumas opções indicadas para mulheres no período da menopausa pode ser a escolha da terapia hormonal. **Objetivo:** o objetivo desse estudo foi apresentar as alterações no período da menopausa, junto ao uso do bisfosfonato, dos quais interferem no processo de osseointegração. **Materiais e Métodos:** foi utilizado o método de revisão de literatura, ou seja, através de artigos selecionados, resumimos a informação de maneira imparcial e completa, colocando em uma panorâmica e visão geral de diversos autores sobre o tema. **Conclusão:** o papel do cirurgião dentista é investigar, tal como fazer uma boa anamnese e solicitar exames, conhecer as alterações previsíveis e informar ao paciente sobre todo o processo, visando o sucesso dos implantes osseointegrados.

Palavras-Chave: Osseointegração, implantes, bisfosfonatos e menopausa.

Abstract

Introduction: women undergo physical and psychological changes that affect them until old age, one of them is the menopause phase, some of these processes end up interfering with their quality of life and health. Studies indicate that about 30% of menopausal women suffer from type I osteoporosis, also called postmenopausal osteoporosis. Osseointegration is linked to the success rate of dental implants, and bone repair can be affected in the climacteric period, due to changes in the production of female hormones. Some options indicated for women in the menopause period may be the choice of hormone therapy. **Objective:** the objective of this study was to present the alterations in the period of menopause, which interfere in the process of osseointegration. **Materials and Methods:** the literature review method was used, that is, through selected articles, we summarized the information in an impartial and complete way, putting in an overview and overview of several authors on the subject. **Conclusion:** the role of the dentist is to investigate, such as taking a good anamnesis and ordering exams, knowing the foreseeable changes and informing the patient about the whole process, aiming at the success of osseointegrated implants.

Keywords: Osseointegration, implants, bisphosphonates and menopause.

Contato: dandara.barros@souicesp.com.br, elson.oliveira@souicesp.com.br, rafael.rodrigues@souicesp.edu.br

Introdução

As mulheres sofrem alterações físicas e psíquicas que afetam a saúde desde a adolescência até a terceira idade. Ao longo da vida, ocorrem várias mudanças como: emocionais, físicas e sociais que acabam interferindo de modo significativo, no processo de saúde e de qualidade de vida (MANICA et al., 2018).

Nesse sentido, destaca-se que uma das mudanças é a menopausa. O termo climatério e menopausa é desconhecido para muitas mulheres e as que possuem conhecimento tem dificuldades tanto para conceituar, quanto para diferenciar as duas palavras (BALEEIRO et al., 2019).

Com o avançar da idade, muitos problemas de saúde são atribuídos a diminuição dos hormônios (MARTIN, 1997). A homeostase óssea é alcançada através do equilíbrio entre aposição e reabsorção óssea, sendo o estrogênio um dos principais reguladores deste processo.

Diante do exposto, é necessária a análise entre a menopausa e suas consequências no que concerne aos implantes dentários (MARTIN, 1997).

Nessa esteira de inteligência, os implantes dentários endoósseos são uma opção segura para a substituição de dentes perdidos, proporcionando taxas de sucesso elevadas quando colocados em osso de qualidade e densidade apropriadas (PYE et al., 2009; GIRO et al., 2011). O feito biológico da cicatrização tecidual, sendo derivada da ancoragem do dispositivo a ser implantado no osso, local onde existe a necessidade do implante, necessita da ausência de osteonecrose (MARTINS et al, 2011).

Assim, a reparação óssea permite o sucesso dos implantes dentários, proporcionando estética, qualidade de vida e funcionalidade do sistema mastigatório (MARTINS et al, 2011). A técnica busca restabelecer a função estomatognática dos pacientes desdentados e seu êxito depende do implante ser osseointegrado ao tecido ósseo do receptor, sendo a integração óssea o ponto crucial

do método cirúrgico. Apesar dos coeficientes de êxito serem elevados, em torno de 90%, certas falhas são passíveis de ocorrer, o que chamados de fatores de risco. A inclusão de um implante dentário é um distúrbio na estrutura do tecido ósseo receptor, provocando uma injúria, que causa a migração de células sanguíneas que buscam reparar tal dano, sendo vital que o metal introduzido seja completamente biocompatível, um atributo fundamental para reduzir o dano causado, criando um mecanismo reparatório uniforme (MAVROGENIS et al., 2009).

Existe uma importante preocupação no que se refere aos métodos, sendo vital uma boa anamnese, bem detalhada, de modo a observar estilos de vida, doenças sistêmicas ou periodontais, tratamentos medicamentosos em curso e radioterapias em cabeça e pescoço. Todas essas informações serão capazes de prever os riscos e minimizar possíveis intercorrências nos pacientes, como a osteonecrose e a falha de osseointegração (DENTZ et al., 2018).

A dinâmica cicatricial óssea em torno dos implantes dentários depende de uma série consecutiva de acontecimentos celulares e extracelulares. Estes tomam lugar na interface entre osso e implante até o ponto em que o implante é completamente envolto com um novo osso. Tais fenômenos biológicos abrangem a ativação da osteogênese e da cicatrização óssea, sendo modulada por fatores de crescimento e fatores de diferenciação celular, dependentes do tecido sanguíneo. (SCARDUELLI, 2014).

Os mecanismos biológicos que constituem para o evento osseointegrativo dos implantes dentários permitem ao clínico optar por um dos modelos mais adequados aos seus pacientes, bem como reconhecer os distúrbios que eventualmente surgirão depois de implantados (SCARDUELLI, 2014).

Diante do exposto, a osteoporose é um fator de risco por reduzir a massa óssea e impactar na remodelação óssea. Os fármacos usados no tratamento da osteoporose afetam a capacidade de osseointegração, especialmente aqueles à base de bisfosfonatos (SCARDUELLI, 2014).

Materiais e Métodos

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura. Para o estudo foi realizada pesquisa em artigos nacionais e internacionais indexados em bases de dados como PubMed, Scielo e Google Acadêmico, utilizando como palavras-chave: osseointegração, menopausa, terapia hormonal e não hormonal, implantes, bisfosfonatos, osteoporose e climatério.

Foram selecionados 86 artigos no primeiro momento e submetidos a análises aplicados os seguintes critérios de inclusão: estudos realizados

nos anos de 1989 até 2020, que citavam os efeitos entre a relação de implantes, menopausa, bisfosfonatos e osseointegração, excluindo-se aqueles que não satisfizeram tais requisitos. A opção de uso dos artigos com mais de 20 anos se dá pela questão de trazer os pioneiros a estudarem o presente caso.

Revisão da Literatura

1. Climatério e menopausa

O climatério é o período de transição entre a fase reprodutiva para a não reprodutiva. Já a menopausa é caracterizada com o fim da menstruação, sendo confirmada após 12 meses de amenorreia (ALCÂNTARA et al., 2018; SILVA et al., 2019). São fenômenos naturais do organismo da mulher, não patológicos decorrentes do esgotamento dos folículos ovarianos (MANICA et al., 2018). Menopausa, segundo a Organização Mundial da Saúde, é a cessação permanente de menstruação que advém da perda de função folicular ovárica (OLIVEIRA et al., 2016). A Sociedade Portuguesa de Ginecologia (2016) refere-se à menopausa como sendo a última menstruação resultante da falência ovárica, diagnosticada após um ano de amenorreia. O climatério é a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo, e está associado a um conjunto de sinais e sintomas (síndrome do climatério) que ocorrem devido ao déficit de estrogênio característico desta fase. Este período da vida da mulher é marcado por mudanças físicas e hormonais, que afetam os diferentes sistemas do corpo humano, incluindo a cavidade oral (SURI & SURI, 2014).

A menopausa é a interrupção fisiológica ou iatrogênica da menstruação (amenorreia) devido à diminuição da função ovariana. As manifestações podem incluir ondas de calor, suores noturnos, distúrbios do sono e síndrome geniturinária da menopausa (BEERS, 2017; SILVA et al., 2020). O climatério é um período de transição importante na vida da mulher, sendo constituído pela pré-menopausa, menopausa e pós-menopausa. A menopausa é caracterizada pela ausência de menstruação, por 12 meses consecutivos, em decorrência da diminuição dos hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona) e, comumente, ocorre em mulheres entre 45 a 55 anos. No Brasil, 13,6% das mulheres em menopausa encontram-se nessa faixa etária (SMALL et al., 2020). Alguns fatores intrínsecos e/ou extrínsecos como o tabagismo, alterações genéticas, patologias da tireoide, entre outros, podem antecipar a menopausa (OLIVEIRA et al., 2016). Nestes casos, a probabilidade de se desenvolverem doenças cardíacas e osteoporose é de 4 a 7 vezes superior, respetivamente (DORNELES et al., 2019).

Em resposta ao deterioramento da função ovariana, alterações endocrinológicas ocorrem gradualmente e de forma não linear nas mulheres em menopausa. Em associação com a flutuação e o declínio gradual do estrogênio, os sintomas da menopausa surgem, incluindo os vasomotores, ondas de calor e sudorese, distúrbios do sono e sintomas de alteração do humor (SMAIL et al., 2020). Os achados da presente investigação corroboram a literatura ao evidenciar que os sintomas mais prevalentes nessa fase vital, expressam-se pelos fogachos, insônia, irritabilidade, depressão, problemas musculares e articulares, sudorese, cefaleia, palpitação e os relacionados à sexualidade (PITOMBEIRA et al., 2011). Etapa compreendida como transição do período reprodutivo para não reprodutivo; onde a menopausa é dita como marco na vida da mulher, representando o último fluxo menstrual, através da ausência da menstruação por um período de 12 meses consecutivos (SANTOS et al., 2016; REZENDE et al., 2019).

O climatério e a menopausa estão intrinsecamente ligados, ocorrendo em determinada fase na vida feminina, podendo trazer várias alterações, tanto psicológicas como fisiológicas (ALVES et al., 2015). Na terceira fase da vida, a mulher começa a sofrer uma perda hormonal, isso ocorre por volta dos 40 anos de idade, quando começa o período do climatério. A queda hormonal que ocorre no período do climatério apresenta em muitas mulheres diversos sintomas, como as ondas de calor, suores noturnos, insônia, depressão, irritabilidade, ressecamento vaginal, redução no desejo sexual, dores no momento do ato sexual, dentre outros (MARTINS et al., 2009).

A síndrome do climatério interfere de forma negativa na vida da mulher, e o seu diagnóstico baseia-se nos sintomas clínicos da paciente. Estes sinais e sintomas podem incluir a sintomatologia vasomotora, as alterações emocionais e o sono, a síndrome genito-urinária, alterações cutâneas, doenças neuro-cognitivas e por fim, complicações cardiovasculares e osteo-articulares (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016).

O tratamento hormonal mais utilizado na prevenção da osteoporose em mulheres menopáusicas é à base da estrogênio-terapia, por outro lado, os bisfosfonatos e o Denosumab® são a terapia não hormonal mais utilizada para o tratamento e prevenção desta doença crônica (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016). Uma vez que a terapia hormonal apresenta inúmeras complicações adversas, os bisfosfonatos foram considerados o tratamento de eleição no que se refere às doenças ósseoesqueléticas (KHANIZADEH et al., 2018). Contudo, dependendo da via de administração e a quantidade de fármaco administrada, este grupo farmacológico também apresenta efeitos adversos, sendo a osteonecrose mandibular um deles (MARAKA & KENNEL, 2015). A suplementação de cálcio e vitamina D são

considerados o tratamento promissor das doenças ósseo-esqueléticas por apresentarem baixas complicações adversas (YANG et al., 2018).

A mucosa oral contém receptores de estrogênio que, de forma direta ou por meio de um mecanismo neuronal, pode sofrer alterações a nível periodontal devido ao déficit de estrógeno. Os problemas orais incluem xerostomia ou hipossalialia, síndrome da boca ardente, aumento da incidência de cárie dentária, alterações no paladar, gengivite, periodontite e osteoporose dos maxilares (SURI & SURI, 2014).

Os tratamentos conhecidos para quaisquer sintomas associados à menopausa podem ser divididos em 2 tipos: o tratamento hormonal e o tratamento não hormonal. Este último é mais utilizado em mulheres com contraindicações ao tratamento hormonal, história prévia de cancro da mama, com risco cardiovascular e/ou tromboembólico, mulheres com meningioma e ainda por mulheres que, por opção própria, não querem iniciar uma terapia hormonal (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016). A terapia hormonal na menopausa foi desenvolvida com o intuito de repor os níveis hormonais, atuando tanto no alívio dos sintomas do climatério, como a nível ósseo (KIM et al., 2014). O objetivo é reduzir as manifestações da menopausa, diminuir o risco de doenças associadas e melhorar a qualidade de vida da mulher durante este período (MONSALVE et al., 2018). A hormona mais utilizada na terapia de reposição hormonal, essencialmente utilizada para o tratamento dos sintomas vasomotores e osteoarticulares adjacentes à menopausa, é o estrogênio (AUGUST et al., 2001).

O estrogênio é um de hormônios associado a regulação do sistema reprodutor e das características sexuais femininas (FOSTER, 2011). As mudanças no corpo da mulher é resumido ao hormônio estrógeno. Isso significa que a condição da mulher se torna limitada a seus hormônios, cuja ausência ou diminuição traduz a incapacidade e distúrbios (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016).

O estrogênio regula a libertação de fatores estimulantes dos osteoblastos e os inibidores dos osteoclastos (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016). O estrogênio tem um papel muito importante na osteoblastogénese e no apoptose dos osteoclastos (MIYAMOTO, 2015). Depois da menopausa, os níveis de estrogênio baixam e deixa de haver um equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, com consequente aumento absorção, sendo esta a principal razão da osteoporose pós-menopáusicas (RODRIGUES & BARROS, 2016).

2. Osseointegração

Na área da implantodontia, as contribuições de Branemark, e seus colaboradores, foram pioneiras na sugestão de um contato imediato entre o tecido ósseo e o implante. A união anatômica e

fisiológica do osso remodelado e a face do implante foi denominada de osseointegração (DONATH et al., 2003). A osseointegração é um processo biológico semelhante a cicatrização, que consiste na ancoragem de implantes ao tecido ósseo. Na década de 60, Per-Ingvar Branemark, descreveu o conceito de osteointegração quando observou que um pedaço de titânio incorporado no osso de um dos seus coelhos de estudos, que estava fortemente ancorado, era impossível de remover sem fraturar o osso (ALBREKTSSON & WENNERBERG, 2019). Esse processo é definido por Branemark como uma conexão direta entre a superfície do implante e o osso do indivíduo que o recebeu (FERNANDES et al., 2020). Conforme Hing (2004), o reparo ósseo apresenta uma elevada potencialidade de restabelecimento e cicatrização, sendo dependente de componentes celulares sanguíneos, suporte nutricional e estímulos adequados, além de células mesenquimais e fatores de crescimento.

O processo de osseointegração é definido para delinear a ancoragem de um implante do tipo endósseo, satisfatório no suporte das cargas fisiológicas. No que concerne ao dispositivo implantado, a osseointegração é crucial ao êxito clínico. Não obstante, para compreender detalhadamente tais mecanismos é vital entender o processo fisiológico da osteogênese ou formação óssea em situações de regeneração e de remodelação óssea (SHIBLI, 2013).

O processo de osseointegração é a união estável e funcional entre o osso e uma superfície de titânio. Este fenômeno ocorre após a inserção de uma peça de titânio intraóssea. A osseointegração inicia a contar do contato do sangue com o implante, formando-se um coágulo nos sítios livres localizados na linha de perfuração e no material. O fibrinogênio do sangue se aloja sobre o material do implante, que permite o contato das plaquetas com a superfície, a degranulação plaquetária disponibiliza fatores de crescimento e solicitam células mesenquimais. Enquanto se forma o coágulo, forma-se a rede de fibrina. Células osteogênicas distinguem a superfície do implante e diferenciam-se em osteoblastos, que secretam matriz com osteopontina e sialoproteína, que são mineralizadas. A aposição cria um osso tramado, reconhecido pela desorganização das fibras colágenas mineralizadas (SHIBLI, 2013).

A inserção do implante ocasiona um distúrbio na estrutura do tecido ósseo receptor, provocando uma perfuração óssea que promovendo uma migração de células sanguíneas, buscando a reparação do dano, sendo que o material inserido seja biocompatível, reduzindo, assim, a não rejeição deste pelo organismo. Ao longo da intervenção, a lesão estimula o reparo do tecido ósseo. As células osteoclásticas realizam a remoção das espículas ósseas geradas pelo processo da injúria provocada, fazendo, assim, uma varredura em todos os micro-organismos gerados pelo processo cirúrgico (MAVROGENIS et

al., 2009). Para que se obtenha êxito no processo osseointegrável implantar, é importante não haver um hiperaquecimento ósseo, uma vez que pode formar uma larga área necrótica, o que eleva a atividade dos osteoclastos, abalando a reabsorção e a formação do tecido ósseo, além de ser preciso também ausência completa de tecido conjuntivo na interface entre o osso e o implante (MAVROGENIS et al., 2009). Então, a ausência desses fatores é primordial para esse processo, em que são considerados como a negativa principal para o sucesso da osseointegração peri-implantar. A reparação do tecido por células osteoblastas que são as principais responsáveis pelo resultado satisfatório da osseointegração em procedimento de implantes (MENDES; DAVIES, 2016).

O processo de osseointegração pode ser subdividido em três fases distintas, mas que se sobrepõem em algum momento: 1) osteocondução 2) formação óssea e 3) remodelação óssea (DAVIES, 1998). Segundo Lee e Bance (2019), pode dividir-se o processo de osteointegração em três etapas: a resposta inicial do tecido ao implante, a osteogênese peri-implantar e a remodelação óssea peri-implantar (Figura 1). Sendo a osteointegração um processo em que se estabelece uma conexão direta entre o tecido ósseo e a superfície do implante, esta começa com a inserção do implante no local do preparo, onde irá obter estabilização primária mecânica.



Figura 1 - Processo de osteointegração. Adaptado de Zhou et al. (2020).

O processo de osteocondução foi definido como sendo o recrutamento e a migração de células osteogênicas para a superfície de um implante (DAVIES, 1998). De acordo com Von Ebner em 1875, o processo de formação e adesão óssea é feito através da linha cementante, uma linha criada através de osteoblastos antes de sua completa formação. Essa linha ocupa a interface criada entre o osso antigo e o osso neoformado, assim as células osteogênicas que formam a linha cementante inicialmente secretam proteínas não colagenosas no espaço extracelular. Essas proteínas antes de serem mineralizadas, espalham-se por irregularidades e retenções presentes na superfície sobre as quais elas foram depositadas.

As fibras colágenas ficam aderidas à essa linha cementante que forma uma interface entre o osso antigo e o osso neoformado (MENDES; DAVIES, 2016).

Funcionalmente, a ancoragem representa a resistência de um implante endo-ósseo contra remoção. A osteocondução é determinada como o recrutamento e a transmigração de células osteogênicas para o implante. Esse é um processo fisiológico de remodelação óssea, baseado nas células perivasculares que são direcionadas dos vasos sanguíneos novos à superfície óssea ausente pelos osteoclastos, diferenciando-se somente pela presença da coagulação sanguínea. Assim, a angiogênese antecede a osteogênese, já que em sua ausência, as células osteogênicas não poderiam ser conduzidas aos locais de reparação ou remodelação. Conforme as células perivasculares se direcionam à superfície implantar pela osteocondução, diferenciam-se e passam a secretar matriz sobre o implante (SHIBLI, 2013).

Tipos de células, tecidos, fatores de crescimento e citocinas estão envolvidos de forma coordenada durante as fases inflamatória, de formação e remodelação da consolidação óssea. Isso significa que a osseointegração deve ser considerada não como uma reação exclusiva a um material de implante específico, mas como a expressão do potencial regenerativo básico endógeno do osso (LINDER et al., 1989). Além disso, os fatores mecânicos e biológicos envolvidos no processo de cicatrização do osso são certamente afetados pela osteoporose senil e pós-menopausa (AUGAT et al., 2005; MARCO et al., 2005).

Cabe salientar que é preciso um período de alguns dias para que as células osteogênicas cheguem até o implante, e tal superfície é afetada por alterações moleculares por meio de proteínas adsorvidas do soro e da ação de inúmeras células sanguíneas. Não obstante, a composição superficial do implante é drasticamente distinta da aplicada antes do procedimento cirúrgico. O osso é constituído por uma matriz extracelular com minerais, colágeno e osteócitos, os osteoblastos, anteriormente a serem completamente diferenciados, secretam a matriz extracelular mineralizada sem colágeno ou a 'linha cementante' que se encontra na interface entre o osso velho ou reabsorvido e o osso novo, na contínua e natural remodelação óssea. Células osteogênicas da linha cementante passam a secretar proteínas na matriz extracelular que se espalham pelas descontinuidades superficiais e são mineralizadas. O colágeno das fibras adere-se à linha cementante formando uma interface entre o tecido velho e o novo. Condição similar se dá na superfície do implante que mostra áreas de retenção, as quais são mineralizadas, pela linha cementante altamente aderida à superfície, delimitando a adesão óssea (DAVIES, 2007).

Apesar da taxa de sucesso da reabilitação

com implantes ser cada vez maior, existem inúmeros fatores que podem pôr em causa o êxito da osteointegração, conforme indicado na Tabela 1 (LUCAS et al., 2014). Fatores sistêmicos relacionados com o paciente, como a diabetes mellitus, a osteoporose e a medicação com bisfosfonatos são um desafio para a implantologia até os dias de hoje e carecem de modificações na superfície do implante, que contribuam e acelerem o processo de osteointegração (SMEETS et al., 2016).

Substâncias que estimulam os osteoclastos	Substâncias que inibem os osteoclastos
1-25-Dehidrocolecálciferol	Estrogénios
Corticoesteróides	Calcitonina
Interleucinas 1 e 2	Bisfosfonatos
Prostaglandina E2	Cálcio
Fator ativador dos osteoclastos	Vitamina D
Substâncias/fatores que estimulam os osteoblastos	Substâncias/fatores que inibem os osteoblastos
Atividade física	Sedentarismo
Sais de flúor	1-25dehidrocolecálciferol
Esteróides anabolizantes	Corticoesteróides
Hormona do Crescimento	Bisfosfonatos
Interleucina 2	Prostaglandina E2

Tabela 1 - Fatores influenciadores do processo de osteointegração. Adaptado de Queiroz (1998).

Em procedimentos de cirurgias com dispositivos osseointegráveis é necessário exames de imagens, como radiografias ou tomografias, tanto do tipo panorâmica, como periapical. Esses exames são de extrema relevância para a identificação de distúrbios ósseos capazes de contraindicar o tratamento com implantes. Assim, faz-se necessário a avaliação óssea baseada nas radiografias e estudo clínico, a fim de observar as dimensões de altura e espessura disponibilizadas para os implantes serem inseridos. A tomografia computadorizada contribui para o planejamento da cirurgia, normalmente solicitada para sanar dúvidas em relação ao osso disponível para o emprego do implante (MARTINS et al., 2011).

O processo de osteocondução foi definido como sendo o recrutamento e a migração de células osteogênicas para a superfície de um implante. Esse fenômeno ocorre durante o processo natural de remodelação óssea, quando uma população de células perivasculares migra dos vasos sanguíneos neoformados para a superfície óssea deixada pelos osteoclastos. A diferença entre remodelação óssea e reparação peri-implantar é a presença do coágulo sanguíneo. A

medida que as células perivasculares migram para a superfície do implante durante o processo de osteocondução, elas se diferenciam para tornarem-se secretoriamente ativas e depositar a matriz óssea diretamente sobre a superfície do implante (MENDES; DAVIES, 2016).

3. Osteoporose

A osteoporose é uma doença crônica que se expressa por uma baixa densidade e elevada fragilidade óssea e também por um eminente risco de fratura (PORTER & REES, 2002). A osteoporose está associada a uma osteointegração mais lenta e a uma maior taxa de insucesso na área da implantologia. Esta doença afeta a proliferação das células mesenquimais, a síntese de proteínas, a vascularização, o número e a atividade dos osteoblastos e osteoclastos, que se tornam reduzidas e aumentadas respectivamente (LEE & BANCE, 2019).

A osteoporose pode ser primária (idiopática) ou secundária. A forma primária é classificada em tipo I e tipo II. No tipo I, também conhecida por pós-menopausa existe rápida perda óssea e ocorre na mulher recentemente menopausada. Predominantemente atinge o osso trabecular e é associada a fraturas das vértebras e do rádio distal. A tipo II, ou senil, é relacionada ao envelhecimento e aparece por deficiência crônica de cálcio, aumento da atividade do paratormônio e diminuição da formação óssea. A osteoporose secundária, por sua vez, é decorrente de processos inflamatórios, como a artrite reumatóide; alterações endócrinas; como hipertireoidismo e desordens adrenais; mieloma múltiplo; por desuso; por uso de drogas como heparina, álcool, vitamina A e corticóides (LANE et al. 1996).

Estudos apontam que cerca de 30% das mulheres em menopausa sofrem de osteoporose tipo I, também chamada osteoporose pós-menopáusia (Pérez et al., 2013). No entanto, é preconizado fazer com regularidade exame densitométrico, onde é calculado a densidade óssea da paciente (GARCIA, 2009). Os métodos conhecidos para os sintomas da síndrome do climatério baseiam-se em tratamentos hormonais e não hormonais, sendo que os principais objetivos é reduzir as manifestações clínicas, diminuir o risco de doenças associadas e melhorar a qualidade de vida da mulher (MONSALVE et al., 2018). A terapia hormonal mais utilizada na prevenção da osteoporose em mulheres menopáusicas é à base da estrogênio-terapia, por outro lado, os bisfosfonatos e o Denosumab® são a terapêutica não hormonal mais utilizada para o tratamento e prevenção dessa doença crônica (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016). Uma vez que a terapia hormonal apresenta inúmeras

complicações adversas, os bisfosfonatos foram considerados o tratamento de eleição no que se refere a doenças óssoesqueléticas (KHANIZADEH et al., 2018).

Contudo, dependendo da via de administração e a quantidade de fármaco administrada, este grupo farmacológico também apresenta efeitos adversos, sendo a osteonecrose mandibular um deles (MARAKA & KENNEL, 2015).

A osteonecrose dos maxilares irá decorrer da inatividade osteoclástica, promovida pelos bisfosfonatos que irão atuar na fisiologia celular dos osteoclastos, afetando assim a remodelação óssea. Essa inatividade irá levar a não reabsorção do osso necrosado, afetando ainda mais a nutrição e promovendo a necrose dos maxilares (FERNANDES, 2020). A incidência de áreas osteonecróticas em a cavidade oral após o tratamento com bisfosfonatos está relacionada ao tipo de droga, frequência, dose e via de administração. Por esta razão, os bisfosfonatos de alta potência, como o Zoledronato®, e a administração intravenosa dessas drogas são listados como sendo mais preditivos do desenvolvimento de osteonecrose (FUNG et al., 2015). Entre os fatores locais, condições inflamatórias e infecciosas, incluindo trauma, também são listadas como fatores predisponentes para o desenvolvimento de áreas de osso osteonecrótico (OTTO et al., 2020).

4. Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são fármacos utilizados no tratamento de várias doenças ósseas, como a osteoporose. Apresentam-se sob duas formas: com e sem nitrogênio em sua composição. Eles atuam nos processos de reabsorção e remodelação óssea, por via de uma redução da atividade dos osteoclastos, levando a uma diminuição da taxa de reabsorção do osso. Apesar de a principal função dos bisfosfonatos ser a inibição da reabsorção óssea, como efeito colateral tem a diminuição da renovação e remodelação óssea. A ação do bisfosfonato é fortalecer a matriz óssea, tornando-a mais resistente às fraturas. Porém, a formação excessiva de osso cortical faz com que a mandíbula fique com pouca nutrição via osso medular. Então, a única fonte de nutrição do osso cortical é fornecida pelo periósteo. Com pouca ou sem fonte de nutrição após um procedimento cirúrgico, o osso tende a necrosar. (MARAKA & KENNEL, 2015).

Apesar de os bisfosfonatos serem considerados a primeira linha de tratamento para a osteoporose, este grupo farmacológico está comumente associado a diversos efeitos adversos tais como: efeitos gastrointestinais, hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário, nefrotoxicidade, conjuntivite, resposta de fase aguda, dor musculoesquelética, fraturas femurais atípicas, fibrilação auricular e osteonecrose da mandíbula (MARAKA & KENNEL, 2015).

Infelizmente, nenhuma terapêutica é capaz

de reverter a osteoporose já estabelecida, na sua totalidade, sendo o principal objetivo a prevenção de futuras fraturas (CARBONE et al., 2015). Essas drogas são análogas de pirofosfato e apresentam alta afinidade por cristais de hidroxiapatita, onde aproximadamente 80% se acumulam após a ingestão (RODAN et al., 2020).

Os bisfosfonatos são recomendados para pacientes com doenças subjacentes que levam à remodelação óssea desequilibrada, como osteoporose e tumores metastáticos ósseos (RODAN et al., 2020). Uma vez que a terapia hormonal apresenta inúmeras complicações adversas, os bisfosfonatos foram considerados o tratamento de eleição no que toca a doenças ósseosqueléticas (KHANIZADEH et al., 2018). Estudos anteriores demonstraram que os efeitos inibitórios dos bisfosfonatos nos osteoblastos podem estar relacionados ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada aos bisfosfonatos (FUNG et al., 2015).

Devido ao risco de desenvolvimento de osteonecrose, a inserção de implantes osseointegrados orais em pacientes sob tratamento com bisfosfonatos permanece controversa, com diferentes desfechos descritos na literatura atual (GUAZZO et al., 2017). Em 2007, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, formulou diretrizes para pacientes em tratamento com bisfosfonatos orais, onde apela à cautela antes e após a cirurgia, por durante 3 anos após a interrupção do tratamento com bisfosfonatos. Pacientes com osteoporose tratados com bisfosfonatos devem ser informados do possível risco de perda do implante e da possibilidade de vir a sofrer de osteonecrose, devendo por isso ser elaborado um consentimento informado antes da realização da cirurgia por forma a salvaguardar o trabalho do cirurgião-dentista (DIZ et al., 2013).

Fatores como o desequilíbrio da homeostase óssea devido ao déficit de estrogênio,

a osteonecrose resultante da medicação com bisfosfonatos e o aumento da prevalência de doenças como a osteoporose ou a periodontite grave, são fatores que podem pôr em causa uma correta osteointegração dos implantes dentários (LUCAS et al., 2014). Sendo a qualidade e a quantidade do osso receptor um fator crucial para o sucesso da osseointegração, e uma vez que todos os fatores acima mencionados parecem afetar este processo, conseguimos desde já sugerir uma relação de efeito entre a menopausa e a osteointegração dos implantes (MUNAKATA et al., 2011). Apesar da menopausa não ser uma contraindicação ao tratamento com implantes dentários, o seu contributo com fatores locais e sistêmicos e respetivos tratamentos, poderão pôr em risco o processo de osteointegração e a longevidade do implante, uma vez que a menopausa afeta a qualidade e a quantidade de osso mandibular, fator primordial para o sucesso da osteointegração (MUNAKATA et al., 2011).

Os Bisfosfonatos mais comuns encontrados

na literatura são: Alendronato®, Zolendronato®, Ibandronato®, Risedronato®, Pamidronato®, Etidronato®, Clorodrato® e Neridronato® (MUNAKATA et al., 2011).

Discussão

A realização de implantes em pacientes usuárias de bisfosfonatos ainda é uma área obscura e depende de muitos fatores. Entretanto, alguns autores afirmam que um histórico de uso oral ou intravenoso de bisfosfonatos não é uma contraindicação absoluta para a colocação de implantes dentários, sendo que estudos mostram a colocação de implantes com sucesso nesta população de pacientes. Já alguns autores mostram um índice de falha preocupante com até 50% de insucessos na colocação de implantes em pacientes que fazem uso do fármaco. Alguns autores observados nesse estudo como MARAKA & KENNEL, FERNANDES, FUNG E OTTO apresentam que o índice de falha está relacionado a osteonecrose. A tabela abaixo, adaptada, relata estudos, dos quais autores indicam um índice de sucesso, sendo que esse sucesso nem sempre é de 100%, assim como alguns autores demonstram que não ocorreu sucesso em pacientes avaliados.

AUTOR/ANO	Nº DE PACIENTES	SEXO	IDADE	MEDICAÇÃO	Nº DE IMPLANTES - REGIÃO	TEMPO DE AGUARDADO	SUCESSO	INSUCESSO / OSTEONECROSE
Manfredi et al., 2011	25	Fem.	70 anos	Alendronato Clorodrato Ibandronato Neridronato	Max. e Mand.	3 meses	72,72%	AUTOR/ANO
Zahid et al., 2011	300	Fem./Mas.	56 anos	Alendronato Ibandronato	Max. e Mand.	Zero	97,10%	Fung et al., 2015
Yep et al., 2012	337	Fem.	40 anos	Alendronato Risedronato Etidronato Ibandronato	Max. e Mand.	Durante o uso da medicação	66,17%	Maraka & Kennel, 2015
Kwon et al., 2012	19	Fem./Mas.	42-81 anos	Alendronato Risedronato Zolendronato Pamidronato Ibandronato	Max. e Mand.	Zero	47,37%	Otto et al., 2020
Oliveira et al., 2014	45	Fem.	61 anos	Alendronato	Mand.	Durante o uso da medicação	100%	Fernandes, 2020
Siebert et al., 2015	24	Fem.	54 anos	Zolendronato	Max. e Mand.	Durante o uso da medicação	100%	
Famini et al., 2015	30	Fem./Mas.	50-80 anos	Fosamax Fortical Forteo	Max. e Mand.	Durante o uso da medicação	100%	
Jeffcoat, 2006	50	Fem./Mas.	39-79 anos	Alendronato Risedronato	Max. e Mand.	Durante o uso da medicação	Maior que 99%	
Mozzatti et al., 2015	235	Fem.					98,7%	

Tabela 2- Relação entre o uso de bisfosfonatos e a taxa de sucesso dos implantes osseointegrados. Adaptado de Fernandes et al. (2020).

Apesar disso, tem-se recomendações para a realização de implantes nesse grupo de pacientes. Como referido anteriormente, a terapia mais utilizada para o tratamento da osteoporose inclui o uso de bisfosfonatos e Denosumab®. Ambos os medicamentos inibem a diferenciação e a atividade dos osteoclastos, normalizando a taxa de

reabsorção e remodelação óssea (AGHALOO et al., 2019). Caso o osso circundante apresente elevadas concentrações de bisfosfonatos, a remodelação do mesmo estará comprometida e apresentará risco de necrose do osso que circunda o implante. Esta necrose advém da inatividade osteoclástica promovida pelo uso de bisfosfonatos (FERNANDES et al., 2020).

Relatórios e revisões clínicas anteriores demonstraram que esses procedimentos clínicos podem resultar em reabilitação protética bem-sucedida; no entanto, alguns pacientes experimentaram falha de implante e desenvolvimento de áreas osteonecróticas nos ossos maxilares. O distinto os resultados podem estar relacionados com a doença subjacente dos pacientes necessitando de tratamento com bisfosfonatos, embora esse fator possa estar diretamente relacionado com o tipo de bisfosfona (GUAZZO et al., 2017).

Devido ao risco de desenvolvimento de osteonecrose, a inserção de implantes osseointegrados orais em pacientes sob tratamento com bisfosfonatos permanece controversa, com diferentes desfechos descritos na literatura atual (GUAZZO et al., 2017).

As mulheres apresentaram uma prevalência de osteoporose muito maior em comparação com os homens. Sabe-se que a menopausa é um fator determinante (RODRIGUES & BARROS, 2016).

Após a menopausa, os níveis circulantes do hormônio estrogênio diminuem, o que leva a uma ativação dos ciclos de remodelação óssea, com predominância em as fases de reabsorção quanto à formação, com consequente diminuição da massa óssea (RODRIGUES & BARROS, 2016).

Conclusão:

Com este estudo, observamos que não há um consenso a respeito do uso de bisfosfonatos e o sucesso durante a osseointegração em pacientes no período de menopausa, entretanto, há a possibilidade do insucesso citado por diversos autores, já que o período da menopausa gera diversos sintomas, como o déficit de estrogênio, um dos responsáveis pela formação óssea, nesse momento em que sua produção está diminuída, acaba ocorrendo uma dificuldade da osseointegração, podendo levar a falha na instalação do implante. Vale ressaltar que o cirurgião dentista deve estar ciente dos riscos quanto ao uso do medicamento e quanto as possíveis alterações que a paciente possa ter durante o período menopausal, sendo perguntado e relatado durante a anamnese, devendo informar à paciente dos riscos que podem vir a ocorrer durante o processo pós cirúrgico.

Agradecimentos:

Agradecemos primeiramente a Deus por ter nos guiado e sustentado nesta trajetória, as nossas famílias que sempre nos incentivaram através de suas ações e investimentos, aqueles que nos apoiam do céu e que permanecem em nossos corações. Aos professores e orientadores por todo apoio e conhecimento agregado. Dedicamos esse trabalho a todos aqueles que nos apoiaram e foram nossos alicerces durante essa caminhada.

Referências:

- 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.** The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2019. 34, s35–s49. Disponível em: <https://doi.org/10.11607/jomi.19suppl.g3>. Acessado em: 27/03/2023.
- ALBREKTSSON, T., & WENNERBERG, A. **On osseointegration in relation to implant surfaces.** Clinical Implant Dentistry and Related Research, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cid.12742>. Acessado em: 12/04/2023.
- ALCÂNTARA, D. S., LEMOS, R. B. D., TEIXEIRA, A. C. S. **A vivência do climatério por mulheres atendidas em uma unidade básica de saúde no município de Gurupi (TO).** Revista Amazônia: Science & Health. v. 6 n. 1 (2018). Disponível em: <http://ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/1735>. Acesso em: 14 de abril de 2023.
- ALVES, E. R. P., COSTA, A. M., BEZERRA, S. M. M. S., NAKANO, A. M. S., CAVALCANTI, A. M. T. S., Dias, M. D. **Climatério: A intensidade dos sintomas e o desempenho sexual.** Texto Context- to Enferm, Florianópolis, 2015; Jan-Mar; 24(1):64-). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/v3Z8VV4nQX9XbqhzhqjLSJwR/?lang=en>. Acessado em 16/03/2023.
- AUGAT, P., SIMON, U., LIEDERT, A., CLAES, L. **Mechanics and mechano - biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone.** Osteoporosis International 16, S36–S43, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15372141/>. Acessado em: 22/04/2023.
- AUGUST, M., CHUNG, K., CHANG, Y., & GLOWACKI, J. **Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration.** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 59(11), 1285–1289, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/joms.2001.27515>. Acessado em: 19/04/2023.
- BEERS, M. H. **Manual Merck: diagnóstico e tratamento.** 19. ed. São Paulo: Roca, 2017. Disponível em: <http://revista.unesc.br/ojs/index.php/revistaunesc/article/view/229/80>. Acessado em: 21/03/2023.
- CARBONE, L. D., HOVEY, K. M., ANDREWS, C. A., THOMAS, F., SORENSES, M. D., CRANDALL, C. J., WATTS, N. B., BETHEL, M., & JOHNSON, K. C. **Urinary Tract Stones and Osteoporosis: Findings from the Women's Health Initiative.** Journal of Bone and Mineral Research, 2015. 30(11), 2096–2102. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2553>. Acessado em: 18/04/2023.
- DAVIES, J. E. **Mechanisms of endosseous integration.** Int J Prosthodont 1998;11(5):391–401. Understanding peri-implant endosseous healing. J Dent Educ. 2003;67(8):932–49.). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9922731/>. Acessado em 21/03/2023.
- DAVIES, J. E. **Bone bonding at natural and biomaterial surfaces.** Revista Elsevier, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961207005856?via%3Dihub>. Acessado em: 18/03/2023.
- DENTZ, D. C. V., BARCELLOS, M. S., ANZILIERO, Á. H., CORREA, J., MARCHIORI, P. M., TAKEMOTO, M. M. **Osseointegração em implantes.** Revista tecnológica, 2018. Disponível em: <https://uceff.edu.br/revista/index.php/revista/article/view/305>. Acessado em: 04/04/2023.
- DIZ, P., SCULLY, C., & SANZ, M. **Dental implants in the medically compromised patient.** Journal of Dentistry, 2013. 41(3), 195–206. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2012.12.008>. Acessado em: 18/04/2023.
- DONATH, K. **Manual de Implantodontia Clínica.** Porto Alegre-RS: Artmed, 2003. Disponível em: <https://faculdefacsete.edu.br/monografia/files/original/961a8dd6c4f61563d31693aeb64162a1.pdf>. Acessado em: 23/04/2023.
- DORNELES, A., FONTANA, J., ZIMMERMANN, C. **Padrão Hormonal Feminino na Menopausa: Parâmetros laboratoriais e consequências inestéticas.** Revista Saúde Integrada, 2019. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/287230275.pdf>. Acessado em: 22/04/2023.

EBNER, V. V. Livro: **U b e r den feineren Bau der Knochensubstanz**. Sitzunaberg .Oesterr. Akad. Wias. math- naturwias. K I . 1875. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=PRs2UBCbCbwC&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbg_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false. Acessado em: 19/03/2023.

FERNANDES, R. F., COSTA, I. M., TAVARES, V. J. G. **A Influência Da Menopausa Na Osteointegração De Implantes Dentários**. Instituto Universitario Egas Moniz, Portugal, 2020. Disponível em: https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/35421/1/Fernandes_Raquel_Ferreira.pdf . Acessado em 17/03/2023.

FOSTER, T. C. **Role of estrogen receptor alpha and beta expression and signaling on cognitive function during aging**. Hippocampus, 2011; 22:656-69. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20935>. Acessado em: 26/03/2023.

FUNG, P.L., NICOLETTI, P., SHEN, Y., PORTER, S., FEDELE, S. **Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw**. Oral Maxillofac Surg Clin N Am, 2015;27:537-546. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440202003128>). Acessado em 24/03/2023.

GARCIA, M. **Comportamiento De Implantes Osteointegrados En Mujeres Con Osteoporosis Bajo Tratamiento Bisfosfonatos**. Universidad Complutense Madrid, 2009. Disponível em: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/17899/>. Acessado em: 20/04/2023.

GIRO, G., MARIN, C., GRANATO, R., SUZUKI, M., JANAL, M. N., COELHO, P. G. **Efeito da técnica de perfuração na integração precoce de implantes endósteos de forma de raiz de planalto: Um estudo experimental em cães**. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2011. Disponível em: [https://www.joms.org/article/S0278-2391\(11\)00106-6/fulltext](https://www.joms.org/article/S0278-2391(11)00106-6/fulltext). Acessado em: 04/04/2023.

GUAZZO, R., SBRICOLI, L., RICCI, S., BRESSAN, E., PIATTELLI, A., LACULLI, F. **Medication- related osteonecrosis of the jaw and dental implants failure: a systematic review**. J Oral Implantol, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440202003128>. Acessado em 14/03/2023.

HING, K. A. **Bone repair in the twenty-first century: biology, chemistry or engineering?** Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, v. 362, n. 1825, p. 2821-2850, 2004. Disponível em: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsta.2004.1466>. Acessado em 17/03/2023.

KHANIZADEH, F., RAHMANI, A., ASADOLLAHI, K., & AHMADI, M. R. H. **Combination therapy of curcumin and alendronate modulates bone turnover markers and enhances bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis**. Archives of Endocrinology and Metabolism, 2018. 62(4), 438–445. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aem/a/sgYKzgFPXWVSfcJbLkRdYcD/?lang=en>. Acessado em: 22/04/2023.

KIM, H. J., OH, Y. K., LEE, J. S., LEE, D.-Y., CHOI, D., & YOON, B.-K. **Effect of Transdermal Estrogen Therapy on Bone Mineral Density in Postmenopausal Korean Women**. Journal of Menopausal Medicine, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.6118/jmm.2014.20.3.111>. Acessado em 22/03/2023.

LANE, J. M., RILEY, E. H. & WIRGANOWICZ, P. Z. **Osteoporosis: diagnosis and treatment**. J. Bone Joint Surg, 1996. Disponível em: <file:///C:/Users/LIVRE/Desktop/CLASSIFICA%C3%87%C3%83O%20DAS%20OSTEOPOROSSES.pdf>. Acessado: 15/05/2023.

LEE, J. W. Y., & BANCE, M. L. **Physiology of Osseointegration**. Otolaryngologic Clinics of North America, 52(2), 231–242. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.11.004>. Acessado em: 22/04/2023.

LINDER, L., OBRANT, K., BOIVIN, G. **Osseointegração de implantes metálicos**. Acfa Ortop, 1989. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.3109/17453678909149240?needAccess=true&role=button>. Acessado em 15/03/2023.

LUCAS, R. R. S., GONÇALVES, R., PINHEIRO, M. P. F., PINHEIRO, A. R., & ALTO, R. V. M. **Fatores que afetam a osseointegração dos implantes – uma revisão**. International Journal of Science Dentistry, 1(39), 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.22409/ijosd.v1i39.203>. Acessado em: 02/04/2023.

MANICA, J., BELLAVER, E. H., ZANCANARO, V. **Efeitos das terapias na menopausa: uma revisão narrativa da literatura.** J Health Biol Sci.: São Paulo, 2018 Jan-Mar; 7(1):82-88. J. Health Biol Sci. 2019; 7(1): 82-88). Acesso em: 14 de abril de 2023.

MARAKA, S., & KENNEL, K. A. **Bisphosphonates for the prevention and treatment of Osteoporosis.** BMJ (Online), 351, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.h3783>. Acessado em: 21/03/2023.

MARCO, F., MILENA, F., GIANLUCA, G., VITORIA, O. **Osteogênese peri-implantar na saúde e osteoporose.** Revista Elsevier, 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968432805001137?via%3Dihub>. Acessado em: 22/04/2023.

MARTIN, E. **Medical metaphors of women's bodies: menstruation and menopause.** In K. Conboy, N. Medina & S. Stanbury (Orgs.), Writing on the body: female embodiment and feminist theory (pp. 1541). Columbia University Press, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-3703003229745>. Acessado em: 23/04/2023.

MARTINS, M. A. D., NAHAS, E. A. P., NAHAS, N.T. J., UEMURA, G., BUTTROS, D. A. B., TRAIMAN, P. **Qualidade de vida em mulheres na pós-menopausa, usuárias e não usuárias de terapia hormonal.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2009; 31(4): 196-202.). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/rd45TXf5S5YcRk38wPbhRsd/?lang=pt>. Acessado em 13/03/2023.

MARTINS, V., BONILHA, T., FÁLCON, A. R. M., CAROLINE, A., VERRI, G., VERRI, F. **Osseointegração: Análise de fatores clínicos de sucesso e insucesso.** Semantic scholar, 2011. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/OSSEOINTEGRA%C3%87%C3%83O%3A-AN%C3%81LISE-DE-FATORES-CL%C3%8DNICOS-DE-E-Martins-Bonilha/d0e7083cdad16f2b7296252c7ca0cc0811435fce>. Acessado em: 04/04/2023.

MAVROGENIS, A. F., DIMITRIOU, R., PARVIZI, J., & BABIS, G. C. **Biology of implant osseointegration.** University of Connecticut Health Center, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.05.013>. Acessado em: 19/04/2023.

MENDES, V. C., DAVIES, J. E. **Uma nova perspectiva sobre a biologia da osseointegração.** Revista da associação paulista de cirurgiões dentistas, v. 70, n. 2, p. 166-171, 2016. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-52762016000200011. Acessado em 13/03/2023.

MIYAMOTO, T. **Mechanism underlying post-menopausal osteoporosis: HIF1 α is required for osteoclast activation by estrogen deficiency.** Keio Journal of Medicine, 64(3), 44–47, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2302/kjm.2015-0003-RE>. Acessado em 19/03/2023.

MONSALVE, C., REYES, V., PARRA, J., & CHEA, R. **Manejo terapéutico de la sintomatología climatérica.** Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, 2018. 64(1), 43–50. Disponível em: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2057>. Acessado em 12/03/2023.

MUNAKATA, M., TACHIKAWA, N., HONDA, E., SHIOTA, M., & KASUGAI, S. **Influence of menopause on mandibular bone quantity and quality in Japanese women receiving dental implants.** Archives of Osteoporosis, 2011. 6(1–2), 51–57. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11657-011-0058-8>. Acessado em: 19/03/2023.

OLIVEIRA, J., PERUCH, M. H., GONÇALVES, S., HAAS, P. **Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição.** Revista Brasileira de Análises Clínicas, 2016. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/padrao-hormonal-feminino-menopausa-e-terapia-de-reposicao-48n-3/#~:text=A%20menopausa%20%C3%A9%20definida%20pela,%C3%A0%20retirada%20cir%C3%BArgica%20dos%20ov%C3%A1rios>. Acessado em: 12/03/2023.

OTTO, S., PAUTKE, C., OPELZ, C., WESTPHAL, I., DROSSE, I., SCHWAGER, J. **Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism.** Oral Maxillofac Surg 2010;68:2837-2845, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440202003128>. Acessado em 30/03/2023.

PAIVA, L. L., FRASSON, A. L. **Reflexões sobre menopausa, incontinência urinária, sexualidade e envelhecimento.** Estud. Interdiscipl. Envelhec, 2014; Portal Regional da BVS. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-868894>. Acesso em: 23/04/2023.

PORTER, C., & REES, M. **Menopause, climacteric and premature ovarian failure.** Current Obstetrics and Gynaecology, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1054/cuog.2001.0262>. Acessado em: 13/04/2023.

PYE, A. D., LOCKHART, D. E. A., DAWSON, M. P., MURRAY, C. A., & SMITH, A. J. **A review of dental implants and infection.** Journal of Hospital Infection, 72(2), 104– 110, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.02.010>. Acessado em: 04/04/2023.

REZENDE, F. C. B., LISBOA, H. K. S., ALMEIDA, L. A. V., LIMA, E. R. **A sexualidade da mulher no climatério.** Revista da Universidade Vale do Rio Verde 2019. Disponível em: <http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/4637>. Acessado em: 21/04/2023.

RODAN, G.A., MARTIN, T.J. **Therapeutic approaches to bone diseases.** Brazilian Dental Journal, 2020. 31(3): 304-309 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440202003128>. Acessado em 19/03/2023.

RODRIGUES, I. G., & BARROS, M. B. D. A. **Osteoporose autorreferida em população idosa: Pesquisa de base populacional no município de campinas, São Paulo.** Revista Brasileira de Epidemiologia, 19(2), 294–306, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/JDJVYhV644M8Tn9Cfmdm4gM/?lang=pt>. Acessado em 23/04/2023.

SANTOS, J.L., LEÃO, A. P. F., GARDENGHI, G. **Disfunções sexuais no climatério.** Portal Regional da BVS, 2016. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-833902>. Acessado em: 20/04/2023.

SCARDUELLI, C. R. **Utilização sistêmica de estrôncio não radioativo como potencializador da osseointegração de implantes.** 2014. 76 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho. Araraquara, 2014. Disponível em: <https://acervodigital.unesp.br/handle/11449/110825>. Acessado em: 07/04/2023.

SHIBLI, 2013. **Bases biológicas da osseointegração de implantes bucais.** Disponível em: <https://faculdefacsete.edu.br/monografia/files/original/961a8dd6c4f61563d31693aeb64162a1.pdf> . Acessado em 30/03/2023.

SILVA, L. D. C. et al. **Desvelando os sentidos e significados do climatério em mulheres coronarianas.** Cienc Cuid Saude 2017 Abr-Jun; 16(2). Disponível em: <http://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/31719>. Acesso em: 14 de abril de 2023.

SMEETS, R., STADLINGER, B., SCHWARS, F., BECK-BROICHSITTER, B., JUNG, O., PRECHT, C., KLOSS, F., GROBE, A., HEILAND, M., & EBKER, T. **Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration.** BioMed Research International, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/6285620>. Acessado em: 04/04/2023.

Sociedade Portuguesa de Ginecologia. **Consenso nacional sobre menopausa.** Coimbra: SPG; 2016. Disponível em: <http://www.spginecologia.pt/consensos/consenso-nacional-sobre-menopausa-2016.html>. Acessado em: 14/03/2023.

SURI, V., & SURI, V. (2014). **Menopause and oral health.** Journal of Mid-Life Health, 5(3), 115. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0976-7800.14118>. Acessado em: 13/03/2023

YANG, H. Y., HUANG, J. H., CHIU, H. W., LIN, Y. K., HSU, C. Y., & CHEN, Y. J. **Vitamin D and bisphosphonates therapies for osteoporosis are associated with different risks of atrial fibrillation in women: A nationwide population-based analysis.** Medicine (United States), 97(43), 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012947>. Acessado em: 19/04/2023.