

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



**Efeito da Aplicação Local de Bifosfonatos na
Osteointegração de Implantes: Revisão Narrativa**

Inês Pascoal Pita

Orientadores:

Professor Doutor André Tsou Chen

Professor Doutor João Manuel Mendes Caramês

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2021

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



**Efeito da Aplicação Local de Bifosfonatos na
Osteointegração de Implantes: Revisão Narrativa**

Inês Pascoal Pita

Orientadores:

Professor Doutor André Tsou Chen

Professor Doutor João Manuel Mendes Caramês

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2021

*À minha mãe, o meu maior apoio e exemplo e,
Ao meu pai, que levo para sempre no coração...*

Agradecimentos

A concretização de um sonho, o curso de Medicina Dentária, só foi possível graças a um conjunto de pessoas incríveis a quem gostaria de agradecer.

Primeiramente e acima de tudo, ao meu orientador Professor André Tsou Chen, pela disponibilidade e paciência incansáveis e por todo o rigor científico. Foi uma honra realizar a minha dissertação de mestrado com um professor tão dedicado.

Ao Professor João Manuel Mendes Caramês, por aceitar o meu convite como coorientador.

Durante estes 5 anos tive a oportunidade de conhecer, trabalhar e aprender com um conjunto de pessoas incríveis, que me levam todos os dias a ser a minha melhor versão. Um grande obrigada a todos os professores, assistentes e coordenadores por este Mestrado Integrado, apesar de todos os imprevistos e limitações dos dois últimos anos.

Aos meus amigos, por todas as horas que passamos juntos, pelo apoio, ajuda e motivação.

Às minhas amigas, por toda a força e constante entreaajuda, por todos os momentos que vivemos juntas e pelo companheirismo incrível nestes 5 anos. Estes anos não seriam os mesmos sem vos ter ao meu lado.

Ao Manuel, por todo o carinho, motivação e atenção desmedidas e por acreditar sempre nas minhas capacidades. Obrigada por tornares estes anos mais especiais.

À minha família, por serem os meus pilares, por toda a ajuda e por fazerem de mim a pessoa que sou hoje. Não tenho palavras suficientes para agradecer à minha mãe, Maria dos Prazeres, pela pessoa incrível que é, pela dedicação e amor incondicionais, por nunca me deixar desistir dos meus sonhos e por todos os sacrifícios durante os últimos cinco anos. Obrigada por ser a minha melhor amiga e o meu maior exemplo.

E finalmente, aos meus avós, à minha tia Ana, à Raquel e Rafaela, por todo o amor e afeto, pela ajuda extraordinária e por me permitirem também realizar este sonho.

Resumo

Introdução: A questão de como melhorar a cicatrização óssea e prevenir a destruição óssea, na cirurgia de colocação de implantes tem sido abordada. Existe um interesse crescente no uso de bifosfonatos como biomoduladores ósseos em implantes dentários, devido à capacidade destes medicamentos em inibir a atividade osteoclástica.

Objetivo: Esta revisão narrativa tem como objetivo responder à seguinte questão PICO “Qual é o efeito da aplicação local da molécula de bifosfonato em redor da superfície de implantes, através de colocação direta no leito implantar ou de técnicas de revestimento da superfície do implante, no fenómeno de osteointegração?”.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma pesquisa sistemática sem restrições temporais, baseada nas guidelines PRISMA, até março de 2021 nas bases de dados PubMed/Medline, Scopus e ScienceDirect com combinações das palavras-chave: “Topical”, “Local”, “Bisphosphonates”, “Dentistry” e “Osseointegration”. Cartas aos editores, revisões históricas, comentários, estudos in vitro, séries ou relatos de casos e estudos onde os bifosfonatos fossem utilizados sistemicamente ou nos quais os participantes apresentassem alguma patologia foram excluídos.

Resultados: Dos 15 artigos incluídos, 13 demonstram que a aplicação local de bifosfonatos, quer por colocação direta no leito implantar, quer por revestimento da superfície dos implantes, parece promover a osteointegração de implantes de titânio. Um estudo não aponta diferenças significativas na osteointegração entre os implantes teste e controlo, e um autor refere que a aplicação local afeta negativamente a osteointegração. Maioritariamente, pode observar-se uma maior estabilidade, maior percentagem de contacto osso-implante, menor nível de perda óssea periimplantar e uma maior taxa de sobrevivência dos implantes.

Conclusão: A aplicação local de bifosfonatos parece promover a osteointegração dos implantes dentários. No entanto, são necessários mais ensaios clínicos aleatorizados com um nível superior de padronização metodológica e controlo da viés, para que o nível de evidência seja melhor.

Palavras-chave: Bifosfonatos; Administração local; Implante; Osteointegração

Abstract

Introduction: The question of how to improve bone healing and prevent bone destruction in implant placement surgery has been addressed. The interest in using bisphosphonates as bone biomodulators in dental implants has been growing due to the ability of these drugs to inhibit osteoclastic activity.

Aim: This narrative review aims to answer the following PICO question "What is the effect of local application of the bisphosphonate molecule around the implant surface, through direct placement on the implant bed or implant surface coating techniques, on the osseointegration?".

Materials and Methods: A systematic search without time restrictions, based on the PRISMA guidelines, was performed until March 2021 in PubMed/Medline, Scopus and ScienceDirect databases with combinations of the keywords: "Topical", "Local", "Bisphosphonates", "Dentistry" and "Osseointegration". Letters to the editors, historical reviews, commentaries, in vitro studies, case series or reports, and studies where bisphosphonates were used systemically or in which participants presented some pathologies were excluded.

Results: From the 15 included articles, 13 show that the local application of bisphosphonates, either by direct placement in the implant bed or by coating the implant surface, appears to promote osseointegration of titanium implants. One study finds no significant differences in osseointegration between test and control implants, and one author states that local application negatively affects osseointegration. In general, a higher stability and percentage of bone-to-implant contact, a lower level of peri-implant bone loss and a higher implant survival rate can be observed.

Conclusion: Local application of bisphosphonates appears to promote osseointegration of dental implants. However, more randomized clinical trials with a higher level of methodological standardization and bias control are needed for a better level of evidence.

Keywords: Bisphosphonates; Local administration; Implant; Osseointegration

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	viii
Índice de tabelas e figuras	xi
Lista de abreviaturas	xiii
1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	7
2.1 Questão focada.....	7
2.2 Critérios de elegibilidade	7
2.3 Protocolo de pesquisa bibliográfica.....	8
2.4 Avaliação qualitativa	9
3. Resultados	11
3.1 Seleção dos estudos	11
3.2 Características gerais dos estudos incluídos	11
3.3 Aplicação tópica de bifosfonatos	11
3.4 Características dos implantes utilizados nos estudos incluídos	16
3.5 Avaliação da osteointegração	17
3.6 Principais <i>outcomes</i>	18
3.6.1 Taxa de sobrevivência dos implantes	18
3.6.2 Quociente de estabilidade implantar (ISQ).....	18
3.6.3 Contacto osso-implante (BIC)	19
3.6.4 Perda óssea marginal	19
3.7 Análise qualitativa dos estudos incluídos	19
4. Discussão	21
5. Conclusão	29
6. Bibliografia	31
Anexos	37
Anexo A.....	38
Anexo B.....	39

Índice de tabelas e figuras

Tabela 1- Estudos sobre aplicação local de bifosfonatos.	12
Tabela 2- Características dos implantes utilizados nos RCT's e estudos experimentais em animais.	18
Tabela 3- Análise qualitativa CASP dos artigos revisão sistemática.	20
Tabela 4- Análise qualitativa CASP dos artigos RCT.	20
Tabela 5- Análise qualitativa CASP dos artigos estudo experimental (animais).	20
Tabela 1 (Anexos)- Artigos excluídos da revisão narrativa e respectivos critérios de exclusão.	38
Tabela 2 (Anexos)- Bifosfonatos estudados nos artigos incluídos na revisão narrativa.	39
Figura 1- Estrutura química dos bifosfonatos	2
Figura 2- Mecanismo de ação dos bifosfonatos de primeira geração (sem azoto) e de segunda e terceira geração (com azoto).	3
Figura 3- Tratamento de superfície dos implantes de Ti.	5
Figura 4- Fluxograma de seleção dos artigos para a revisão narrativa, de acordo com as guidelines PRISMA.	9

Lista de Abreviaturas

PPi	Pirofosfato inorgânico
HA	Hidroxiapatite
BPs	Bifosfonatos
ATP	Trifosfato de adenosina
TCP	Fosfato tricálcico
BIC	Contacto osso-implante
ISQ	Quociente de estabilidade implantar
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
RCT	Ensaio clínico aleatorizado
NBF	Nova formação óssea
NA	Não aplicável
NR	Não referido
IBA	Ibandronato
PAM	Pamidronato
ZOL	Ácido zoledrónico
MD	Desvio médio
IC	Intervalo de confiança
DP	Desvio padrão
TMP	Titânio maquinada polida
Ti	Titânio
TiO₂	Dióxido de titânio
BRONJ	Osteonecrose dos maxilares relacionada com bifosfonatos

1. Introdução

O estudo dos bifosfonatos, e a sua aplicação na área da medicina, têm vindo a desenvolver-se desde os anos 60. Embora a primeira utilização pretendida dos bifosfonatos fosse como um antiprecipitante físico-químico do cálcio da hidroxiapatite, rapidamente se descobriu que, estes ao entrar nas células ⁽¹⁾, especialmente nos osteoclastos que absorvem as concentrações mais elevadas presentes no osso, atuam como potentes agentes farmacológicos para a inibição da reabsorção osteoclástica do osso.^(1, 2) Assim começaram décadas de descoberta nas quais os bifosfonatos, se tornaram importantes agentes terapêuticos e sistêmicos na gestão de doenças e/ou alterações do metabolismo do cálcio. ⁽¹⁾ Atualmente, as indicações aprovadas incluem o tratamento por via oral ou sistémica de doenças osteodegenerativas como a osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia e doenças oncológicas associadas a metástases no osso, como o mieloma múltiplo.⁽³⁻⁹⁾

Estruturalmente, os bifosfonatos são derivados quimicamente estáveis do pirofosfato inorgânico (PPi) ⁽⁷⁾, um composto natural em que 2 grupos de fosfatos se encontram ligados por esterificação.⁽¹⁰⁾ O PPi tem a capacidade de inibir a calcificação através da ligação a cristais de hidroxiapatite (HA), levando à hipótese de que a regulação dos níveis de PPi pode ser o mecanismo pelo qual a mineralização óssea é regulada.⁽¹¹⁾

A farmacologia clínica dos bifosfonatos é caracterizada por uma deposição altamente seletiva no osso, devido a uma elevada afinidade entre a estrutura molecular dos bifosfonatos e os cristais de HA, tal como os seus análogos naturais (PPi).^(10, 12) Assim, a retenção esquelética de bifosfonatos depende da disponibilidade dos locais de ligação da HA, e estes, são preferencialmente incorporados em locais de *turn over* ósseo ativo.^(4, 10) Uma vez depositadas no osso, quantidades muito pequenas de bifosfonatos são libertadas na circulação durante o *turn over* ósseo, sendo a semivida destes fármacos no osso de anos (em média 11 anos) ⁽¹²⁾ Por sua vez, bifosfonatos não retidos no esqueleto são rapidamente removidos da circulação por excreção renal.⁽¹⁰⁾ O seu mecanismo de ação inclui alterações no ciclo celular osteoclástico, bem como a indução da sua apoptose, embora, efeitos anti-invasivos, anti-angiogénicos e anti-migração também tenham sido descritos.⁽¹²⁾ O efeito dos bifosfonatos na formação óssea, também tem sido descrito, não sendo, porém, tão claro como o seu efeito na reabsorção óssea. ^(2, 13)

Diferentes bifosfonatos partilham várias características como grupo, no entanto, estes diferem nas suas propriedades químicas, bioquímicas e farmacológicas, o que pode explicar

as diferenças de potência biológica, velocidade de ação e duração do efeito de cada bifosfonato utilizado.⁽¹³⁾

Apesar de serem bastante semelhantes aos PPI, os bifosfonatos acabam por diferir, ligeiramente, na medida em que contêm um carbono central não hidrolisável e dois grupos fosfato ligados a este carbono. Para além disto, possuem ainda dois grupos específicos ligados ao carbono central, os grupos R₁ e R₂, os quais são responsáveis pelas propriedades principais dos diferentes bifosfonatos.⁽¹⁰⁾ A figura 1 resume as características da estrutura química dos bifosfonatos.

Os grupos fosfato das cadeias laterais são responsáveis pela afinidade dos bifosfonatos para os cristais de HA presentes no osso, já o grupo hidroxilo R₁ aumentam a capacidade de ligação ao cálcio. Em conjunto, os grupos fosfato e R₁ conferem a especificidade da molécula para o tecido ósseo, permitindo uma ligação rápida e eficaz. Já o grupo R₂, o qual também está ligado ao carbono central, determina a atividade biológica da molécula nos osteoclastos, ou seja, define a capacidade e potência para inibir a reabsorção do bifosfonato. Baseado na constituição do grupo R₂ existem 2 tipos de bifosfonatos, os que não têm azoto (primeira geração) e os que têm azoto (segunda e terceira geração).^(10, 14)

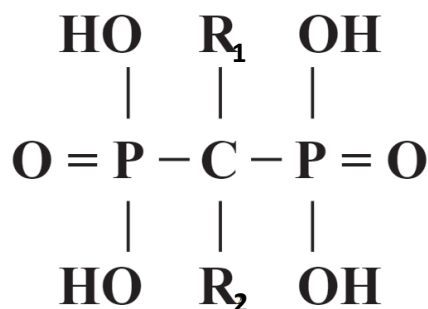


Figura 1- Estrutura química dos bifosfonatos: O átomo de carbono central é rodeado por dois grupos fosfato. Esta estrutura central é essencial para a biodisponibilidade dos BPs na estrutura óssea. A adição de um grupo hidroxilo ao R₁ aumenta a ligação à hidroxiapatite. A adição de grupos funcionais a R₂ aumenta a potência do composto. (Adaptado de Mariotti, 2008)

Os bifosfonatos que possuem azoto, tais como o alendronato e risedronato, ibandronato (IBA), pamidronato (PAM), e ácido zoledrónico (ZOL)⁽⁹⁾, ligam-se à HA em superfícies ósseas e são depois submetidos a reabsorção mediada por osteoclastos. Os bifosfonatos absorvidos pelos osteoclastos, durante a reabsorção óssea, inibem a enzima farnesil pirofosfato sintase, uma enzima-chave na via do mevalonato.⁽⁹⁾ Os metabolitos produzidos nesta via são proteínas reguladoras importantes para a membrana celular necessária para a

função osteoclástica. ^(2, 3) Por sua vez, os bifosfonatos mais antigos, os quais não possuem uma cadeia lateral contendo azoto, tais como etidronato e o clodronato, são incorporados no trifosfato de adenosina (ATP) levando à sua resistência à hidrólise. A acumulação deste metabolito não hidrolisável contendo adenina, acaba por, eventualmente, conduzir à morte celular dos osteoclastos. ^(2, 15) A figura 3 esquematiza o mecanismo de ação dos bifosfonatos. Para além da sua atividade anti-reabsortiva, a evidência mostra que os bifosfonatos nitrogenados têm propriedades antiangiogénicas. Contudo, os mecanismos exatos pelos quais estes inibem a angiogénese ainda não são totalmente conhecidos. ⁽¹⁶⁾

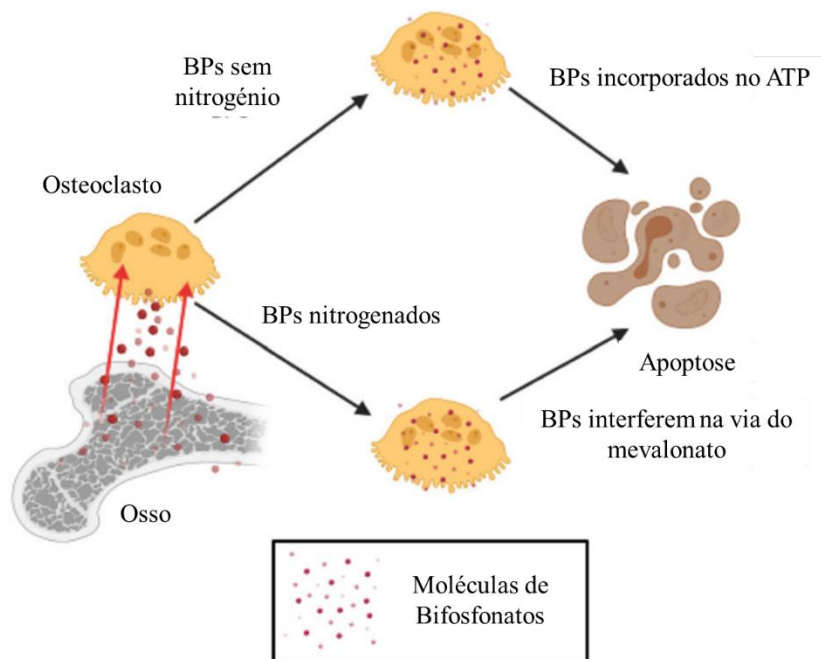


Figura 2- Mecanismo de ação dos bifosfonatos de primeira geração (sem azoto) e de segunda e terceira geração (com azoto). Com o mecanismo dependendo do tipo de bifosfonato, os osteoclastos são induzidos a sofrer apoptose, inibindo assim a remodelação óssea. (Adaptado de Fazmin *et al.*, 2020)

Apesar dos benefícios da terapia com bifosfonatos a nível ósseo, a sua utilização prolongada parece, no entanto, ter efeitos secundários indesejáveis, entre os quais a necrose óssea na zona da mandíbula ou maxila. ^(1, 2, 5, 13, 17) Esta associação tem ofuscado quaisquer potenciais benefícios da utilização da molécula de bifosfonatos nas diferentes áreas da medicina dentária.

Nas últimas décadas, é notório um crescimento considerável na procura da substituição de dentes perdidos por terapia com colocação de implantes dentários e próteses implanto-suportadas.

A colocação de implantes dentários é um procedimento traumático envolvendo a preparação do leito implantar ósseo, com posterior "cicatrização" através de um fenómeno de osteointegração. A osteointegração caracteriza-se pela formação de uma união estável e funcional entre o osso e o implante, através da remodelação do *woven bone* em osso maturo em estreita aposição à superfície do implante. ⁽²⁾

A qualidade e quantidade óssea dos pacientes é frequentemente afetada por doenças sistémicas e outras condições, que podem conduzir a potenciais de regeneração óssea mais baixos, associados a taxas mais baixas de sucesso na terapia com implantes dentários. ⁽¹⁷⁾ Por outro lado, o desejo de alcançar uma osteointegração mais rápida é comum tanto para os profissionais de saúde como para os pacientes. ^(5, 17)

A investigação clínica tem abordado a questão de como melhorar a cicatrização e prevenir a destruição óssea, na cirurgia de colocação de implantes. O titânio tem sido a escolha principal para material de implantes dentários. Embora tenha alta resistência mecânica, grande biocompatibilidade, baixo potencial de toxicidade e alta resistência à corrosão, o titânio no seu estado puro é altamente reativo. ⁽¹⁸⁾ No entanto, quando interage com o oxigénio forma-se uma camada superficial de óxido de titânio (TiO₂), estabilizando a superfície e permitindo a osteointegração. ⁽¹⁹⁾ Nas últimas décadas, têm sido desenvolvidos diversos tipos de superfícies de implantes com diferentes características, visando melhorar a osteointegração. ^(1, 2, 17, 20) Uma vez que, a osteointegração estável é um requisito para o sucesso a longo prazo do implante e da prótese implanto-suportada. ^(5, 20) Este sucesso depende das características químicas, físicas, mecânicas e topográficas da superfície. ⁽¹⁸⁾ As superfícies rugosas melhoram a resistência ao cisalhamento do metal e diminuem a falha do implante. Além de proporcionar uma melhor estabilidade mecânica entre o tecido ósseo e a superfície do implante, a rugosidade permite também reter o coágulo sanguíneo e estimula o processo de cicatrização óssea, num processo denominado osteogénese de contacto. ⁽¹⁸⁾ A rugosidade da superfície pode ser dividida em três níveis, dependendo da escala (macro, micro e nanométricas). A escala macrométrica, com mais de 10µm, é definida para características topográficas, como a geometria dos implantes. A escala micrométrica, entre 1-10µm, maximiza a interligação entre o osso mineralizado e a superfície do implante. Por sua vez, a escala nanométrica desempenha um papel importante na adsorção de proteínas, na adesão de células osteoblásticas e, portanto, na taxa de osteointegração. ⁽²¹⁾ Os tratamentos de superfície visam aumentar o contacto entre o osso e o implante e podem ser tanto químicos, mecânicos, físicos ou combinações dos mesmos. ⁽²²⁾ As superfícies rugosas de implantes de titânio podem ser obtidas por adição,

subtração ou técnicas mistas.⁽²³⁾ A figura 3 esquematiza o processo de manufatura das superfícies.

Físico (Subtrativo)	Químico (Aditivo)	Biológico Biomimético	Combinações
<ul style="list-style-type: none"> • Superfícies: - Maquinadas - Jateadas com areia - Ataque por laser - Compactação de nanopartículas - Metal trabecular tântalo 	<ul style="list-style-type: none"> • Superfícies: - Ataque ácido - Reação química com elementos de superfície - Anodização - Peroxidação - Modificadas com fluoreto - Tratamento com vácuo - Revestimento com plasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Superfícies: - Revestimento bioativo/HA - Adesão peptídica - Adesão enzimática - Adesão de Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Superfícies: - Jateadas com areia e ataque ácido - Jateadas com areia, ataque ácido e quimicamente modificadas

Figura 3- Tratamento de superfície dos implantes de Ti. Por métodos químicos, mecânicos, físicos ou combinações dos mesmos e técnicas de adição, subtração ou mistas. (Adaptado de Ting *et al.*, 2017)

Recentemente, os revestimentos de superfície de implantes estudados incluem os bifosfonatos.^(1, 2) Apesar dos graves efeitos secundários causados pelo uso sistêmico destes medicamentos, a sua utilização através de mecanismos de aplicação local tem demonstrado resultados interessantes.⁽¹⁷⁾ A aplicação local destes fármacos tem o potencial de obter, localmente, concentrações elevadas, evitando, ao mesmo tempo, a toxicidade sistêmica.⁽²⁴⁾ O interesse no uso de bifosfonatos como biomoduladores ósseos em implantes dentários ocorre devido à capacidade destes medicamentos em inibir a atividade osteoclástica, tendo uma influência positiva na formação e remodelação óssea e, conseqüentemente, melhorando a osteointegração dos implantes de titânio. Evitando, no entanto, efeitos secundários sistêmicos indesejáveis.⁽¹⁷⁾

Por existir um interesse crescente em mediadores biológicos como os bifosfonatos, utilizados topicamente para a prevenção da reabsorção óssea e melhoria da osteointegração em implantes dentários, esta revisão narrativa tem como objetivo responder à seguinte questão, “Qual é o efeito da aplicação local da molécula de bifosfonatos em redor da superfície de implantes na osteointegração?”.

2. Materiais e Métodos

2.1 Questão focada

Com base nas *guidelines PRISMA* foi construída uma questão específica de acordo com o princípio PICOS (participantes, intervenção, comparação, *outcomes* e *design* do estudo). A questão abordada foi a seguinte, “Qual é o efeito da aplicação local da molécula de bifosfonato em redor da superfície de implantes, através de colocação direta no leito implantar ou de técnicas de revestimento da superfície do implante, no fenómeno de osteointegração?”.

2.1.1 Participantes - Participantes saudáveis sujeitos a reabilitação com implantes dentários.

2.1.2 Intervenção - Colocação de implantes endósseos em combinação com aplicação local de bifosfonatos na interface osso-implante, através de colocação direta no leito implantar ou de técnicas de revestimento da superfície do implante.

2.1.3 Comparação - Implantes colocados segundo o protocolo convencional, sem aplicação local de bifosfonatos ou qualquer tipo de medicamento.

2.1.4 *Outcomes* -

1. Clínicos: Avaliar as alterações dimensionais que ocorrem em redor do implante (lineares (horizontais, mesiais e distais) e volumétricas) incluindo tecidos moles e osso em redor do implante, sobrevivência dos implantes e taxa de sucesso.

2. Radiográficos e/ou histológicos: Avaliação do contacto osso-implante (BIC), avaliação das alterações ósseas periimplantares (perda óssea marginal) e/ou fixação biomecânica através do quociente de estabilidade implantar (ISQ).

2.1.5 Design do estudo - Revisão Narrativa

2.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão utilizados foram:

- (1) Estudos originais;
- (2) Revisões sistemáticas;
- (3) Ensaios clínicos aleatorizados;
- (4) Estudos prospetivos e retrospectivos;
- (5) Estudos de coorte;

- (6) Estudos experimentais (modelos animais);
- (7) Estudos com um grupo de controlo;
- (8) Intervenção: efeito da aplicação local (tópica ou revestimento) dos bifosfonatos sobre a osteointegração de implantes;
- (9) Artigos em português, inglês ou espanhol.

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- (1) Cartas aos editores;
- (2) Revisões históricas;
- (3) Comentários;
- (4) Estudos in vitro;
- (5) Séries de casos;
- (6) Relatos de casos;
- (7) Estudos onde os bifosfonatos tenham sido utilizados sistemicamente;
- (8) Estudos nos quais, os participantes apresentassem alguma alteração patológica, induzida ou não.

Os artigos disponíveis em formato eletrónico e com acesso ao texto completo foram considerados elegíveis para inclusão.

2.3 Protocolo de pesquisa bibliográfica

Foi realizada uma pesquisa eletrónica sem restrições de tempo ou de linguagem até março de 2021 nas bases de dados Pubmed/Medline, Scopus e ScienceDirect. Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: (1) “Topical”, (2) “Local”, (3) “Bisphosphonates”, (4) “Dentistry” e (5) “Osseointegration”. As combinações utilizadas com os respetivos conectores booleanos foram: 1 OR 2 AND 3 AND 4 (Pubmed/Medline) e 1 OR 2 AND 3 AND 4 AND 5 (Scopus e ScienceDirect).

Os títulos e resumos dos artigos identificados utilizando o protocolo acima descrito foram analisados por um autor independente e verificados, excluindo artigos irrelevantes e duplicados. A totalidade dos artigos considerados relevantes para a questão abordada, através do título e resumo, foi lida e avaliada independentemente para os critérios de elegibilidade definidos. As listas das referências bibliográficas de artigos originais e de revisão potencialmente pertinentes foram pesquisadas, de forma a incluir estudos que não tinham sido identificados na etapa anterior.

Os dados foram extraídos utilizando tabelas padronizadas. Os autores dos artigos incluídos foram contactados via e-mail no caso de dados em falta ou para informação adicional sobre os mesmos, se necessário.

A figura 3 sumariza a estratégia de pesquisa bibliográfica de acordo com as diretrizes do método PRISMA.

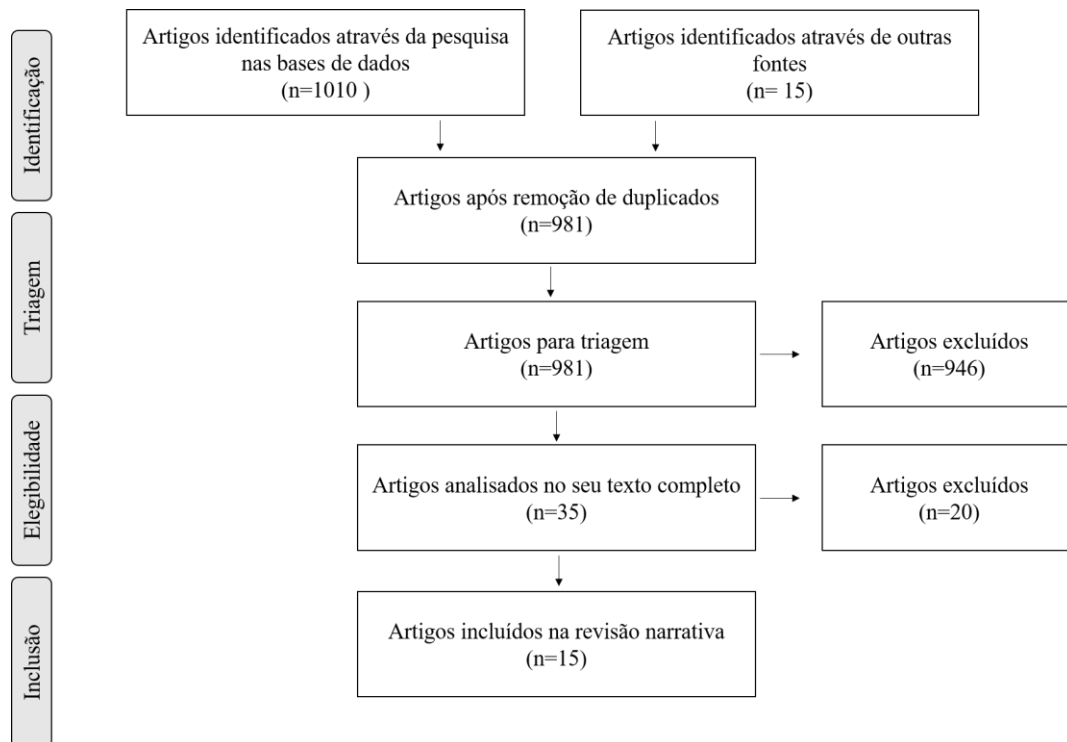


Figura 4- Fluxograma de seleção dos artigos para a revisão narrativa, de acordo com as *guidelines* PRISMA.

2.4 Avaliação qualitativa

Foi realizada uma avaliação qualitativa dos estudos incluídos, numa tentativa de aumentar o nível de evidência da revisão. Os artigos incluídos foram, então, submetidos a uma avaliação de qualidade com recurso às fichas *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) dos artigos classificados como revisão sistemática, ensaio clínico aleatorizado (RCT), estudo de coorte e caso-controlo. A ferramenta CASP utiliza uma abordagem sistemática com base em 12 critérios específicos (estudos de coorte), 11 critérios específicos (RCT) ou 10 critérios específicos (revisão sistemática).

Nos artigos incluídos classificados como estudos experimentais em animais, foi aplicada a ficha de estudos de coorte e as questões aplicadas foram as seguintes, (1) a questão do estudo

é claramente focada (efeito da aplicação local de bifosfonatos na osteointegração); (2) o coorte foi recrutado de forma aceitável; (3) a exposição (aplicação local de bifosfonatos) foi medida com precisão; (4) resultado (osteointegração e/ou nova formação óssea (NBF) em torno de implantes) foi medido com precisão; (5) os fatores de confusão são abordados; (6) o *follow up* é longo e completo; (7) os resultados são claros; (8) os resultados são precisos; (9) os resultados são credíveis; (10) os resultados podem ser aplicados à população local; (11) os resultados vão de acordo à evidência disponível; e (12) há implicações clínicas importantes.

Nos artigos incluídos classificados como ensaio clínico aleatorizado as questões aplicadas foram as seguintes, (1) a questão do estudo é claramente focada (efeito da aplicação local de bifosfonatos na osteointegração); (2) a atribuição dos participantes aos grupos foi aleatorizada; (3) todos os participantes que entraram no estudo foram tidos em conta na sua conclusão; (4) os participantes, investigadores e as pessoas que avaliaram os resultados foram “cegos” à intervenção dada; (5) os grupos do estudo eram equilibrados no início do RCT; (6) todos os grupos receberam o mesmo nível de consideração; (7) os resultados da intervenção foram reportados de forma compreensiva; (8) a precisão da estimativa do efeito da intervenção ou do tratamento foi descrita; (9) os benefícios da intervenção experimental compensam os danos e custos; (10) os resultados podem ser aplicados à população local; (11) a intervenção experimental daria mais valor às pessoas ao seu cuidado do que qualquer um dos tratamentos existentes.

Por último nos artigos incluídos classificados como revisão sistemática as questões aplicadas foram as seguintes, (1) a questão do estudo é claramente focada (efeito da aplicação local de bifosfonatos na osteointegração); (2) os autores usaram tipos de artigos adequados para responder de forma correta à questão; (3) todos os estudos relevantes foram incluídos; (4) a qualidade dos estudos incluídos foi verificada; (5) se os resultados da revisão foram combinados, era razoável fazê-lo; (6) os resultados são claros; (7) os resultados são precisos; (8) os resultados podem ser aplicados à população local; (9) todos os *outcomes* importantes foram considerados; (10) os benefícios compensam os danos e custos.

Cada critério recebeu uma resposta de "sim", "não", ou "não é possível dizer". Cada estudo, consoante a sua modalidade, poderia ter uma pontuação máxima equivalente ao número de critérios específicos.

3. Resultados

3.1 Seleção dos estudos

Da pesquisa anteriormente descrita e realizada nas bases de dados, 1025 potenciais artigos foram inicialmente identificados. No primeiro passo, foram excluídas 44 publicações, sendo estas duplicadas. Após leitura do título e *abstract* de cada artigo, 946 que não respondiam à pergunta focada foram excluídos. Na etapa seguinte, após aplicação dos critérios de elegibilidade, das 35 publicações lidas integralmente, 20 artigos foram excluídos (Anexo A). No total, 15 artigos foram incluídos e analisados para extração de dados.

3.2 Características gerais dos estudos incluídos

Dos 15 artigos incluídos na presente revisão narrativa, 7 são revisões sistemáticas^(3, 9, 25-29), 4 são ensaios clínicos aleatorizados (RCT's) duplamente cegos^(5, 30-32), e 4 são estudos experimentais realizados em animais^(6, 17, 20, 33). Dos estudos efetuados em animais, 2 utilizaram cães^(6, 33), 1 ratos *Wistar*⁽²⁰⁾ e 1 coelhos⁽¹⁷⁾.

Os artigos incluídos foram publicados entre 1999 e 2021. Todos os estudos analisaram ou utilizaram métodos de aplicação local de bifosfonatos, por aplicação direta no leito implantar⁽¹⁷⁾, por revestimento da superfície de implantes^(6, 9, 20, 29-33), ou ambas^(3, 5, 25-28).

O *follow up* dos estudos clínicos/experimentais incluídos variou entre 28 dias e 5 anos.

As características dos artigos e métodos de aplicação local dos bifosfonatos encontram-se descritos na Tabela 1.

3.3 Aplicação tópica de bifosfonatos

Diferentes tipos de bifosfonatos foram utilizados nos artigos incluídos, existindo, por vezes, combinação de dois ou mais bifosfonatos. O alendronato foi o bifosfonato abordado, singularmente, mais vezes, tendo sido utilizado/estudado em 5 artigos^(6, 9, 17, 26, 33). O ácido zoledrónico foi estudado, individualmente, em 2 artigos^(3, 32), e o ibandronato⁽²⁰⁾ e clodronato⁽⁵⁾ apenas uma vez. Combinações de ibandronato e pamidronato foram abordadas em 3 publicações^(25, 30, 31). Najeeb *et al.*⁽²⁹⁾, averiguaram o efeito dos bifosfonatos alendronato, ibandronato, pamidronato e ácido zoledrónico na osteointegração de implantes, através de uma revisão sistemática. Guimarães *et al.*⁽²⁸⁾, analisou o efeito do clodronato, alendronato, ibandronato e pamidronato, e Alenezi *et al.*⁽²⁷⁾, do alendronato, risedronato e ácido zoledrónico.

Relativamente ao método de aplicação tópica dos respetivos bifosfonatos, nos estudos clínicos/experimentais, Guimarães *et al.* ⁽¹⁷⁾, aplicou 1 mL de gel de alendronato de sódio (10mg/g) diretamente no leito implantar previamente à colocação do implante. Em 6 estudos os bifosfonatos foram incorporados na superfície dos implantes, através de redes de fibrina ou fibrinogénio ⁽³⁰⁻³²⁾, ou imersão do implante nos bifosfonatos ^(6, 20, 33) durante períodos de tempo que variaram entre 24 horas e 1 semana. Já Zuffetti *et al.* ⁽⁵⁾, recorreram a uma técnica combinada com aplicação direta no leito implantar e imersão do implante numa solução aquosa de clodronato 3%, durante 5 minutos.

Tabela 1- Estudos sobre aplicação local de bifosfonatos.

Autor Ano de publicação	Kellesarian <i>et al.</i> , 2018 ⁽²⁵⁾	Kellesarian <i>et al.</i> , 2017 ⁽³⁾	Kellesarian <i>et al.</i> , 2017 ⁽²⁶⁾
Tipo de estudo	Revisão sistemática	Revisão sistemática	Revisão sistemática e Meta-análise
Número de estudos incluídos (tipo de estudos)	15 (Estudos animais e clínicos)	23 (Estudos animais)	18 (Estudos animais)
Número de participantes (desistências)	NA	NA	NA
Distribuição participantes por idades (média)	NR	NR	NR
Distribuição dos participantes por género	NR	NR	NR
Follow up	NA	NA	NA
Bifosfonato testado	Ibandronato e/ou pamidronato	Ácido zoledrónico	Alendronato
Sistema de aplicação local	Aplicação tópica local ou revestimento da superfície de implantes	Aplicação tópica local ou revestimento da superfície de implantes	Aplicação tópica local ou revestimento da superfície de implantes
Variáveis analisadas	BIC NBF Volume ósseo / volume do tecido e / ou fixação biomecânica	BIC NBF Volume ósseo / volume do tecido e / ou fixação biomecânica	BIC NBF Volume ósseo / volume do tecido e / ou fixação biomecânica
Principais <i>outcomes</i>	Aplicação local de IBA e/ou PAM parece melhorar a osteointegração de implantes	Aplicação local de ZOL parece melhorar a osteointegração de implantes	Aplicação local de alendronato parece promover a osteointegração de implantes
Taxa de sobrevivência	Não analisada	Não analisada	Não analisada
ISQ	Não analisado	Não analisado	Não analisado
BIC	8 estudos demonstram melhor BIC 1 estudo sem diferenças significativas no BIC	6 estudos demonstram melhor BIC 4 estudos sem diferenças significativas no BIC	Aplicação local de alendronato (3 estudos com melhor BIC; 2 estudos sem diferenças) Revestimento da superfície de implantes (11 estudos com melhor BIC; 3 estudos sem diferenças significativas)
Perda óssea marginal	Não analisada	Não analisada	Não analisada

Tabela 1 (continuação) - Estudos sobre aplicação local de bifosfonatos.

Autor Ano de publicação	Alenezi <i>et al.</i>, 2018 ⁽²⁷⁾	Guimarães <i>et al.</i>, 2017 ⁽²⁸⁾	Kumar <i>et al.</i>, 2021 ⁽⁹⁾
Tipo de estudo	Revisão sistemática e meta-análise	Revisão sistemática	Revisão sistemática
Número de estudos incluídos (tipo de estudos)	16 (Estudos animais)	3 (RCT)	18 (Estudos animais e clínicos)
Número de participantes (desistências)	NA	NA	NA
Distribuição participantes por idades (média)	NR	52.6 a 66 anos	NR
Distribuição dos participantes por gênero	NR	NR	NR
Follow up	NA	NA	NA
Bifosfonato testado	Alendronato, risedronato e ácido zoledrónico	Alendronato, Ibandronato e/ou pamidronato e clodronato	Alendronato
Sistema de aplicação local	Aplicação tópica local ou revestimento da superfície de implantes	Aplicação tópica local ou revestimento da superfície de implantes	Revestimento da superfície do implante
Variáveis analisadas	BIC	Taxa de sobrevivência Perda óssea marginal ISQ Análise histológica	Perda óssea marginal
Principais <i>outcomes</i>	Sem diferenças estatisticamente significativas no BIC de implantes revestidos ou não	Melhor osteointegração em implantes com aplicação local de bifosfonatos	Existe menor perda óssea marginal nos primeiros anos nos implantes revestidos com bifosfonatos
Taxa de sobrevivência	Não analisada	1 estudo - maior taxa de sobrevivência aos 5 anos (100% vs. 91,3%)	Não analisada
ISQ	Não analisado	Maior diferença em implantes associados a bifosfonatos após 6 meses	Não analisado
BIC	Sem diferença estatisticamente significativa entre implantes revestidos com BPs e não revestidos (MD -10,01; IC 95% - 23,73, 3,70; P = 0,15)	Não analisado	Não analisado
Perda óssea marginal	Não analisada	2 estudos - Valores mais baixos em implantes associados a bifosfonatos (2 e 6 meses; 1 e 5 anos)	Menor perda óssea no final do 1º ano de carga de implantes nos implantes revestidos com bifosfonatos. Aos 5 anos a perda óssea marginal à volta dos implantes revestidos com bifosfonatos foi comparável aos não revestidos.

Tabela 1 (continuação) - Estudos sobre aplicação local de bifosfonatos.

Autor Ano de publicação	Najeeb <i>et al.</i> , 2017 ⁽²⁹⁾	Zuffetti <i>et al.</i> , 2015 ⁽⁵⁾	Abtahi <i>et al.</i> , 2019 ⁽³²⁾
Tipo de estudo	Revisão sistemática	RCT	RCT
Número de estudos incluídos (tipo de estudos)	NA	NA	NA
Número de participantes (desistências)	NR	39 pacientes (0)	16 pacientes (1)
Distribuição participantes por idades (média)	NR	52,6 anos	69 anos
Distribuição dos participantes por género	NA	22 homens e 17 mulheres	3 homens e 13 mulheres
Follow up	NA	5 anos	8 semanas
Bifosfonato testado	Alendronato, pamidronato, ibandronato e ácido zoledrónico	Solução aquosa de clodronato 3%	Ácido zoledrónico 2mg/mL
Sistema de aplicação local	Revestimento da superfície do implante	Imersão do implante na solução aquosa durante 5 min Aplicação direta no leito implantar	Revestimento da superfície do implante com rede de fibrina impregnada durante 30 minutos
Variáveis analisadas	BIC Frequência de ressonância Nova formação óssea	Taxa de sobrevivência Perda óssea marginal	ISQ Perda óssea marginal
Principais <i>outcomes</i>	Os revestimentos de superfície com bifosfonatos podem ter um efeito positivo na osteointegração dos implantes dentários	Aplicação local de bifosfonatos parece melhorar a osteointegração inicial de implantes	ISQ sem diferenças significativas entre grupos de implantes teste e controlo Menor perda óssea marginal em implantes revestidos
Taxa de sobrevivência	Não analisada	Aos 5 anos – Grupo teste (100%) vs. Grupo controlo (91,3%) (P = 0.001)	Não analisada
ISQ	Não analisado	Não analisado	Valor inserção (média + DP): Grupo teste (74±6.1) vs. Grupo controlo (74±5.6) Sem diferenças significativas ao longo do estudo
BIC	9 estudos indicam um valor maior de BIC	Não analisado	Não analisado
Perda óssea marginal	Não analisado	<i>Follow up</i> de 1 ano (média + DP): Grupo controlo: 1.12 ± 0.85 mm Grupo teste: 0.85 ± 0.71 mm (P = 0.15) <i>Follow up</i> de 5 anos (média + DP): Grupo controlo: 1.26 ± 0.88 mm Grupo teste: 0.98 ± 0.76 mm (P = 0.18)	Varição inserção-8 semanas (média + DP): Grupo teste (0.04mm±0.08) vs. Grupo controlo (0.21mm±0.10) (P < 0.006)

Tabela 1 (continuação) - Estudos sobre aplicação local de bifosfonatos.

Autor Ano de publicação	Abthahi <i>et al.</i> , 2016 ⁽³¹⁾	Abthahi <i>et al.</i> , 2012 ⁽³⁰⁾	Guimarães <i>et al.</i> , 2015 ⁽¹⁷⁾
Tipo de estudo	RCT	RCT	Experimental (animal)
Número de estudos incluídos (tipo de estudos)	NA	NA	NA
Número de participantes (desistências)	16 pacientes (2)	16 pacientes (0)	10 coelhos adultos (0)
Distribuição participantes por idades (média)	65 anos	65 anos	NR
Distribuição dos participantes por género	5 homens e 11 mulheres	5 homens e 11 mulheres	10 machos
Follow up	5 anos	6 meses	28 dias
Bifosfonato testado	Pamidronato e ibandronato	Pamidronato 60% (1mg/mL) e ibandronato 40% (50 µg/mL)	Alendronato de sódio (10mg/g)
Sistema de aplicação local	Revestimento da superfície do implante com rede de fibrina impregnada	Revestimento da superfície do implante com rede de fibrinogénio impregnada	Aplicação local de 1 mL de gel no leito implantar
Variáveis analisadas	ISQ Perda óssea marginal	ISQ Perda óssea marginal	Torque de remoção Análise histomorfológica e histomorfométrica BIC
Principais <i>outcomes</i>	Aplicação local de bifosfonatos parece melhorar a osteointegração inicial de implantes, mantendo-se esta durante os 5 anos	Um revestimento fino de fibrinogénio impregnado com bifosfonatos pode melhorar a fixação de implantes metálicos no osso humano	Aplicação local de alendronato afeta negativamente a osteointegração de implantes
Taxa de sobrevivência ISQ	Não analisada	Não analisada	Não analisada
	Não detalhado	Os implantes revestidos com bifosfonato mostraram um maior aumento no ISQ da colocação aos 6 meses, relativamente aos controlos	Não analisado
BIC	Não analisado	Não analisado	%BIC – Grupo controlo 2,5X > Grupo teste (P < 0.001)
Perda óssea marginal	<i>Follow up</i> de 18 meses (média): Grupo controlo: 0.66 mm Diferença entre grupos: 0.50mm (P = 0.04) <i>Follow up</i> de 5 anos (média): Grupo controlo: 0.70 mm Grupo teste: 0.20 mm (P = 0.04)	A perda óssea marginal, foi menor com o revestimento de bifosfonato do que nos controlos. (P=0,012)	Não analisado

Tabela 1 (continuação) - Estudos sobre aplicação local de bifosfonatos.

Autor Ano de publicação	Meraw <i>et al.</i> , 1999 ⁽⁶⁾	Meraw <i>et al.</i> , 1999 ⁽³³⁾	Lee <i>et al.</i> , 2010 ⁽²⁰⁾
Tipo de estudo	Experimental (animal)	Experimental (animal)	Experimental (animal)
Número de estudos incluídos (tipo de estudos)	NA	NA	NA
Número de participantes (desistências)	6 cães adultos (0)	6 cães de caça adultos (0)	18 ratos <i>Wistar</i> (0)
Distribuição participantes por idades (média)	NR	NR	20 semanas
Distribuição dos participantes por género	6 machos	6 machos	18 machos
Follow up	1 mês	1 mês	4 semanas
Bifosfonato testado	Alendronato 0.1mmol – implante HA Alendronato 2.8 µg – implante TMP	Alendronato 0.1mmol – implante HA Alendronato 2.8 µg – implante TMP	Ibandronato 1 mg/mL
Sistema de aplicação local	Imersão do implante durante 1 semana – implante HA Revestimento da superfície do implante – implante TMP	Imersão do implante durante 1 semana – implante HA Revestimento da superfície do implante – implante TMP	Imersão do implante durante 24 horas
Variáveis analisadas	BIC (%) Análise histológica e fluoroscópica	% osso/área Análise histológica e fluoroscópica	Torque de remoção Análise histológica
Principais <i>outcomes</i>	Maior formação óssea com aplicação local de alendronato Maior BIC nos implantes TMP revestidos e decréscimo nos implantes HA revestidos	Maior formação óssea com aplicação local de alendronato Mais 5,8% de osso/área com aplicação local de alendronato	O torque de remoção, a densidade óssea e o grau de expressão do marcador de formação óssea aumentaram após um tratamento da superfície do implante com ibandronato.
Taxa de sobrevivência	Não analisada	Não analisada	Não analisada
ISQ	Não analisado	Não analisado	Não analisado
BIC	BIC TMP (média + DP): Grupo teste (59.4%±7.2) vs. Grupo controlo (30.0%±14.9) BIC HA (média + DP): Grupo teste (39.6%±18.8) vs. Grupo controlo (69.8%±10.3)	Não analisado	Não analisado
Perda óssea marginal	Não analisada	Não analisada	Não analisada

3.4 Características dos implantes utilizados nos estudos incluídos

Nos 8 estudos clínicos/experimentais incluídos na revisão narrativa foram utilizados implantes de titânio. ^(5, 6, 17, 20, 30-33)

Os 8 estudos ^(5, 6, 17, 20, 30-33) indicaram o número de implantes colocados nos participantes, variando este entre 32 e 155 implantes.

Dos ensaios clínicos aleatorizados, 3 autores⁽³⁰⁻³²⁾ colocaram os implantes e respectivos controlos na maxila. Já Zuffetti *et al.*⁽⁵⁾, colocaram na maxila ou mandíbula. Dos estudos experimentais Guimarães *et al.*⁽¹⁷⁾ e Lee *et al.*⁽²⁰⁾, utilizaram, respetivamente, tíbias de coelhos e ratos. Nos dois estudos de Meraw *et al.*^(6, 33), foram utilizadas mandíbulas de cães.

A dimensão dos implantes colocados foi referida em 6 estudos, tendo o comprimento x diâmetro variado entre 4,0 mm x 2,0 mm e 11,5mm x 3,75mm.^(5, 17, 20, 30-32) Dois estudos não reportaram a dimensão dos implantes colocados.^(6, 33)

Implantes cilíndricos foram utilizados em 2 estudos^(30, 31), e implantes cónicos em 2 estudos.^(5, 32) Quatro autores não referiram a forma dos implantes utilizados.^(6, 17, 20, 33)

No que diz respeito ao tipo de superfície dos implantes 3 estudos utilizaram superfícies jateadas com dióxido de titânio⁽³⁰⁻³²⁾, sendo uma delas modificada com flúor⁽³²⁾. Nos estudos de Zuffetti *et al.*⁽⁵⁾ e Guimarães *et al.*⁽¹⁷⁾ as superfícies foram modificadas por ataque ácido. Em 2 estudos foram utilizados dois tipos de implantes com superfícies revestidas por hidroxiapatite (HA) e superfícies de titânio maquinadas polidas (TMP).^(6, 33) Os implantes utilizados por Lee *et al.*⁽²⁰⁾ foram sujeitos a oxidação anódica.

As características dos implantes acima descritas encontram-se resumidas na Tabela 2.

3.5 Avaliação da osteointegração

Quatro estudos avaliaram a osteointegração dos implantes através de análise histológica.^(6, 20, 28, 33) Dois destes avaliaram também a osteointegração através de análise fluoroscópica.^(6, 33) Um dos estudos analisou a osteointegração através de análise histomorfológica e histomorfométrica.⁽¹⁷⁾ Dois estudos utilizaram testes biomecânicos para avaliar a resistência do osso recém-formado em redor dos implantes^(17, 20), sendo que ambos utilizaram o torque de remoção. Quatro artigos averiguaram o novo osso formado.^(3, 25, 26, 29) A análise histomorfométrica da osteointegração através do contacto osso implante (BIC), foi averiguada em 7 estudos.^(3, 6, 17, 25-27, 29) O quociente de estabilidade implantar (ISQ) foi analisado em 4 estudos.^(28, 30-32) Já a perda óssea marginal em redor de implantes foi analisada em 6 artigos^(5, 9, 28, 30-32), sendo que a taxa de falha foi avaliada em 2 estudos.^(5, 28)

Tabela 2 – Características dos implantes utilizados nos RCT's e estudos experimentais em animais.

Autor Ano de publicação	Número e material dos implantes	Dimensão dos implantes (comprimento x diâmetro, em mm)	Local de colocação	Forma do implante	Características da superfície do implante
RCT					
Zuffetti et al., 2015 ⁽⁵⁾	155 implantes- 80 controlo e 75 teste (Ti)	(8,5-13,0 mm) x (4,0-5,0 mm)	Mandíbula ou maxila	Cónico	Duplo ataque ácido
Abtahi et al., 2019 ⁽³²⁾	32 implantes - 16 teste e 16 controlo de (Ti)	11,0 mm x 3,5mm	Maxila	Cónico	Jateada com TiO ₂ e modificada com flúor
Abtahi et al., 2016 ⁽³¹⁾	32 implantes - 16 teste e 16 controlo de (Ti)	11,5 mm x 3,75mm	Maxila	Cilíndrico	<i>Ti Unite</i> ® (Jateada com TiO ₂)
Abtahi et al., 2012 ⁽³⁰⁾	32 implantes - 16 teste e 16 controlo de (Ti)	11,5 mm x 3,75mm	Maxila	Cilíndrico	<i>Ti Unite</i> ® (Jateada com TiO ₂)
Estudo experimental (animais)					
Guimarães et al., 2015 ⁽¹⁷⁾	50 Implantes (Ti)	4,0 mm x 2,2 mm	Tíbia (coelho)	NR	Ataque ácido
Meraw et al., 1999 ⁽⁶⁾	48 implantes (Ti)	NR	Mandíbula (cão)	NR	Revestido HA Superfície TMP
Meraw et al., 1999 ⁽³³⁾	48 implantes (Ti)	NR	Mandíbula (cão)	NR	Revestido HA Superfície TMP
Lee et al., 2010 ⁽²⁰⁾	36 implantes (Ti)	4,0 mm x 2, 0mm	Tíbia (rato)	NR	Oxidação anódica

3.6 Principais *outcomes*

Apesar das diferenças metodológicas utilizadas para avaliar a osteointegração dos implantes, 13 artigos apresentaram resultados positivos após aplicação local dos diferentes bifosfonatos. ^(3, 5, 6, 9, 20, 25, 26, 28-33) Um autor referiu que não existiram diferenças significativas entre os implantes teste e controlo. ⁽²⁷⁾ Já Guimarães *et al.* ⁽¹⁷⁾, verificaram que a aplicação local de alendronato no leito implantar afetava negativamente a osteointegração dos implantes.

3.6.1 Taxa de sobrevivência dos implantes

Apenas 2 autores analisaram a taxa de sobrevivência dos implantes após aplicação local de bifosfonatos. ^(5, 28) Ambos, verificaram que aos 5 anos a taxa de sobrevivência era maior no grupo teste relativamente ao grupo controlo (91,3% no grupo controlo e 100% no grupo teste).

3.6.2 Quociente de estabilidade implantar (ISQ)

Dos artigos incluídos, 4 avaliaram o ISQ após a aplicação local de bifosfonatos. ^(28, 30-32) Dois estudos ^(28, 30), reportaram uma maior diferença na estabilidade implantar em implantes

associados a bifosfonatos 6 meses após a sua colocação, sendo que, nos implantes teste o aumento do ISQ foi maior. Já Abtahi *et al.*⁽³²⁾, verificaram que não existiam diferenças significativas no ISQ de implantes teste e controlo ao longo do estudo. Um dos autores não pormenorizou os resultados obtidos para o ISQ.⁽³¹⁾

3.6.3 Contacto osso-implante (BIC)

O BIC, após aplicação local de bifosfonatos, foi uma das variáveis analisadas em 7 publicações.^(3, 6, 17, 25-27, 29) Das revisões sistemáticas incluídas, 4 indicam que a aplicação local de bifosfonatos leva a uma maior percentagem de BIC.^(3, 25, 26, 29) No entanto, Alenezi *et al.*⁽²⁷⁾, referem que não existem diferenças significativas entre o BIC de implantes revestidos ou não. No estudo experimental conduzido por Guimarães *et al.*⁽¹⁷⁾, a percentagem de BIC dos implantes teste, colocados nas tíbias de coelhos, foi 2,5 vezes superior à dos implantes controlo. Já Meraw *et al.*⁽⁶⁾, verificaram que a média de BIC era superior em implantes teste com superfícies maquinadas polidas, e que existia uma diminuição deste quando a superfície era revestida por hidroxiapatite.

3.6.4 Perda óssea marginal

No que diz respeito à perda óssea marginal, dos 6 estudos incluídos que analisaram esta variável^(5, 9, 28, 30-32), 5 indicam que existe menor perda óssea marginal ao longo do tempo quando são utilizados bifosfonatos tópica ou localmente.^(5, 21, 23-25) Com um *follow up* de cinco anos, Zuffetti *et al.*⁽⁵⁾ e Abtahi *et al.*⁽³¹⁾ verificaram que a tendência para existir uma menor perda óssea nos implantes teste relativamente aos controlo se mantém. Já Kumar *et al.*⁽⁹⁾, referem que apesar de nos primeiros anos a perda óssea marginal em redor de implantes teste ser menor, aos 5 anos, esta, é semelhante à dos implantes controlo.

3.7 Análise qualitativa dos estudos incluídos

Das revisões sistemáticas incluídas^(3, 9, 25-29), as pontuações da análise qualitativa variaram entre 8 e 10. Nos ensaios clínicos aleatorizados as pontuações qualitativas variaram entre 8 e 9.^(5, 30-32) Já nos estudos experimentais^(6, 17, 20, 33), as pontuações variaram, também, entre 8 e 9.

As limitações mais comuns entre os estudos experimentais e clínicos foram os *follow ups* dos grupos experimentais curtos e incompletos (até 1 mês em diversos estudos^(6, 17, 20, 33)) e a não avaliação de variáveis de confusão, como a presença de condições sistémicas, hábitos, e

idade dos participantes. Além disso, apenas 4 ensaios clínicos aleatorizados foram incluídos, assim a aplicação dos resultados à população humana torna-se limitativa.

Em média, a qualidade dos estudos em animais, clínicos e revisões sistemáticas acerca do impacto da aplicação tópica de bifosfonatos na osteointegração dos implantes foi boa, no entanto, as variáveis não analisadas, descritas anteriormente, e a necessidade de mais estudos clínicos limitam a aplicação clínica dos resultados dos estudos.

A avaliação qualitativa individual, dos artigos incluídos, está descrita na Tabela 3 (revisões sistemáticas), Tabela 4 (ensaios clínicos aleatorizados) e Tabela 5 (estudos experimentais em animais).

Tabela 3 – Análise qualitativa CASP dos artigos revisão sistemática.

Casp checklist item	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pontuação Total
Estudo											
Kellesarian et al., 2018 ⁽²⁵⁾	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	8
Kellesarian et al., 2017 ⁽³⁾	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	7
Kellesarian et al., 2017 ⁽²⁶⁾	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	8
Alenezi et al., 2018 ⁽²⁷⁾	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	8
Guimarães et al., 2017 ⁽²⁸⁾	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	10
Kumar et al., 2021 ⁽⁹⁾	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	9
Najeeb et al., 2017 ⁽²⁹⁾	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	8

Tabela 4 – Análise qualitativa CASP dos artigos RCT.

Casp checklist item	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Pontuação Total
Estudo												
Zuffetti et al., 2015 ⁽⁵⁾	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	8
Abtahi et al., 2019 ⁽³²⁾	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	9
Abtahi et al., 2016 ⁽³¹⁾	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	NA	8
Abtahi et al., 2012 ⁽³⁰⁾	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	NA	8

Tabela 5 – Análise qualitativa CASP dos artigos estudos experimentais (animais).

Casp checklist Item	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Pontuação Total
Estudo													
Guimarães et al., 2015 ⁽¹⁷⁾	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	8
Meraw et al., 1999 ⁽⁶⁾	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	9
Meraw et al., 1999 ⁽³³⁾	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	9
Lee et al., 2010 ⁽²⁰⁾	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	9

4. Discussão

O objetivo final da terapia com implantes é alcançar tanto a osteointegração como o sucesso a longo prazo do implante. A taxa de sucesso do implante depende de vários fatores, tendo as características anatómicas do tecido ósseo um papel importante. ^(5, 34)

A aplicação de substâncias como os bifosfonatos visa melhorar a osteointegração. Alguns estudos animais, mais antigos, mostraram melhor fixação de implantes no tecido ósseo quando estes eram revestidos com bifosfonatos. ^(6, 33) O uso de bifosfonatos como coadjuvante na osteointegração foi inicialmente considerado devido às características desta classe de fármacos. Hoje, são cada vez mais utilizados na Medicina Dentária como agentes moduladores, dada a sua afinidade óssea e mecanismo de inibição da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. ^(9, 27)

Na medicina dentária, o espaço restrito entre o implante e o osso periimplantar limita as opções para os tipos de sistemas de aplicação local que podem ser utilizados. Assim, é importante que qualquer material utilizado para aplicação de agentes químicos não interfira no contacto direto do implante com o osso. ⁽²⁷⁾

A manutenção da estabilidade primária do implante, uma maior retenção do implante no osso e a redução da perda óssea periimplantar podem melhorar a taxa de sucesso a curto e longo prazo, reduzindo a taxa de falha do implante. ⁽⁵⁾ Assim, dada a sua ação anti-reabsortiva, pode deduzir-se que a administração tópica de bifosfonatos como complemento ao tratamento convencional com implantes pode ser benéfica para limitar a reabsorção óssea periimplantar, que ocorre após a colocação e carga do implante. Os bifosfonatos podem ainda ser utilizados para abrandar a diminuição fisiológica da estabilidade primária dos implantes durante a fase inicial da osteointegração, melhorando assim a fixação óssea e podendo reduzir a taxa de falha dos implantes. ⁽⁵⁾ Isto pode ser particularmente útil em procedimentos de carga imediata, pois foi demonstrado que, nestes protocolos, a maioria das falhas ocorre nos primeiros meses após a colocação do implante. ⁽³⁵⁾

Nesta revisão narrativa, dos 15 artigos incluídos, 13 demonstram que a aplicação local de bifosfonatos, quer por colocação direta no leito implantar, quer por revestimento da superfície dos implantes, parece promover a osteointegração de implantes de titânio. ^(3, 5, 6, 9, 20, 25, 26, 28-33) No entanto, é de notar que um estudo não aponta diferenças significativas na osteointegração entre os implantes teste e controlo ⁽²⁷⁾, verificando-se ainda numa publicação

que a aplicação local de alendronato afetava negativamente a osteointegração dos implantes.⁽¹⁷⁾ A maioria dos autores relataram, no entanto, uma maior estabilidade, uma maior percentagem de contacto osso-implante, um menor nível de perda óssea periimplantar e uma maior taxa de sobrevivência. Estes resultados sugerem que a aplicação local de bifosfonatos promove a osteointegração dos implantes. Esta aplicação difere de melhorias no material ou textura da superfície do implante, que podem aumentar a área de contacto entre o implante e o osso.

Porém, existe uma variedade de fatores que pode ter influenciado estes resultados. Embora haja uma multiplicidade de estudos relevantes para a questão PICO definida, estes não utilizaram uma metodologia padronizada para a comparação de resultados e variaram no tipo de bifosfonato utilizado, na forma de apresentação, via de administração, modelo animal e variáveis analisadas e respetivos testes de avaliação.

Relativamente às metodologias e doses dos diferentes tipos de bifosfonatos utilizados, estas variaram bastante entre os estudos. Por exemplo, no estudo de Zuffetti *et al.*⁽⁵⁾, utilizaram uma solução aquosa de clodronato 3% associada a 0,1% de surfactante não iônico para aplicação direta no leito implantar combinada com imersão do implante durante 5 minutos na mesma solução. Já Abtahi *et al.*⁽³²⁾, usaram ácido zoledrónico 2mg/mL impregnado numa rede de fibrina como revestimento da superfície do implante. Por sua vez, Guimarães *et al.*⁽¹⁷⁾, aplicaram 1 mL de gel de alendronato de sódio 10mg/g diretamente no leito implantar, apenas. Isto demonstra a falta de padronização acerca dos métodos de aplicação tópica de bifosfonatos entre os estudos incluídos, e deve ser tido em conta nos protocolos dos futuros ensaios clínicos acerca do efeito da utilização de bifosfonatos na implantologia.

Para além das diferentes metodologias e doses de aplicação, vários tipos de bifosfonatos ou combinações dos mesmos foram utilizados. Os bifosfonatos como classe de fármacos partilham várias propriedades comuns, contudo, existem diferenças químicas, bioquímicas e farmacológicas significativas entre as diferentes moléculas, individualmente, em termos de velocidade e duração de ação.^(25, 26, 36) A evidência disponível sugere que cada bifosfonato tem um perfil distinto relativamente às propriedades de ligação mineral e às ações bioquímicas que ocorrem dentro das células.^(36, 37)

Os bifosfonatos são seletivamente absorvidos pela porção mineral do osso, inibindo a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Setenta por cento do osso é composto por HA, a

qual forma a matriz acelular e mineral do osso. Os osteoclastos reabsorvem o tecido ósseo através da remoção da matriz mineral do osso. Quimicamente, os bifosfonatos partilham uma estrutura central comum de carbono-fosfato, a qual se assemelha à do PPI encontrado na HA, permitindo-lhe assim atuar sobre o tecido ósseo. No entanto, cada bifosfonato liga-se de diferente forma à HA. ⁽³⁷⁾ A literatura disponível indica que bifosfonatos da primeira geração, ou seja, que não contêm azoto, como o clodronato, se ligam de forma mais fraca aos cristais de HA quando comparados com o ibandronato ou pamidronato (classificados como segunda geração), os quais, são mais potentes porque se ligam ao ião azoto. ^(5, 28) A ordem de afinidade cinética da ligação dos bifosfonatos aos cristais de HA é a seguinte: clodronato < etidronato < risedronato < ibandronato < alendronato < pamidronato < ácido zoledrónico. ^(25, 36)

Para além disto, os bifosfonatos diferem em relação à sua capacidade de inibir a farnesil difosfato sintase, uma enzima chave na função osteoclástica. ⁽³⁷⁾ Enquanto o alendronato demonstra uma alta afinidade de ligação mineral e uma potência inibitória enzimática intermédia, o que indica uma maior redução do *turn over* ósseo e uma maior duração do efeito, o risedronato tem uma afinidade de ligação mineral moderada e uma alta potência inibitória enzimática. Em relação aos outros bifosfonatos, o ácido zoledrónico é o inibidor mais forte da farnesil difosfato sintase e tem a maior afinidade de ligação mineral, indicando uma elevada potência e uma longa duração de ação. Uma menor ligação mineral sugere um potencial de distribuição óssea mais amplo, já uma elevada potência enzimática leva a um início de ação relativamente rápido. ⁽³⁷⁾

Assim, o poder anti-reabsortivo dos bifosfonatos difere entre si. Devido a esta diferença de potência, as doses clínicas utilizadas também acabam por ser muito diferentes. Na presente revisão não existiu uma padronização na escolha do tipo de bifosfonato utilizado ou dose, existindo variações nas composições químicas e classificações, o que levou a diferenças entre os resultados dos estudos incluídos. A escolha e dose do bifosfonato utilizado devem ser otimizadas e consideradas nos futuros protocolos acerca do papel dos bifosfonatos na osteointegração. Para além disto, nenhum dos estudos incluídos comparou a eficácia da aplicação tópica ou revestimento da superfície de implantes dos diferentes bifosfonatos entre si. Logo, são necessários mais estudos que comparem a eficácia da aplicação de diferentes bifosfonatos na melhoria da osteointegração.

O sistema utilizado para a aplicação local dos fármacos também variou entre os estudos clínicos/animais: a imobilização do bifosfonato na superfície do implante, através de redes de fibrina ou fibrinogénio⁽³⁰⁻³²⁾, a imersão do implante nos bifosfonatos^(6, 20, 33), a aplicação direta do composto farmacologicamente ativo no leito implantar⁽¹⁷⁾, ou uma combinação de ambas as técnicas⁽⁵⁾, foram utilizados. Guimarães *et al.*⁽¹⁷⁾ utilizaram um sistema que consistia na aplicação do bifosfonato, na forma de um gel, diretamente no local da cirurgia (leito implantar), com o objetivo de ter um maior controlo sobre o extravasamento em comparação com formulações em solução. Neste caso, o gel estava contido no acesso cirúrgico e era mantido em contacto com as paredes ósseas. Neste estudo em particular, verificou-se que a aplicação local do gel tinha um efeito negativo na osteointegração dos implantes. O contacto do gel de alendronato com as paredes ósseas pode ter resultado num aumento da toxicidade do fármaco no osso circundante, prejudicando a nova formação óssea e atividade osteoblástica⁽²⁶⁾, verificando-se uma menor percentagem de BIC e torque de remoção e um efeito negativo na remodelação óssea (sem efeitos adversos graves).⁽¹⁷⁾ Nenhum dos artigos incluídos comparou as diferenças entre os sistemas de aplicação local de forma satisfatória. Desta forma, no futuro seria interessante realizar estudos clínicos ou experimentais que comparassem as diferentes técnicas para a utilização local dos bifosfonatos.

Relativamente ao revestimento da superfície de implantes, diferentes portadores como o fibrinogénio⁽³⁰⁻³²⁾ e a hidroxiapatite^(6, 33) foram utilizados para ligar os bifosfonatos às superfícies dos implantes em titânio. A literatura indica que a utilização da hidroxiapatite e de outros compostos de cálcio são métodos adequados para ligar bifosfonatos à superfície implantar.^(6, 25, 33) Meraw *et al.*^(6, 33), utilizaram um método no qual os bifosfonatos foram adicionados à superfície de titânio através de fibrinogénio por anodização e tratamento térmico ou por imobilização sobre uma superfície porosa. No entanto, a heterogeneidade nos métodos utilizados entre os estudos incluídos para incorporar bifosfonatos nas superfícies de Ti torna difícil tirar uma conclusão sobre o portador ideal. Porém, para uma aplicação eficaz do medicamento, é necessária uma libertação lenta e sustentada do agente farmacológico a partir do dispositivo ou meio de colocação.⁽²⁹⁾ Para além disto, como foi referido anteriormente, existem diferenças na afinidade da HA aos diferentes tipos de bifosfonatos. Até à data, não foram realizados estudos para investigar a diferença na libertação e efeito de diferentes bifosfonatos a partir de implantes revestidos. Assim, são necessários estudos para encontrar o bifosfonato ideal para a imobilização sobre implantes dentários.

Os estudos clínicos/experimentais utilizaram ainda marcas de implantes diferentes. Zuffetti *et al.*⁽⁵⁾, utilizaram implantes *Osseotite NT*[®]. Já Abtahi *et al.*, usaram implantes *Brånemark MK III TiUnite*[®] em dois estudos^(30, 31), e *Astra Tech*[®] com superfície *Osseospeed* noutro estudo.⁽³²⁾ Os fabricantes dos respetivos implantes indicaram diferentes tratamentos de superfície. Para além destes, os tratamentos de superfície dos implantes utilizados nos restantes estudos também foram distintos, variando entre ataque ácido⁽¹⁷⁾, superfícies TMP^(6, 33) e oxidação anódica⁽²⁰⁾. O ritmo e a qualidade da osteointegração em implantes de titânio estão relacionados com as propriedades da superfície.^(21, 28) A literatura indica que há uma maior proliferação de células osteogénicas em redor de implantes com superfícies rugosas em comparação com implantes com superfícies maquinadas.⁽³⁾ Assim, este fator é importante e representa um ponto de divergência metodológica entre os estudos incluídos.

Ademais, nos estudos clínicos o local de colocação dos implantes também variou. Enquanto Abtahi *et al.*⁽³⁰⁻³²⁾, optaram por colocar os implantes teste e controlo em zonas da maxila semelhantes, Zuffetti *et al.*⁽⁵⁾ optaram por colocar os implantes na maxila ou mandíbula, consoante a necessidade dos participantes. O sucesso da osteointegração do implante depende da qualidade e quantidade óssea.⁽³⁸⁾ A evidência indica que existe uma tendência para maior taxa de sobrevivência de implantes dentários na mandíbula, sendo a mandíbula anterior um dos locais com melhor qualidade e quantidade óssea.⁽³⁹⁾

Acerca da taxa de sobrevivência dos implantes, esta apenas foi considerada em dois estudos.^(5, 28) Ambos, verificaram que após 5 anos os implantes teste apresentavam uma maior taxa de sobrevivência relativamente aos controlo. Porém, existe uma tendência para taxas de sucesso mais elevadas com implantes mais longos e de maior diâmetro, devido à possível área de contacto maior, entre o implante e o tecido ósseo.^(28, 40) Por conseguinte, é desaconselhável comparar as taxas de sucesso entre implantes inseridos de diferentes comprimentos e diâmetros, sendo isto um viés encontrado no estudo que Zuffetti *et al.*⁽⁵⁾ realizou. São necessários mais estudos com amostras de maior dimensão e padronização nos implantes colocados para confirmar os resultados favoráveis dos artigos anteriormente referidos.

Em relação ao quociente de estabilidade implantar (ISQ), dois estudos demonstraram que existia uma maior estabilidade em implantes com aplicação local de bifosfonatos^(28, 30), sendo que nos implantes teste o aumento da estabilidade entre o dia da colocação e os 6 meses foi

maior. Já Abtahi *et al.*⁽³²⁾, verificaram que não existiam diferenças significativas no ISQ de implantes teste e controlo ao longo do estudo, porém a duração do estudo foi de apenas 8 semanas. As mudanças na estabilidade dos implantes expressas pelas diferenças no valor do ISQ ao longo do tempo podem refletir os eventos biológicos que ocorrem na interface osso-implante.⁽⁴¹⁾

Quanto ao BIC, os estudos animais analisaram esta percentagem, através de microscopia ótica⁽¹⁷⁾ ou análise histológica⁽⁶⁾. Embora uma variedade de métodos possa ser utilizada para avaliar o BIC e NBF (como testes biomecânicos, análise da frequência de ressonância, microtomografia computadorizada), a avaliação histológica continua a ser o *gold standard* para a avaliação da osteointegração a nível celular.⁽²⁶⁾ O sucesso clínico de um implante pode ser observado quando existe cerca de 50-80% de contacto osso-implante.⁽⁴²⁾ Originalmente descritos por Brannemark, os implantes de superfície maquinada foram a primeira geração de implantes dentários.⁽⁴³⁾ Diversos estudos indicam que existe correlação positiva entre a rugosidade da superfície e o contacto osso-implante.^(18, 22, 43) A percentagem média de BIC em implantes com superfícies maquinadas foi de (30 ± 14.9) num dos estudos incluídos, enquanto a associação de alendronato na superfície maquinada dos implantes de Ti levou a uma percentagem de BIC de (59.4 ± 7.2) .⁽⁶⁾ Neste estudo de Meraw *et al.*⁽⁶⁾, verificaram ainda que, noutro grupo, os implantes controlo revestidos com HA demonstraram em média um maior contacto osso-implante, tendo o alendronato um efeito negativo nos implantes revestidos com HA. Os autores referem que embora possa parecer inesperado que um conjunto de implantes revestidos com alendronato mostre melhorias no BIC, e o outro grupo um efeito adverso, deve ser considerado que ambos os sistemas de aplicação local eram diferentes entre si e nunca tinham sido testados.⁽⁶⁾ Os sistemas com HA necessitam de mais estudos *in vitro* antes do seu uso em modelos *in vivo*. Já Alenezi *et al.*⁽²⁷⁾, referiram que não existem diferenças significativas entre o BIC de implantes teste e controlo. Este resultado pode estar relacionado com a influência dos bifosfonatos na prevenção da reabsorção e renovação óssea mediada por osteoclastos, o que, conseqüentemente, resulta na retenção de osso antigo.⁽²⁷⁾

Relativamente à avaliação dos resultados, um ponto em comum entre os estudos clínicos/animais passou pela utilização de radiografias periapicais para avaliar a perda óssea periimplantar.^(5, 30-32) Todavia, o período de *follow up* variou entre os mesmos.

O nível de osso marginal à volta do implante é considerado como um dos critérios de referência mais importantes para a monitorização da saúde periimplantar e para a avaliação do

sucesso a longo prazo. ^(32, 44) Esta perda óssea marginal tem origem numa combinação de fatores biológicos e mecânicos. ^(31, 32) A contaminação bacteriana, pode promover a ocorrência de periimplantite e reabsorção óssea progressiva. A colocação do implante numa posição incorreta também pode causar perda óssea marginal. A porção mais coronal do osso periimplantar pode ter tendência para reabsorver se o implante for colocado numa zona em que o osso vestibular residual é demasiado fino. A presença de *microthreads* na porção mais coronal do implante e a desconexão constante do pilar também podem levar à perda óssea marginal. ⁽³¹⁾ A perda óssea marginal é, no entanto, considerada aceitável se for inferior a 1mm no primeiro ano de função e a 0,2mm anualmente a partir do primeiro ano. ^(31, 45) Assim, períodos de follow up de 5 anos podem ser considerados adequados, visto que, períodos mais longos são pouco prováveis de demonstrar diferenças significativas. Com um *follow up* de cinco anos, Zuffetti *et al.* ⁽⁵⁾ e Abtahi *et al.* ⁽³¹⁾ verificaram que a tendência para existir uma menor perda óssea nos implantes teste se mantém. Existem, porém, estudos em que o *follow up* foi menor, nomeadamente, de apenas 6 meses ⁽³⁰⁾ ou 8 semanas. ⁽³²⁾ No geral, verificou-se um nível inferior de perda óssea periimplantar para os implantes associados a aplicação local de bifosfonatos. Já Kumar *et al.* ⁽⁹⁾, verificaram que apesar da perda óssea marginal ser menor inicialmente, aos 5 anos esta era semelhante entre os implantes teste e controlo. A perda óssea marginal foi avaliada através de radiografias periapicais pela técnica paralelométrica em todos os estudos ^(5, 30-32), existindo padronização interpacientes e nas medições intrapaciente. Aconselham-se, no entanto, estudos com avaliações mais precisas e padronizadas da remodelação óssea periimplantar para confirmar os resultados acima descritos.

Relativamente ao *follow-up*, apesar de existirem dois estudos com períodos de follow-up de 5 anos ^(5, 31), o dos restantes estudos incluídos foi relativamente curto (até 6 meses). É possível que, se estes estudos experimentais/ clínicos tivessem sido acompanhados durante mais tempo, a evidência acerca da eficácia da aplicação local de bifosfonatos na osteointegração dos implantes fosse melhor.

O efeito positivo da aplicação local dos bifosfonatos na osteointegração foi amplamente estudado em diversos modelos animais. ^(6, 17, 20, 33) Esta revisão tinha, também, como critério de inclusão ensaios clínicos em humanos, com o objetivo de tentar aproximar os resultados da questão PICO à realidade clínica. No entanto, apenas quatro artigos foram incluídos nesta revisão. ^(5, 30-32) Isto, demonstra a necessidade de realizar mais estudos clínicos acerca deste tópico. Adicionalmente, resta ainda determinar se a administração local de bifosfonatos num cenário clínico facilitaria ou não a osteointegração em pacientes com um

controle deficiente da placa bacteriana, indivíduos idosos, sistemicamente comprometidos ou fumadores pesados (mais de 10 cigarros por dia).

Além de que, quando se elabora uma pesquisa acerca da utilização dos bifosfonatos, na medicina dentária, diversos estudos acerca de osteonecrose dos maxilares relacionada com bifosfonatos (BRONJ) são encontrados. Esta representa um potencial efeito adverso da terapia com esta classe de fármacos.^(17, 46) Apesar do efeito dos bifosfonatos ainda não ser claro, a preocupação com o risco de BRONJ devido aos bifosfonatos ainda existe.⁽⁴⁷⁾ Assim, a associação entre a osteonecrose e a utilização sistêmica destes fármacos levanta a questão acerca da possibilidade da aplicação local dos bifosfonatos levar também à osteonecrose dos maxilares. Dos artigos incluídos na presente revisão narrativa, nenhum relatou o desenvolvimento de BRONJ nos participantes. Estes resultados sugerem que os bifosfonatos, quando aplicados localmente em doses baixas e numa administração única, podem ter um risco mínimo de induzir osteonecrose. No entanto, são necessários mais estudos com avaliação dos participantes a longo prazo, de forma a detetar possíveis efeitos adversos.

Tal como todos os estudos, a presente revisão narrativa também apresenta algumas limitações. Uma das mais relevantes passa pela heterogeneidade metodológica dos artigos selecionados para recolha de informação. A heterogeneidade verificada em combinação com o número limitado de estudos clínicos (realizados em humanos) incluídos faz com que os resultados apresentados sejam qualitativos e não quantitativos, permitindo um certo grau de subjetividade nas conclusões.

Apesar das pontuações relativamente altas, a avaliação qualitativa da literatura revelou que pode existir algum viés. Estas descobertas baseiam-se em dados obtidos principalmente de estudos com animais.^(6, 17, 20, 33) Nenhum dos estudos justificou o tamanho da sua amostra através de um cálculo estatístico adequado ou abordou os possíveis fatores de confusão presentes.

Adicionalmente, os artigos que obtêm resultados positivos têm maior probabilidade de ser publicados comparativamente àqueles que não demonstram efeitos benéficos.⁽⁴⁸⁾ Deste modo, o viés de publicação pode existir e representa uma limitação importante da revisão.

5. Conclusão

Em conclusão, os resultados da presente revisão narrativa indicam que a aplicação local de bifosfonatos parece promover a osteointegração, aumentando assim a taxa de sobrevivência dos mesmos. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com precaução dadas as diferenças metodológicas existentes entre o estudos.

O alendronato foi o bifosfonato estudado mais vezes. Com este, pode verificar-se uma menor perda óssea marginal e uma maior percentagem de contacto osso-implante associada a uma maior formação óssea. O pamidronato e ibandronato usados em conjunto ou separadamente foram utilizados em revestimentos de hidroxiapatite ou fibrinogénio, superfícies de titânio maquinado-polido ou tratamento térmico e levaram a maiores densidades ósseas, menor perda óssea periimplantar e um maior aumento no quociente de estabilidade implantar ao longo do tempo. Já o ácido zoledrónico demonstrou uma diminuição da perda óssea marginal, não existindo, no entanto, diferenças significativas no quociente de estabilidade implantar dos implantes durante a osteointegração, apesar da percentagem de contacto osso-implante ser maior. Por sua vez o clodronato parece estar associado a taxas de sobrevivência de implantes mais elevadas e menores alterações dimensionais periimplantares.

Até à data, os bifosfonatos acima descritos foram utilizados para aplicação local em estudos animais e clínicos, através de revestimentos da superfície ou utilização direta no leito implantar. Estes estudos tinham como objetivo melhorar a osteointegração de implantes. Apesar disto, são necessários mais ensaios clínicos aleatorizados com um nível superior de padronização metodológica e controlo da viés, para que o nível de evidência científica acerca das propriedades osteocondutoras destes fármacos em redor da superfície de implantes seja melhor.

6. Bibliografia

1. Sedghizadeh PP, Sun S, Jones AC, Sodagar E, Cherian P, Chen C, et al. Bisphosphonates in dentistry: Historical perspectives, adverse effects, and novel applications. *Bone*. 2021;147:115933. Epub 2021/03/20. doi: 10.1016/j.bone.2021.115933. PubMed PMID: 33757899.
2. Shah NP, Nayee S, Pazianas M, Sproat C. Beyond ONJ - A review of the potential uses of bisphosphonates in dentistry. *Br Dent J*. 2017;222(9):727-30. Epub 2017/05/13. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.412. PubMed PMID: 28496240.
3. Kellesarian SV, Subhi AS, Saleh Binshabaib M, Javed F. Effect of local zoledronate delivery on osseointegration: a systematic review of preclinical studies. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(7):530-41. Epub 2017/07/15. doi: 10.1080/00016357.2017.1350994. PubMed PMID: 28708011.
4. Lozano-Carrascal N, Salomó-Coll O, Hernández-Alfaro F, Gehrke SA, Gargallo-Albiol J, Calvo-Guirado JL. Do topical applications of bisphosphonates improve bone formation in oral implantology? A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(4):e512-e9. Epub 2017/06/19. doi: 10.4317/medoral.21887. PubMed PMID: 28624840; PubMed Central PMCID: PMC5549526 interest.
5. Zuffetti F, Testori T, Capelli M, Rossi MC, Del Fabbro M. The topical administration of bisphosphonates in implant surgery: a randomized split-mouth prospective study with a follow-up up to 5 years. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17 Suppl 1:e168-76. Epub 2013/10/11. doi: 10.1111/cid.12151. PubMed PMID: 24107257.
6. Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J Periodontol*. 1999;70(2):151-8. Epub 1999/04/02. doi: 10.1902/jop.1999.70.2.151. PubMed PMID: 10102552.
7. Guimarães MB, Bueno RS, Guimarães Blaya MB, Hirakata LM, Hübler R. Diphosphonate immobilization on hydroxyapatite-coated titanium - Method description. *Implant Dentistry*. 2013;22(4):356-9. doi: 10.1097/ID.0b013e31828edd13.
8. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. Bisphosphonate coating might improve fixation of dental implants in the maxilla: A pilot study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;39(7):673-7. doi: 10.1016/j.ijom.2010.04.002.
9. C KK, Bhattarai BP, Shrestha S, Shrestha B, Shrestha M. Effect of locally delivered bisphosphonates on alveolar bone: a systematic review and meta-analysis. *Journal of*

Evidence Based Dental Practice. 2021;101580. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2021.101580>.

10. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-45. Epub 2008/09/09. doi: 10.4065/83.9.1032. PubMed PMID: 18775204; PubMed Central PMCID: PMC2667901.
11. Fleisch H, Russell RG, Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature.* 1966;212(5065):901-3. Epub 1966/11/26. doi: 10.1038/212901a0. PubMed PMID: 4306793.
12. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20 Suppl 4:87-95. Epub 2009/08/12. doi: 10.1111/j.1600-0501.2009.01772.x. PubMed PMID: 19663954.
13. Yifat M, Hila E, Avraham H, Inchingolo F, Mortellaro C, Peleg O, et al. Histologic and Radiographic Characteristics of Bone Filler Under Bisphosphonates. *J Craniofac Surg.* 2019;30(4):1085-8. Epub 2019/03/26. doi: 10.1097/scs.00000000000005517. PubMed PMID: 30908448.
14. Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J Dent Educ.* 2008;72(8):919-29. Epub 2008/08/05. PubMed PMID: 18676801.
15. Fazmin IT, Huang CL, Jeevaratnam K. Bisphosphonates and atrial fibrillation: revisiting the controversy. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1474(1):15-26. Epub 2020/03/26. doi: 10.1111/nyas.14332. PubMed PMID: 32208537.
16. Stresing V, Fournier PG, Bellahcène A, Benzaïd I, Mönkkönen H, Colombel M, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates can inhibit angiogenesis in vivo without the involvement of farnesyl pyrophosphate synthase. *Bone.* 2011;48(2):259-66. Epub 2010/10/06. doi: 10.1016/j.bone.2010.09.035. PubMed PMID: 20920623.
17. Guimarães MB, Bueno RS, Blaya MB, Shinkai RS, Marques LM. Influence of the local application of sodium alendronate gel on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(11):1423-9. Epub 2015/06/20. doi: 10.1016/j.ijom.2015.05.013. PubMed PMID: 26088167.
18. Ogle OE. Implant surface material, design, and osseointegration. *Dent Clin North Am.* 2015;59(2):505-20. Epub 2015/04/04. doi: 10.1016/j.cden.2014.12.003. PubMed PMID: 25835806.
19. Abraham CM. A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. *Open Dent J.* 2014;8:50-5. Epub 2014/06/05. doi:

10.2174/1874210601408010050. PubMed PMID: 24894638; PubMed Central PMCID: PMC4040928.

20. Lee SJ, Oh TJ, Bae TS, Lee MH, Soh Y, Kim BI, et al. Effect of bisphosphonates on anodized and heat-treated titanium surfaces: An animal experimental study. *Journal of Periodontology*. 2011;82(7):1035-42. doi: 10.1902/jop.2010.100608.
21. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater*. 2007;23(7):844-54. Epub 2006/08/15. doi: 10.1016/j.dental.2006.06.025. PubMed PMID: 16904738.
22. Ting M, Jefferies SR, Xia W, Engqvist H, Suzuki JB. Classification and Effects of Implant Surface Modification on the Bone: Human Cell-Based In Vitro Studies. *J Oral Implantol*. 2017;43(1):58-83. Epub 2016/11/30. doi: 10.1563/aaid-joi-D-16-00079. PubMed PMID: 27897464.
23. Marenzi G, Impero F, Scherillo F, Sammartino JC, Squillace A, Spagnuolo G. Effect of Different Surface Treatments on Titanium Dental Implant Micro-Morphology. *Materials (Basel)*. 2019;12(5). Epub 2019/03/07. doi: 10.3390/ma12050733. PubMed PMID: 30836588; PubMed Central PMCID: PMC6427554.
24. Houshmand B, Rahimi H, Ghanavati F, Alisadr A, Eslami B. Boosting effect of bisphosphonates on osteoconductive materials: a histologic in vivo evaluation. *J Periodontal Res*. 2007;42(2):119-23. Epub 2007/02/20. doi: 10.1111/j.1600-0765.2006.00923.x. PubMed PMID: 17305869.
25. Kellesarian SV, Abduljabbar T, Vohra F, Gholamiazizi E, Malmstrom H, Romanos GE, et al. Does Local Ibandronate and/or Pamidronate Delivery Enhance Osseointegration? A Systematic Review. *Journal of Prosthodontics*. 2018;27(3):240-9. doi: 10.1111/jopr.12571.
26. Kellesarian SV, Abduljabbar T, Vohra F, Malignaggi VR, Malmstrom H, Romanos GE, et al. Role of local alendronate delivery on the osseointegration of implants: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;46(7):912-21. doi: 10.1016/j.ijom.2017.03.009.
27. Alenezi A, Chrcanovic B, Wennerberg A. Effects of local drug and chemical compound delivery on bone regeneration around dental implants in animal models: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 2018;33(1):e1-e18. doi: 10.11607/jomi.6333.
28. Guimarães MB, Antes TH, Dolacio MB, Pereira DD, Marquezan M. Does local delivery of bisphosphonates influence the osseointegration of titanium implants? A systematic

- review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;46(11):1429-36. doi: 10.1016/j.ijom.2017.04.014.
29. Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Hasan SM, Khan RS. Bisphosphonate releasing dental implant surface coatings and osseointegration: A systematic review. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2017;12(5):369-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2017.05.007>.
30. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone*. 2012;50(5):1148-51. Epub 2012/02/22. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.001. PubMed PMID: 22348981.
31. Abtahi J, Henefalk G, Aspenberg P. Randomised trial of bisphosphonate-coated dental implants: Radiographic follow-up after five years of loading. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;45(12):1564-9. doi: 10.1016/j.ijom.2016.09.001.
32. Abtahi J, Henefalk G, Aspenberg P. Impact of a zoledronate coating on early post-surgical implant stability and marginal bone resorption in the maxilla—A split-mouth randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*. 2019;30(1):49-58. doi: 10.1111/clr.13391.
33. Meraw SJ, Reeve CM. Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *J Periodontol*. 1999;70(10):1228-33. Epub 1999/10/26. doi: 10.1902/jop.1999.70.10.1228. PubMed PMID: 10534078.
34. Jaffin RA, Berman CL. The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis. *J Periodontol*. 1991;62(1):2-4. Epub 1991/01/01. doi: 10.1902/jop.1991.62.1.2. PubMed PMID: 2002427.
35. Del Fabbro M, Testori T, Francetti L, Taschieri S, Weinstein R. Systematic review of survival rates for immediately loaded dental implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2006;26(3):249-63. Epub 2006/07/14. PubMed PMID: 16836167.
36. Russell RG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008;19(6):733-59. Epub 2008/01/25. doi: 10.1007/s00198-007-0540-8. PubMed PMID: 18214569.
37. Simon JA. Are all bisphosphonates the same? Potential reasons for clinical differences: a perspective. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(4):719-27. Epub 2010/03/06. doi: 10.1089/jwh.2008.1196. PubMed PMID: 20201704.

38. Li J, Yin X, Huang L, Mouraret S, Brunski JB, Cordova L, et al. Relationships among Bone Quality, Implant Osseointegration, and Wnt Signaling. *J Dent Res*. 2017;96(7):822-31. Epub 2017/06/03. doi: 10.1177/0022034517700131. PubMed PMID: 28571512; PubMed Central PMCID: PMC5480808.
39. Truhlar RS, Orenstein IH, Morris HF, Ochi S. Distribution of bone quality in patients receiving endosseous dental implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55(12 Suppl 5):38-45. Epub 1997/12/11. doi: 10.1016/s0278-2391(16)31196-x. PubMed PMID: 9393425.
40. Porter JA, von Fraunhofer JA. Success or failure of dental implants? A literature review with treatment considerations. *Gen Dent*. 2005;53(6):423-32; quiz 33, 46. Epub 2005/12/22. PubMed PMID: 16366052.
41. Schätzle M, Männchen R, Balbach U, Hämmerle CH, Toutenburg H, Jung RE. Stability change of chemically modified sandblasted/acid-etched titanium palatal implants. A randomized-controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(5):489-95. Epub 2009/03/24. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01694.x. PubMed PMID: 19302392.
42. Lian Z, Guan H, Ivanovski S, Loo YC, Johnson NW, Zhang H. Effect of bone to implant contact percentage on bone remodelling surrounding a dental implant. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(7):690-8. Epub 2010/04/27. doi: 10.1016/j.ijom.2010.03.020. PubMed PMID: 20418064.
43. Barfeie A, Wilson J, Rees J. Implant surface characteristics and their effect on osseointegration. *Br Dent J*. 2015;218(5):E9. Epub 2015/03/15. doi: 10.1038/sj.bdj.2015.171. PubMed PMID: 25766196.
44. Smith DE, Zarb GA. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent*. 1989;62(5):567-72. Epub 1989/11/01. doi: 10.1016/0022-3913(89)90081-4. PubMed PMID: 2691661.
45. Albrektsson T, Buser D, Sennerby L. On crestal/marginal bone loss around dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012;27(4):736-8. Epub 2012/08/01. PubMed PMID: 22848874.
46. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorcken JB. Osteonecrosis of the jaw related to the use of bisphosphonates. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(4):315-22. Epub 2007/06/05. doi: 10.1097/CCO.0b013e32819f820b. PubMed PMID: 17545793.
47. Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol*. 2010;81(4):479-84. Epub 2010/04/07. doi: 10.1902/jop.2009.090587. PubMed PMID: 20367090.

48. Scholey JM, Harrison JE. Publication bias: raising awareness of a potential problem in dental research. *Br Dent J*. 2003;194(5):235-7. Epub 2003/03/27. doi: 10.1038/sj.bdj.4809923. PubMed PMID: 12658296.

Anexos

Anexo A

Tabela 1- Artigos excluídos da revisão narrativa e respectivos critérios de exclusão


Critério de exclusão	Autor Ano de publicação
Administração sistêmica de bifosfonatos	He <i>et al.</i> , 2019 Dundar <i>et al.</i> , 2017 Karlsson <i>et al.</i> , 2015 Kim <i>et al.</i> , 2011 Eberhardt <i>et al.</i> , 2007
Outro tipo de publicação	Khamis <i>et al.</i> , 2018 Denissen <i>et al.</i> , 2000 Barik <i>et al.</i> , 2020 Frizzera <i>et al.</i> , 2021 Basso <i>et al.</i> , 2018 Kim <i>et al.</i> , 2017 Guimarães <i>et al.</i> , 2013 Abtahi <i>et al.</i> , 2010 Lozano-carrascal <i>et al.</i> , 2017 Sedghizadeh <i>et al.</i> , 2021
Participantes com alterações fisiológicas ou patologias (induzidas ou congênitas)	Qi <i>et al.</i> , 2012 Lin <i>et al.</i> , 2019 Tsetsenekou <i>et al.</i> , 2012 Yildiz <i>et al.</i> , 2010
Idioma	Zang <i>et al.</i> , 2011

Tabela 2- Bifosfonatos estudados nos artigos incluídos na revisão narrativa.

Bifosfonato	Etidronato	Clodronato	Alendronato	Risedronato	Ibandronato	Pamidronato	Ácido Zoledrónico
Estudo							
Kellesarian <i>et al.</i>, 2018					X	X	
Kellesarian <i>et al.</i>, 2017							X
Kellesarian <i>et al.</i>, 2017			X				
Alenezi <i>et al.</i>, 2018			X	X			X
Guimarães <i>et al.</i>, 2017		X	X		X	X	
Kumar <i>et al.</i>, 2021			X				
Najeib <i>et al.</i>, 2017			X		X	X	X
Zuffetti <i>et al.</i>, 2015		X					
Abtahi <i>et al.</i>, 2019							X
Abthahi <i>et al.</i>, 2016					X	X	
Abthahi <i>et al.</i>, 2012					X	X	
Guimarães <i>et al.</i>, 2015			X				
Meraw <i>et al.</i>, 1999			X				
Meraw <i>et al.</i>, 1999			X				
Lee <i>et al.</i>, 2010					X		

Anexo B

1. Ficha CASP estudos de coorte (aplicada nos estudos experimentais em animais).



CNSP
Critical Appraisal
Skills Programme

www.casp-uk.net
info@casp-uk.net
Summertown Pavilion, Middle
Way Oxford OX2 7JG

CASP Checklist: 12 questions to help you make sense of a Cohort Study

How to use this appraisal tool: Three broad issues need to be considered when appraising a cohort study:

- ✓ Are the results of the study valid? (Section A)
- ✓ What are the results? (Section B)
- ✓ Will the results help locally? (Section C)

The 12 questions on the following pages are designed to help you think about these issues systematically. The first two questions are screening questions and can be answered quickly. If the answer to both is "yes", it is worth proceeding with the remaining questions. There is some degree of overlap between the questions, you are asked to record a "yes", "no" or "can't tell" to most of the questions. A number of facilitated prompts are given after each question. These are designed to remind you why the question is important. Record your reasons for your answers in the spaces provided.


About: These checklists were designed to be used as educational pedagogic tools, as part of a workshop setting, therefore we do not suggest a scoring system. The core CASP checklists (randomised controlled trial & systematic review) were based on JAMA Users' guides to the medical literature 1994 (adapted from Guyatt GH, Sackett DL, and Cook DJ), and piloted with health care practitioners.

For each new checklist, a group of experts were assembled to develop and pilot the checklist and the workshop format with which it would be used. Over the years overall adjustments have been made to the format, but a recent survey of checklist users reiterated that the basic format continues to be useful and appropriate.

Referencing: we recommend using the Harvard style citation, i.e.: *Critical Appraisal Skills Programme (2018). CASP [insert name of checklist i.e. Cohort Study] Checklist [online]. Available at: URL. Accessed: Date Accessed.*

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial-Share A like. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> www.casp-uk.net

Critical Appraisal Skills Programme (CASP) part of Oxford Centre for Tropical Medicine and Global Health. www.casp-uk.net



CNSP
Critical Appraisal
Skills Programme

Paper for appraisal and reference:

Section A: Are the results of the study valid?

1. Did the study address a clearly focused issue?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: A question can be 'focused' in terms of

- the population studied
- the risk factors studied
- Is it clear whether the study tried to detect a beneficial or harmful effect
- the outcomes considered

Comments:

2. Was the cohort recruited in an acceptable way?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Look for selection bias which might compromise the generalisability of the findings:

- was the cohort representative of a defined population
- was there something special about the cohort
- was everybody included who should have been

Comments:

Is it worth continuing?

3. Was the exposure accurately measured to minimise bias?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT:** Look for measurement or classification bias:
- did they use subjective or objective measurements
 - do the measurements truly reflect what you want them to (have they been validated)
 - were all the subjects classified into exposure groups using the same procedure

Comments:

4. Was the outcome accurately measured to minimise bias?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT:** Look for measurement or classification bias:
- did they use subjective or objective measurements
 - do the measurements truly reflect what you want them to (have they been validated)
 - has a reliable system been established for detecting all the cases (for measuring disease occurrence)
 - were the measurement methods similar in the different groups
 - were the subjects and/or the outcome assessor blinded to exposure (does this matter)

Comments:

5. (a) Have the authors identified all important confounding factors?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT:**
- list the ones you think might be important, and ones the author missed

Comments:

5. (b) Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT:**
- look for restriction in design, and techniques e.g. modelling, stratified, regression, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors

Comments:

6. (a) Was the follow up of subjects complete enough?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT:** Consider
- the good or bad effects should have had long enough to reveal themselves
 - the periods that are lost to follow-up and how different approaches to those available for assessment
 - in an open or dynamic cohort, was there anything special about the outcome of the people leaving, or the exposure of the people entering the cohort

6. (b) Was the follow up of subjects long enough?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

Section B: What are the results?

7. What are the results of this study?

- HINT: Consider
- what are the bottom line results
 - have they reported the rate or the proportion between the exposed/unexposed, the ratio/risk difference
 - how strong is the association between exposure and outcome (RR)
 - what is the absolute risk reduction (ARR)

Comments:

8. How precise are the results?

- HINT:
- look for the range of the confidence intervals, if given

Comments:

9. Do you believe the results?

Yes:

Can't Tell:

No:

HINT: Consider

- big effect is hard to ignore
- can it be due to bias, chance or confounding
- are the design and methods of this study sufficiently flawed to make the results unreliable
- Bradford Hills criteria (e.g. time sequence, dose response [resident, biological plausibility, consistency])

Comments:

Section C: Will the results help locally?

10. Can the results be applied to the local population?

Yes:

Can't Tell:

No:

- HINT: Consider whether
- a cohort study was the appropriate method to answer this question
 - the subjects covered in this study could be sufficiently different from your population to cause concern
 - your local setting is likely to differ much from that of the study
 - you can quantify the local benefits and harms

Comments:

11. Do the results of this study fit with other available evidence?

Yes:

Can't Tell:

No:

Comments:

12. What are the implications of this study for practice?

Yes
Can't Tell
No

- HINT:** Consider
- one observational study rarely provides sufficiently robust evidence to recommend changes to clinical practice or within health policy decision making
 - for certain questions, observational studies provide the only evidence
 - recommendations from observational studies are always stronger when supported by other evidence

Comments:

2. Ficha CASP ensaios clínicos aleatorizados .



CASP Randomised Controlled Trial Standard Checklist

11 questions to help you make sense of a randomised controlled trial (RCT)

Main issues for consideration: Several aspects need to be considered when appraising a randomised controlled trial:

- ✓ Is the basic study design valid for a randomised controlled trial? (Section A)
- ✓ Was the study methodologically sound? (Section B)
- ✓ What are the results? (Section C)
- ✓ Will the results help locally? (Section D)

The 11 questions in the checklist are designed to help you think about these aspects systematically.

How to use this appraisal tool: The first three questions (Section A) are screening questions about the validity of the basic study design and can be answered quickly. If, in light of your responses to Section A, you think the study design is valid, continue to Section B to assess whether the study was methodologically sound and if it is worth continuing with the appraisal by answering the remaining questions in Sections C and D.

Record 'Yes', 'No' or 'Can't tell' in response to the questions. Prompts below all but one of the questions highlight the issues it is important to consider. Record the reasons for your answers in the space provided. As CASP checklists were designed to be used as educational/teaching tools in a workshop setting, we do not recommend using a scoring system.

About CASP Checklist: The CASP RCT checklist was originally based on JAMA Users' guides to the medical literature 1994 (adapted from Guyatt GH, Sackett DL and Cook DJ) and piloted with healthcare practitioners. This version has been updated taking into account the CONSORT 2010 guideline (<http://www.consort-statement.org/consort2010> accessed 16 September 2020).

Question: CASP recommends using the Harvard style, i.e. Critical Appraisal Skills Programme (2020). CASP (insert name of checklist, i.e. Randomised Controlled Trial) Checklist. (online) Available at: insert URL. Accessed: insert date accessed.

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial-Share A like. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Critical Appraisal Skills Programme (CASP) part of Oxford Centre for Tropical and Public Health Ltd www.casp-uk.net



Study and citation:

Section A: Is the basic study design valid for a randomised controlled trial?

1. Did the study address a clearly focused research question? CONSIDER: Was the study designed to assess the outcomes of an intervention? Is the research question 'focused' in terms of: • Population studied • Intervention • Comparison/Chosen • Outcome measured?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>
2. Was the assignment of participants to interventions randomised? CONSIDER: How was randomisation carried out? Was the method appropriate? Was randomisation sufficient to eliminate selection bias? Were the allocation sequence concealed from investigators and participants?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>
3. Were all participants who entered the study accounted for at its conclusion? CONSIDER: Were losses to follow-up and exclusions after randomisation accounted for? Were participants analysed in the study according to the original randomised (intention-to-treat analysis)? Was the study stopped early? If so, what was the reason?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>

Section B: Was the study methodologically sound?

4. Were the participants blind to intervention they were given? Were the investigators blind to the intervention they were giving to participants? Were the people assessing/analysing outcomes's blinded?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>
5. Were the baseline characteristics of each study group (e.g. age, sex, socio-economic group) clearly set out? Were there any differences between the study groups that could affect the outcome?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>

<p>6. Apart from the experimental intervention, did each study group receive the same level of care (that is, were they treated equally)?</p> <p>CONSIDER:</p> <ul style="list-style-type: none"> Was there a clearly defined study protocol? If any additional interventions were given (e.g. tests or treatments), were they similar between the study groups? Were the follow-up intervals the same for each study group? 			<p>Yes <input type="checkbox"/></p> <p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't tell <input type="checkbox"/></p>
Section C: What are the results?			
<p>7. Were the effects of intervention reported comprehensively?</p> <p>CONSIDER:</p> <ul style="list-style-type: none"> Was a power calculation undertaken? What outcomes were measured, and were they clearly specified? How were the results expressed? For binary outcomes, were relative and absolute effects reported? Were the results reported for each outcome in each study group at each outcome interval? Was there missing or incomplete data? Was there differential drop-out between the study groups that could affect the results? Were potential sources of bias identified? Which statistical tests were used? Were <i>p</i> values reported? 			<p>Yes <input type="checkbox"/></p> <p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't tell <input type="checkbox"/></p>
<p>8. Was the precision of the estimate of the intervention or treatment effect reported?</p> <p>CONSIDER:</p> <ul style="list-style-type: none"> Were confidence intervals (CIs) reported? 			<p>Yes <input type="checkbox"/></p> <p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't tell <input type="checkbox"/></p>
<p>9. Do the benefits of the experimental intervention outweigh the harms and costs?</p> <p>CONSIDER:</p> <ul style="list-style-type: none"> What was the size of the intervention or treatment effect? Were harms or unintended effects reported for each study group? Was a cost-effectiveness analysis undertaken? (Cost-effectiveness analysis allows a comparison to be made between different interventions used in the care of the same condition or problem.) 			<p>Yes <input type="checkbox"/></p> <p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't tell <input type="checkbox"/></p>

3

Section D: Will the results help locally?			
<p>10. Can the results be applied to your local population/in your context?</p> <p>CONSIDER:</p> <ul style="list-style-type: none"> Are the study participants similar to the people in your context? Would any difference between your population and the study participants alter the outcomes reported in the study? Are the outcomes important to your population? Are there any outcomes you would have noticed or reported that have not been studied or reported? Are there any limitations of the study that would affect your decision? 			<p>Yes <input type="checkbox"/></p> <p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't tell <input type="checkbox"/></p>
<p>11. Would the experimental intervention provide greater value to the people in your care than any of the existing interventions?</p> <p>CONSIDER:</p> <ul style="list-style-type: none"> What resources are needed to introduce this intervention taking into account time, finances, and skills development or training needs? Are you able to divert resources in one or more existing interventions in order to be able to reinvest in the new interventions? 			<p>Yes <input type="checkbox"/></p> <p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't tell <input type="checkbox"/></p>
<p>APPRAISAL SUMMARY: Record key points from your critical appraisal in this box. What is your conclusion about the paper? Would you use it to change your practice or to recommend changes to care/interventions used by your organisation? Could you judiciously implement this intervention without delay?</p>			

4

3. Ficha CASP revisão sistemática.



CASP Checklist: 10 questions to help you make sense of a Systematic Review

How to use this appraisal tool: Three broad issues need to be considered when appraising a systematic review study:

- ✓ Are the results of the study valid? (Section A)
- ✓ What are the results? (Section B)
- ✓ Will the results help locally? (Section C)

The 10 questions on the following pages are designed to help you think about these issues systematically. The first two questions are screening questions and can be answered quickly. If the answer to both is "yes", it is worth proceeding with the remaining questions. There is some degree of overlap between the questions, you are asked to record a "yes", "no" or "can't tell" to most of the questions. A number of italicised prompts are given after each question. These are designed to remind you why the question is important. Record your reasons for your answers in the spaces provided.

About: These checklists were designed to be used as educational pedagogic tools, as part of a workshop setting, therefore we do not suggest a scoring system. The core CASP checklists (randomised controlled trial & systematic review) were based on JAMA 'Users' guides to the medical literature 1994 (adapted from Guyatt GH, Sackett DL, and Cook DJ), and piloted with health care practitioners.

For each new checklist, a group of experts were assembled to develop and pilot the checklist and the workshop format with which it would be used. Over the years overall adjustments have been made to the format, but a recent survey of checklist users reiterated that the basic format continues to be useful and appropriate.

Referencing: we recommend using the Harvard style citation, i.e.: *Critical Appraisal Skills Programme* (2018). *CASP* [insert name of checklist i.e. Systematic Review] Checklist. [online] Available at: URL. Accessed: Date Accessed.

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial-Share A Like. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> www.casp-uk.net

Critical Appraisal Skills Programme (CASP) part of Oxford Centre for Tropical Medicine Ltd www.casp-uk.net



Paper for appraisal and reference:

Section A: Are the results of the review valid?

1. Did the review address a clearly focused question?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: An issue can be 'focused' in terms of

- the population studied
- the intervention given
- the outcome considered

Comments:

2. Did the authors look for the right type of papers?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: The best sort of studies would

- address the review's question
- have an appropriate study design (usually RCTs for papers evaluating interventions)

Comments:

Is it worth continuing?

3. Do you think all the important, relevant studies were included?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Look for

- which bibliographic databases were used
- follow up from reference lists
- personal contact with experts
- unpublished as well as published studies
- non-English language studies

Comments:

4. Did the review's authors do enough to assess quality of the included studies?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the studies' results ('All that glitters is not gold' Merchant of Venice – Act II Scene 7)

Comments:

5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider whether results were similar from study to study
 • results of all the included studies are clearly displayed
 • results of different studies are similar
 • reasons for any variations in results are discussed

Comments:

Section B: What are the results?

6. What are the overall results of the review?

HINT: Consider
 • If you are clear about the review's 'bottom line' results
 • what these are (numerically if appropriate)
 • how were the results expressed (NNT, odds ratio etc.)

Comments:

7. How precise are the results?

HINT: Look at the confidence intervals, if given

Comments:

Section C: Will the results help locally?

8. Can the results be applied to the local population?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider whether the patients covered by the review could be sufficiently different to your population to cause concern
 • your local setting is likely to differ much from that of the review

Comments:

9. Were all important outcomes considered?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider whether there is other information you would like to have seen

Comments:

10. Are the benefits worth the harms and costs?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider even if this is not addressed by the review, what do you think?

Comments: