

Guillaume Jean Philippe Follini

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2018.

Guillaume Jean Philippe Follini

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2018.

Guillaume Jean Philippe Follini

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
Como parte dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária

RESUMO:

Esta revisão sistemática de artigos estuda as aplicações do Alendronato tópico em odontologia possível no consultório. É dividida em três partes. Uma que lembra as bases sobre os bisfosfonatos e o ciclo ósseo para compreender o estudo; uma que relata as ações dos bisfosfonatos sobre o metabolismo ósseo, e uma discussão sobre as utilizações em odontologia. O que se pode concluir após a investigação é que nas diferentes formas existentes da periodontite, depois de uma extração ou na colocação de implantes, o Alendronato foi eficaz no processo da regeneração do osso perdido sem apresentação qualquer de efeito adverso.

Palavras chaves: Regeneração óssea, Cirurgia, Periodontite, Avulsão, Implantologia, Alendronato, Tópico.

ABSTRACT:

This systematic revision of articles is about topical application of Alendronate in odontology into the ambient of private dental clinic. It is reviewed in three parts. The first one is reminding onto basics about bisphosphonates and the bone cycle to understand this study; the second one is about the relationship between bone and bisphosphonates and the third one is a discussion about their use in odontology. What we can conclude after the investigation is treating different forms of periodontitis, after an extraction, or collocating implants, the Alendronate is efficient in lost bone regeneration without evidences of side effects.

Key Words: Bone regeneration, Surgery, Periodontitis, Avulsion, Implantology, Alendronate, Topical.

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

DEDICATÓRIA:

Queria dedicar este trabalho aos meus pais que confiaram em mim desde o início e que me apoiaram durante os meus estudos.

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

AGRADECIMENTOS:

Agradeço as pessoas que me acompanharam durante os anos passados no Porto e na faculdade. Em particular alguns companheiros da turma 1 com quem eu passei a maioria do tempo. Agradeço também aos professores que me ajudaram durante esses tempos e particularmente ao Professor Doutor José Paulo de Macedo que me ajudou na elaboração e redação deste trabalho.

Agradeço também aos meus pais, à minha família, à minha companheira Morgane, ao Maori, e aos meus amigos em “Biterre” pelos bons momentos e apoio.

Um obrigado aos médicos dentistas, Dr. Nicolas Bousquet, Dr. Nicolas Gardez, e Dr. Guilhem Icard, pela partilha dos seus conhecimentos e pelo acolhimento nos seus consultórios.

ÍNDICE:

Introdução	1
I) Pré-requisitos.....	2
1. Os bisfosfonatos.....	2
i. Definição.....	2
ii. Limitações	3
a. Contraindicações do uso de bisfosfonatos	3
b. A BRONJ	3
c. Outros efeitos adversos	4
2. O ciclo ósseo.....	4
i. As células formadoras.....	4
ii. As células osteolíticas.....	5
iii. A remodelação óssea	5
II) A ação dos bisfosfonatos sobre o osso num objetivo de regeneração	6
1. A ação ao nível celular.....	6
2. A ação sobre a superfície mineral.....	7
3. A ação durante a inflamação devida a micro-organismos	8
III) Discussão sobre a utilização dos BP em Medicina Dentaria no consultório.....	9
1. Após uma extração.....	9
2. Após uma avulsão.....	10
3. Para tratar uma periodontite.....	10
i. Periodontite crónica e agressiva	11
ii. Pacientes com periodontite crónica e Diabete Mellitus tipo II	12
iii. A remodelação óssea	12
iv. O ALN em associação ao PRF	12
a. A associação no caso da periodontite cronica.....	13
b. A associação no caso de uma lesão de furca de grau 2.....	13
4. No caso de implantes	14
Conclusão.....	15
Bibliografia	16

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

ÍNDICE DE FIGURA:

1) Cattalini *et al.* 2012, Estrutura dos bisfosfonatos.....2

ÍNDICE DE ANEXO:

1) Fases do ciclo ósseo (Anexo 1).....	I
2) Tabelas de resultados no tratamento da periodontite (Anexo 2).....	III
3) Indicações da ANSM francesa sobre o Alendronate (Anexo 3).....	V
4) Permissões de utilização da figura 1 (Anexo 4).....	VIII

ABREVIACÕES:

- ALN: Alendronate/ Alendronato.
- AP: Aggressive periodontitis/ Periodontite agressiva.
- BMP: Bone Morphogenetic Protein/ Proteína Morfogenética do Osso.
- BP: Bisphosphonates/ Bisfosfonatos.
- BRONJ: Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw/
Necrose Maxilar Relacionada ao Uso de Bisfosfonatos.
- CAL: Clinical Attachment Loss/ Perda de inserção clínica.
- CP: Chronic Periodontitis/ Periodontite crónica.
- DM: Diabetes Mellitus.
- FGF 2: Fibroblast Growth Factor 2/ Fator de Crescimento Fibroblástico 2.
- IBD: Intra-Bony Defect/ Defeito Intraósseo.
- IGF: Insulin-like Growth Factor/ Fator de Crescimento semelhante a Insulina.
- IL-6: Inter-leucine 6/ Inter-Leucina 6.
- M.E.C.: Extra Cellular Matrix/ Matriz Extra Celular.
- OPG: Osteoprotegerin/ Osteoprotegerina.
- PTH: Parathyroid Hormone/ Hormona Paratiroide.
- PRF: Platelet Rich Fibrin/ Fibrina Enriquecida em Plaquetas.
- RANKL: Receptor activator of nuclear factor-Kappa B ligand.
- RAR: Scaling and root planning (SRP)/ Raspagem e Alisamento Radicular.
- TGF β : Transforming Growth Factor Beta/ Fator de Crescimento Transformado Beta.
- TRAP: Tartrate-Resistant Acid Phosphatase/ Fosfatase Resistente a Acido Tartárico.
- ZOL: Zoledronate/ Zoledronato.

INTRODUÇÃO:

A perda do osso de suporte é uma condição grave e pode ter diferentes origens tais como periodontais, traumáticas, ... Hoje em dia, a recuperação de osso perdido nos maxilares é um desafio importante na prática da Medicina Dentária, e é essencial tentar reconstruir o osso porque vai permitir conservar os dentes remanescentes, colocar implantes e melhorar a vida do paciente. Existem muitas técnicas com base de cirurgia, enxertos e medicamentos.

Os bisfosfonatos são medicamentos usados em Medicina Geral que parecem ser de um grande apoio em medicina dentária.

O objetivo desse estudo é, através de uma pesquisa de artigos científicos, ver como os bisfosfonatos atuam sobre o osso e as aplicações decorrentes possíveis, em boca, e nomeadamente numa utilização tópica.

As pesquisas foram feitas através o site Pubmed, as palavras chaves que foram utilizadas “Bisphosphonates”, “Bone”, “Dental”, “Engineering”, “Extraction”, “Periodontitis”, “Tooth”, “Avulsion”, “Implants”, com diferentes combinações de palavras permitiam ter o máximo de artigos relevantes. O primeiro meio de seleção de artigos foi através dos títulos e dos resumos. Alguns destes que já foram selecionados, tiveram uma seleção de recomendações de outros artigos, relacionados com o tópico.

O problema nesta pesquisa bibliográfica, é tentar encontrar informações suficientes sobre o tema, porque a utilização do medicamento neste domínio é recente, sobretudo em administração tópica, por isso, ainda não há bastante bibliografia suficiente para confirmar que os bisfosfonatos administrados topicamente, só vão a ter um efeito benéfico sobre o paciente, sem prejuízos.

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

I) Pré-requisitos:

1. Os bisfosfonatos:

i. Definição:

Os bisfosfonatos (BP) são uma categoria de medicamentos usados em varias áreas da medicina como a endocrinologia, a oncologia, a imagiologia, a ortopedia e a odontologia. A forte relação, entre os bisfosfonatos e o osso permite usar esse medicamento como transportador, associando-lhe por exemplo radioisótopos, anti-inflamatórios, antineoplásicos... (Cole *et al.* 2016).

São classificados em duas categorias, bisfosfonatos azotados e não azotados. E dentro dos azotados, existe dois grupos chamados alkyl-amino BP (alendronate e pamidronate) e heterocíclicos-N-BP (zoledronate e risedronate).

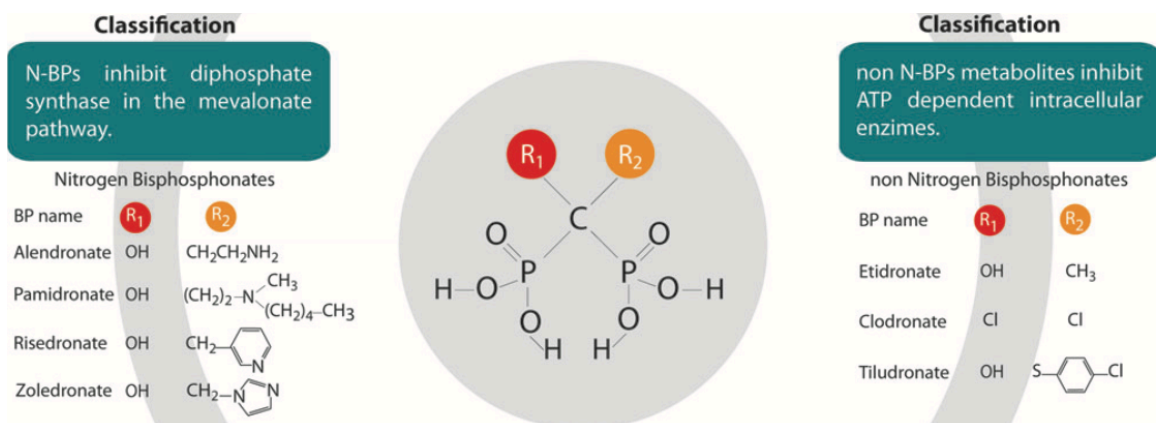


Figura 1: Estrutura dos bisfosfonatos (Cattalini *et al.* 2012).

No centro deste esquema, repara-se a estrutura geral dos BP, com sua estrutura característica e no seu centro o carbono que forma a lesão P-C-P que é resistente à hidrólise enzimática no corpo. Esta ligação foi criada para ter uma molécula biologicamente ativa que pode ir no seu local de ação sem ser submetida à degradação enzimática.

O primeiro radical (R1) é responsável pela especificidade e a ligação ao osso. O segundo (R2) é responsável da potência do BP, da sua ação sobre o osso, e, também da ligação ao osso. Os azotados têm uma ligação mais forte ao nível do R2. O bisfosfonato liga-se com a hidroxiapatite do osso. Os com um -OH no R1 têm uma ligação mais forte à hidroxiapatite.

O Alendronato é a molécula com a afinidade mais forte com a hidroxiapatite devido à angulação e à distancia da ligação N-H-O. Um R2 carregado negativamente (ALN, ZOL, IBAN) aumenta

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

a capacidade do bisfosfonato de se-ligar com a superfície mineral que tem iões Ca^{2+} (Cattalini *et al.* 2012).

ii. Limitações:

a. Contraindicações do uso de bisfosfonatos: (ANSM, agencia nacional da segurança do medicamento francesa).

- Osteomalacia e raquitismo
- Gravidez e aleitamento
- Insuficiência renal severa (Clarência creatinina $<30\text{ml/mn}$)
- Hipocalcemia
- Hipersensibilidade a um dos componentes
- Fratura recente

São só exemplos, a lista completa é disponível em anexos. (Cf. anexo 2).

b. A BRONJ: (Pazianas *et al.* 2007, Patel *et al.* 2012, Schiodt *et al.* 2012).

A BRONJ traduzida por Osteonecrose da maxila relacionada com os bisfosfonatos é uma das reações adversas do uso dos bisfosfonatos em sistémico. Tem características próprias:

- Pacientes tratados com bisfosfonatos no momento do diagnóstico ou antes (a semivida intraóssea dos bisfosfonatos é longa)
- Sem irradiação prévia dos maxilares
- Sem metástases ao nível da osteonecrose
- A lesão não regride com o tempo

As lesões tendem a surgir depois de um ato cirúrgico invasivo tal como uma extração.

Existem duas formas de BRONJ, a exposta, com manifestações intraorais, e a não exposta, com manifestações intraósseas. No seu estudo, Schiodt *et al.* tiveram 14% de não exposta e 86% de exposta.

A incidência da BRONJ é maior nos pacientes tratados por via endovenosa do que pela via oral. 68% dos doentes com esta condição foram tratados por cancro e 33% por osteoporose (Schiodt

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

et al.) considerando exposta e não exposta. Mas Woo *et al.* tiveram 4,1% de doentes com BRONJ tratados por osteoporose e 91,6% por cancro só considerando a forma exposta.

Quanto mais longo é o tratamento e mais administrações forem feitas, mais elevado é o risco de ter essa condição. O tipo, a potência, o tempo de semivida no osso e o nível de ligação ao osso do bisfosfonato têm importância também na probabilidade de desenvolver esta condição. Nunca foi assinalado um caso de BRONJ no caso de aplicação tópica, mas é preciso saber que este tipo grave de complicações associado aos bisfosfonatos existe.

Aguirre *et al.* (2010) explicam que não foi encontrada BRONJ em pacientes tratados com ALN em monoterapia, o que é uma das vantagens de escolher este bifosfonato.

c. Outros efeitos adversos na administração sistémica: (ANSM).

Podem surgir náuseas, dor epigástrica, vômitos, dispepsia, (perda de peso devida a essas condições). São só exemplos, a lista completa é disponível em anexos. (Cf. anexo 2).

2. O ciclo ósseo:

As células do osso são classificadas em duas categorias, as células de osteoformação: os osteoblastos, os osteócitos; e as células da reabsorção óssea que são os osteoclastos.

As osteoformadoras são de origem mesenquimatosa e as reabsorvedoras são de origem hematopoiética (linha monocitária).

i. As células formadoras: (Kierszenbaum 2012).

Existem os osteócitos que são osteoblastos diferenciados que são no osso, recobertos de todos os lados por Matriz Extra-Celular, e têm prolongamentos citoplasmáticos que comunicam entre eles. O seu papel é de manter a MEC e manter uma boa homeostasia da calcemia com a sua capacidade limitada de síntese e degradação do osso.

Existem também os osteoblastos ativados que têm uma grande capacidade de formação de osso. A membrana basal dos osteoblastos é rica em fosfatase alcalina que é um marcador biológico da remodelação óssea.

Os osteoblastos ficam na superfície do osso e formam uma camada única que recobre todos os sítios da formação ativa do osso.

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

Os osteoblastos sintetizam os constituintes orgânicos da MEC e põem osteoide na interface com o osso. Estes produtos são o colagénio de tipo I, a osteocalcina, a osteopontina, a sialoproteína óssea, a fosfatase alcalina, e fatores de crescimento.

ii. As células osteolíticas: (Kierszenbaum 2012).

Os osteoclastos degradam o osso na remodelação óssea.

Os seus precursores são os monócitos, que atingem o osso por via sanguínea e fundem-se para formar os osteoclastos. Este processo de formação é controlado pelos osteoblastos e as células da medula óssea.

Os osteoclastos são activados por períodos em que há necessidade metabólica de cálcio. O cálcio do osso é transferido para o sangue, provocado por a regulação da calcitonina, esta última regulada pelos osteoblastos, vitamina D3 e as células da medula óssea.

Os osteoclastos degradam o osso nas lacunas de Howship, um local ácido fechado criado por eles, que permite a dissolução da parte inorgânica e orgânica.

iii. A remodelação óssea: (Najm *et al.* 2008).

O osso tem a capacidade de manter o potencial de regeneração nos adultos, pode se remodelar continuamente. Este processo é chamado remodelação óssea, pode reparar danos, substituir o osso antigo e adaptar-se às tensões geradas por forças exercidas sobre o osso. A remodelação faz-se principalmente com a ação de duas células, os osteoblastos que produzem novo osso, e os osteoclastos que reabsorvem-lo.

O ciclo de remodelação dura aproximadamente 3 meses e é constituído de 5 fases:

- 1) Ativação
- 2) Reabsorção
- 3) Reversão
- 4) Formação
- 5) Imobilidade/ Terminus

Essa remodelação é constituída de fases de reabsorção e de formação óssea.

Mais detalhes em anexo. (Cf. anexo 1).

II) A ação dos bisfosfonatos sobre o osso num objetivo de regeneração:

O ALN é um potente inibidor da reabsorção óssea através da supressão de recrutamento, da atividade, da adesão dos osteoclastos e promove a morte deles. O ALN é responsável pela inibição da via do mevalonato, o que afeta a prenilação das proteínas dos osteoclastos que provoca a apoptose da célula. Mais, através do contacto com o ALN, os osteoblastos secretam inibidores de osteoclastos que alteram as funções dos osteoclastos. Eles desaceleram a perda óssea e aumentam a resistência à fratura do osso (Kanoriya *et al.* 2016).

1. A ação ao nível celular:

Nas boas concentrações, o ALN potencia a proliferação de células do tecido conjuntivo da medula óssea, e inicia a diferenciação osteoblástica favorecendo a expressão dos genes da osteogénese como BMP2, sialoproteína óssea 2, e Col1A1, também as células MG-63 (human osteoblast-like cells) e do colagénio tipo 1, da osteocalcina e da osteopontina nas células (Kim *et al.* 2017).

O ALN aumenta a ação da fosfatase alcalina e aumenta também a calcificação da matriz através a produção endógena de BMP-2. Estimula, também a proliferação das células tronco mesenquimatosas e das células tronco derivadas dos adipócitos (Pradeep *et al.* 2016).

Há mais OPG nas células tratadas com ALN. Os níveis de RANKL e de células TRAP-positivas (osteoclastos) são mais baixos nos grupos submetidos ao ALN (Milanezi de Almeida *et al.* 2015). O RANKL permite ativar e estimular os osteoclastos. Há mais RANKL quando o indivíduo é submetido à inflamação como no caso da periodontite. A OPG liga-se aos RANKL para que não se liguem ao recetor RANK ao nível do osteoclasto. Pode-se assim, concluir que a reabsorção é mediada pelos níveis de OPG e RANKL (Özden *et al.* 2017).

Os BP têm vários efeitos ao nível celular. Têm ação directa sobre os osteoclastos, os BP inibem o recrutamento e a diferenciação dos precursores dos clastos. Inibem também a ação de reabsorção dos osteoclastos maduros. Mais ainda, os bisfosfonatos provocam modificações morfológicas sobre os osteoclastos, o bordo viloso e o anel de actina podem não ser formados ou malformados (Dutra *et al.* 2016). O ALN altera o bordo em pelo dos osteoclastos sem destruir as células (Sharma *et al.* 2016).

O ALN provoca um aumento do nível de cálcio intracelular nas células osteoclásticas (Sharma *et al.* 2012). Com esse aumento, o osteoclasto não vai participar na osteólise.

Têm também ação indireta através dos osteoblastos. Provocam uma inibição das metaloproteinases da matriz (Sharma *et al.* 2012) e induzem os osteoblastos a secretar inibidores da reabsorção mediada pelos osteoclastos, como a abrogação da IL-6 e IL-8 que regulam a diferenciação e a ativação dos osteoclastos; e estimulam a formação de precursores de osteoblastos e de nódulos mineralizados promovendo a osteogénese.

Mais, os BP promovem a diferenciação, a proliferação e a atividade de osteogénese dos osteoblastos diretamente.

Durante a síntese óssea, os osteoblastos produzem uma proteína, a osteocalcina que é um marcador importante da remodelação óssea e da síntese de osso (Cattalini *et al.* 2012), (Dutra *et al.* 2016).

Os bisfosfonatos não só induzem que os osteoblastos produzem inibidores da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, mas promovem também a formação dos precursores dos osteoblastos e de nódulos mineralizados. Pode-se afirmar que favorecem a osteoblastogénese primitiva (Sharma *et al.* 2016).

2. A ação sobre a superfície mineral:

Existe uma grande afinidade entre o ALN e a hidroxiapatite, isso permite ao medicamento ficar no local de aplicação (Dutra *et al.* 2016). A ligação P-C-P tem uma grande afinidade com a superfície óssea, o que cria uma acumulação de BP nestas superfícies (Komatsu *et al.* 2013). A regeneração óssea continua após aos 6 meses, mas o ALN está presente no fluido crevicular gengival no primeiro mês, e ausente ao segundo mês. Isso é explicado pelo facto de que a libertação de BP ligado ao osso durante a lise óssea pelos osteoclastos, vai aumentar a concentração local de BP e diretamente e/ou indiretamente perturbar a ação osteoclástica. (perturbar diretamente a atividade osteoclástica ou indiretamente, sobre os osteoblastos e macrófagos, o que vai diminuir a atividade osteoclástica e a quimiotaxia) (Sharma *et al.* 2012).

Que seja em administração tópica ou sistémica, em concentrações eficazes, o efeito dos bisfosfonatos parece ser o mesmo sobre o osso e os tecidos circundantes sem efeitos citotóxicos.

Nos estudos sobre seres humanos, a aplicação tópica não apresenta qualquer presença de metabolitos do ALN em análises biológicas o que indica que o ALN é biologicamente estável. Todos estes pacientes toleraram bem o tratamento sem complicações ou reações adversas provocadas pelo medicamento (Sharma *et al.* 2012).

O ALN previne a reabsorção óssea alterando o citoesqueleto do osteoclasto, o que vai impedir a interação da célula com a matriz óssea e induz a apoptose da célula. Este fenómeno previne a reabsorção óssea sem afetar a mineralização ou a qualidade do osso, e para além disso, tem propriedades antimicrobianas.

O uso do ALN diminui a inflamação localizada, aumenta a reparação tecidual e o grau de reparação óssea (Kanoriya *et al.* 2016).

O efeito dos BP permite a regeneração da cartilagem, do osso cortical, e do osso esponjoso, três tipos de tecidos duros presentes ao nível dos maxilares (Nishitani *et al.* 2009).

3. A ação durante a inflamação devida a micro-organismos: (Menezes *et al.* 2005).

O ALN pode reduzir o numero de neutrófilos envolvidos na periodontite.

Os neutrófilos são células importantes na defesa do hospedeiro contra uma bactéria infetante. Mas essas células são também ligadas à destruição dos tecidos do hospedeiro como no caso da periodontite e outras doenças inflamatórias. A inflamação dos tecidos estudados foi mais baixa nos grupos tratados com ALN (Milanezi de Almeida *et al.* 2015).

Nos ratos com placebo, as bactérias presentes são: F. Nucleatum, e bacilos Gram-negativos.

O ALN inibiu o crescimento dessas bactérias. A flora bacteriana local foi assim semelhante à flora dos ratos sãos. (0% de bacilos Gram-negativos e 23% de F. Nucleatum).

(Naive: Pepto-estreptococos sp, estreptococos sp, Gram-negativo diplococos...

Solução salina: F. Nucleatum, Gram-negativo bacilos, pepto-estreptococos sp, proteus sp

ALN: Pepto-estreptococos sp, Gram-negativo coccobacili, estreptococos sp,...)

Os bisfosfonatos usados em concentrações ideais aumentam a remineralização do osso e impedem a sua destruição (Dutra *et al.* 2016).

III) Discussão sobre a utilização dos bisfosfonatos em Medicina Dentaria no consultório:

A única forma de usar o ALN sem perigo no consultório é na forma tópica.

1. Após uma extração:

A avaliação da utilização do ALN tópico para tratar esse defeito, foi feita com a ajuda de uma esponja de fibrina que serve de suporte. Foi colocada, em coelhos, num defeito não crítico (que pode cicatrizar sozinho) que mimetiza o alvéolo sem dente. Foi também avaliada a utilização tópica em defeitos críticos, que se curavam também, ao contrário do que aconteceria na natureza (Kim *et al.* 2017).

Também em associação, em ratos, com um enxerto ósseo autógeno que foi imergido numa solução de ALN de 1mg/mL, onde o ALN permite diminuir a inflamação, havia osteoblastos ativadas e formação óssea quer seja em tópico ou em sistémico (sem diferença estatística) ao contrário do grupo controlo após 2 meses (Toker *et al.* 2012).

O ALN não compromete o preenchimento do alvéolo, depois de uma extração, na cicatrização (Kim *et al.* 2011). Mais, verifica-se que a altura da crista óssea se mantinha mais elevada que no caso da cicatrização natural após extração (Jee *et al.* 2010).

A utilização sistémica funciona bem, mas podemos concluir que a tópica permite obter bons resultados sem os efeitos indesejáveis da administração sistémica.

O ALN é utilizado com sucesso em defeitos não críticos e críticos (Toker *et al.* 2012).

2. Após uma avulsão: (Choi *et al.* 2010), (Komatsu *et al.* 2013), (Yoo *et al.* 2015), (Najeeb *et al.* 2016).

A melhor opção de tratamento no caso de um dente íntegro avulsionado é a reimplantação imediata. Quando isso é feito, e a vitalidade das fibras periodontais é mantida, a probabilidade de uma cura é elevada. É melhor não exceder 5 minutos fora do alvéolo. As complicações do dente avulsionado em ambiente seco e contaminado são a reabsorção inflamatória da raiz que é a mais comum, seguido de reabsorção de substituição ou aquilose da raiz.

O ALN sistémico melhora a recuperação no caso de avulsão, mas não é seguro devido aos riscos dos efeitos adversos neste tratamento. O tratamento pode ser tópico.

Um banho de 10 minutos em ALN a 1mM parece ter vantagem na reimplantação dentária depois de um tratamento ao ácido cítrico do raiz e preenchimento com CaOH₂ do canal (Choi *et al.* 2010).

Hoje em dia, há falta de estudos relevantes nos humanos para ter uma opinião sobre a eficácia do ALN tópico neste caso mesmo se nos estudos existentes o ALN parece melhorar as situações de avulsão com reimplantação tardia; e quando não ajuda, não danifica e não piora os casos.

3. Para tratar uma periodontite:

A meta da terapia periodontal é a regeneração periodontal (reconstrução do cimento, do osso alveolar, e um ligamento periodontal funcional).

Sharma *et al.* (2012a) explicam que os agentes farmacológicos modulam a resposta do hospedeiro na patogênese da destruição na doença periodontal o que pode desacelerar a progressão da doença.

Os bisfosfonatos para tratar uma periodontite foram administrados por via intravenosa nos estudos mais antigos (Sharma *et al.* 2012a) e nos mais recentes foram colocados topicamente através de uma cirurgia com retalho ou em injeção através da bolsa periodontal.

Diversos estudos (Sharma *et al.* 2012a, Sharma *et al.* 2012b, Sharma *et al.* 2016, Pradeep *et al.* 2012, Pradeep *et al.* 2016, Dutra *et al.* 2016, Kanoriya *et al.* 2016a, Kanoriya *et al.* 2016b) foram feitos sobre diferentes tipos de problemas periodontais e com diferentes pacientes para avaliar a eficácia do medicamento na resolução de este problema.

A melhor técnica de colocação do gel de ALN é uma injeção subgingival para evitar de descolar o retalho e a possível perda óssea decorrente dessa cirurgia. Para evitar a BRONJ e outros efeitos sistêmicos, é melhor usar ALN tópico. Existe outra vantagem de colocar o ALN diretamente em tópico que é de ter uma alta concentração no sítio preciso com uma dose mínima, menos aplicações, e melhor aceitação do paciente (Sharma *et al.* 2012).

O RAR é o tratamento de eleição da periodontite, junto com a aplicação de um gel de ALN 1%. A concentração ótima para o ALN em tópico em boca é 1% (Sharma *et al.* (2012a).

Exemplo de receita do gel de 1% ALN:

Segundo Reddy *et al.* (2005).

- 1- O ALN foi dissolvido em água destilada até obter uma concentração de 1%.
- 2- O ácido poliacrílico (PAA) 934P, 2%, foi incorporado.

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

- 3- A mistura foi mexida e o PAA foi absorvido durante 2h.
- 4- Para neutralizar o PAA o trietanolamine 1% foi junto.
- 5- E só depois para formar o gel, o metilparaben (0,1%) e o propilparaben (0,05%) foram dissolvidos em etanol e aditivados no gel.
- 6- Finalmente o pH foi ajustado a 6.8.

O PAA é útil porque promove um contacto íntimo e prolonga o tempo de residência na bolsa periodontal por meio de forças de mucoadesão.

Pode também ser usado o carbopol 934 em lugar do PAA que tem a mesma ação.

Os parâmetros avaliados são a profundidade de sondagem (PD), o sangramento a sondagem (mSBI), a perda de inserção clínica (CAL), e o tamanho do defeito intraósseo (IBD) (Sharma *et al.* 2012a, Sharma *et al.* 2012b, Sharma *et al.* 2016, Pradeep *et al.* 2012, Pradeep *et al.* 2016, Dutra *et al.* 2016, Kanoriya *et al.* 2016a, Kanoriya *et al.* 2016b).

- i. Periodontite crónica e agressiva: (Sharma *et al.* 2012a), (Sharma *et al.* 2012b), (Dutra *et al.* 2016), (Pradeep *et al.* 2016).

Foram estudados pacientes com periodontite crónica. Quer sejam pacientes sistemicamente sãos, fumadores, ou com diabete mellitus (DM), as conclusões foram as mesmas. Houve uma melhoria dos parâmetros clínicos em todos os casos. A melhoria mais significativa foi ao nível da recuperação óssea dos defeitos intraósseos.

Quer sejam 2 meses após o tratamento ou 3, 6, 9 meses, a diferença entre o grupo ALN e o grupo com a solução salina (placebo) foi significativa em todos os parâmetros clínicos estudados: nível de inserção clínica, profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, defeito intraósseo: (CAL, PD, mSBI, IBD) o que prova a eficácia do ALN tópico.

O ALN presente no fluido crevicular gengival atingiu a sua concentração máxima 2 horas após a aplicação. O medicamento ficou na bolsa durante um mês, o que faz pensar numa libertação lenta.

O sangramento à sondagem e a profundidade de sondagem reduziam-se, mas sem diferença significativa entre o ALN e o Placebo, o que manifesta que o tratamento padrão é suficiente em quase todos os casos para parar a doença, mas não tem o poder regenerativo do ALN.

Dutra *et al.* (2016) explicam que a meta Gold Standard na terapia periodontal é o ganho de inserção periodontal. Neste estudo, não havia diferença estatisticamente relevante de resultados entre o grupo Placebo e o grupo tratado com o ALN, mas a diferença mais relevante foi ao nível

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

do ganho de CAL. Mesmo se o ALN não parece tão eficaz aqui que noutros casos estudados mais cedo sobre a CP, os autores confirmam o papel benéfico que tem o ALN no tratamento da periodontite crónica.

Comparando os estudos entre a CP e a AP: a melhora dos parâmetros clínicos como o PD, o mSBI, ou o CAL, foi maior na CP. A maior recuperação do volume ósseo é no caso da AP.

ii. Pacientes com periodontite crónica e Diabete Mellitus tipo II: (Pradeep *et al.* 2012).

O Diabete Mellitus (DM) é uma doença metabólica que provoca um metabolismo anormal das gorduras, das proteínas, que resulta numa hiperglicemia que pode induzir vários problemas sistémicos. A relação entre o DM e a periodontite é estabelecida, existe uma maior incidência de periodontite nos diabéticos.

A melhora foi comparável neste grupo e no grupo são, podemos dizer que o DM não influencia o sucesso da terapia com ALN.

iii. Pacientes com periodontite crónica e fumadores: (Sharma *et al.* 2016).

Os fumadores adultos têm 2 a 4 mais vezes mais tendência a ter periodontite que os não fumadores.

Antigos estudos (Ainamo *et al.* 1996), (Johnson *et al.* 2004) mostraram que os fumadores tendem a não responder ao tratamento não cirúrgico na terapia periodontal. No tratamento cirúrgico os fumadores tiveram menos ganho de inserção clínica e uma diminuição de profundidade de sondagem mais reduzida.

O nível de IL-6 é maior nos fumadores, mas o ALN pode baixar com a supressão da produção de IL-6 nas células osteoblásticas, o que pode diminuir a atividade osteoclástica.

Os estudos imunohistoquímicos revelaram uma transição de inflamação até a saúde periodontal.

Neste grupo também a melhora foi comparável ao grupo são.

Só o parâmetro mSBI não teve diferença entre o placebo e o grupo ALN porque fumar altera o sangramento devido à inflamação gengival.

iv. O ALN em associação ao PRF: (Kanoriya *et al.* 2016), (Pradeep *et al.* 2016).

A eficácia da associação entre o PRF que fornece fatores de promoção de crescimento e o ALN que promove a síntese óssea já foi provada.

O PRF é um agente de promoção do crescimento que contém uma rede de fibrina enriquecida com plaquetas e fatores promotores de crescimento. É uma forte matriz de fibrina natural contendo plaquetas e fatores de crescimento da cultura de sangue formada no coágulo de PRF, que tem propriedades mecânicas únicas.

O PRF já é usado em técnicas regenerativas como cirurgia plástica facial, sinus lift, regeneração do tecido periodontal em defeitos ósseos, tratamento de lesões de furca...

a. A associação no caso da periodontite crônica: (Pradeep *et al.* 2016).

O PRF e o ALN foram misturados em proporções iguais (1:1).

Contrariamente aos outros estudos desta revisão onde não foi prescrito medicamentos para não interferir no resultado, aqui os pacientes tomavam antibióticos três vezes por dia durante sete dias (500mg de amoxicilina ou 500mg de metronidazol) e analgésicos (800mg três vezes por dia de ibuprofeno); os medicamentos não pareciam ter efeitos negativos sobre a eficácia do ALN.

A melhora dos parâmetros clínicos nos grupos PRF e ALN+PRF foi significativamente mais alta que no grupo placebo, e mais alta no grupo ALN+PRF que no grupo PRF. (Cf. Anexo 2).

b. A associação no caso da lesão de furca grau 2: (Kanoriya *et al.* 2016).

A profundidade de sondagem foi significativamente reduzida nos grupos PRF e PRF+ALN, mas a maior diminuição foi no grupo PRF+ALN aos 9 meses.

O PRF e PRF+ALN tiveram um ganho de nível inserção relativo horizontal e vertical superior ao do grupo placebo com diferença estatística. Uma vez mais, o ganho foi superior no grupo tratado com o PRF+ALN. A redução de profundidade do defeito intraósseo encontrado nos grupos PRF e PRF+ALN foi estatisticamente maior do que no placebo.

Existe uma diferença estatística entre o PRF e o PRF+ALN para a profundidade de sondagem, nível de inserção, a redução na profundidade do defeito, e na percentagem de preenchimento ósseo. O que mostra que o ALN em associação com o PRF é uma terapia eficaz para tratar a periodontite e as suas consequências.

Segundo Milanezi de Almeida *et al.* (2015), referindo-se aos Dr.Sharma e Dr.Pradeep, a aplicação de bisfosfonatos em tópico ou em sistêmico é muito eficaz na redução da reabsorção do osso alveolar. Contudo, a relação entre o uso sistêmico de ALN e a ocorrência de osteonecrose dos maxilares é maior, o que mostra claramente que existem riscos na

administração sistémica para tratar a periodontite.

4. No caso dos implantes: (Kellesarian *et al.* 2017).

A utilização dos implantes é uma alternativa ao edentulismo parcial ou total com resultado predictível e com uma grande taxa de sucesso. O tempo de osteointegração medio é de 4 meses na mandíbula e 6 meses na maxila. A utilização do Alendronato tópico em implantologia é estudada como objectivo de aumentar a taxa de sucesso e de obter uma cicatrização mais rápida. O sucesso pode ser avaliado através de fatores locais, como a estabilidade primária, a formação de osso e contacto do implante (BIC), a quantidade de osso residual.

Uma modificação da química da superfície do implante promove a proliferação e a diferenciação dos progenitores das células formadoras e aumenta a atividade da fosfatase alcalina e a expressão dos genes osteogénicos. Parece funcionar em pacientes sistemicamente sãos e também em imunocomprometidos.

A eficacidade do ALN sistémico na promoção da osteointegração já é provada (Hazzaa *et al.* 2014). Mas a utilização em tópico permite ter as vantagens do uso sistémico sem os efeitos adversos.

A utilização tópica pode ser feita de duas maneiras, injetando no alvéolo um gel de mistura com base de ALN ou um revestimento sobre o implante de ALN. O revestimento tende a ser mais eficaz, mas alguns estudos (Guimaraes *et al.* 2015, Jakobsen *et al.* 2007) foram com grande diferença relativamente a concentração usada o que pode modificar os resultados; são os dois trabalhos que não provaram a melhoria com o ALN. O maior problema foi a falta de standardização nos procedimentos ao contrario, por exemplo, no estudo das periodontites onde a concentração foi estudada precisamente em todos os estudos.

Podemos afirmar numa regra geral que os ALN em tópico favorecem a osteointegração dos implantes sem desencadear BRONJ (Najeeb *et al.* 2016), mas que faltam estudos sobre a concentração mais eficaz de ALN.

CONCLUSÃO:

Salienta-se que o Alendronato tem muitas repercussões sobre o metabolismo ósseo. Ele age na remodelação óssea em quantidades eficazes promovendo a osteogênese e inibindo a reabsorção óssea. Em uso sistêmico tem efeitos adversos que são evitados usando o Alendronato em tópico que tem como outra vantagem a possibilidade da utilização em consultório pelo Médico Dentista.

Em uso tópico é eficaz no tratamento das periodontites, para a recuperação depois de uma extração ou de uma colocação de implantes. No caso da avulsão parece ter capacidades de melhorar as situações, mas ainda não é provado em estudos relevantes.

A parte mais relevante deste trabalho é a falta de efeitos adversos do Alendronato tópico, que os pacientes sejam sãos ou doentes. Mais, o uso tópico parece ser mais eficaz em algumas das situações sobre o uso sistêmico.

Há poucos artigos existentes sobre o uso tópico do Alendronato, vão ser precisos mais estudos e mais tempo para ter mais suporte científico, mas, este trabalho, já pode servir de base para exemplos de tratamentos na Medicina Dentaria. No futuro, esta molécula pode modificar os planos de tratamentos usados hoje em dia.

Uma parte importante das futuras investigações, seria de permitir a criação de um meio de suporte usado para administrar o ALN tópico. Já existem vários estudos (Kim *et al.* 2017, Song *et al.* 2017) que tentam determinar qual seria o melhor material. É possível que o meio usado em cada situação seja diferente em função do caso, os exemplos dos materiais estudados, hoje em dia, são a rede de fibrina, bolas de hidroxiapatite, géis, ...

O que falta também avaliar é no caso da aplicação tópica, se pode ser preciso colocar material uma segunda vez, qual é o período de espera entre as duas aplicações adequado?

Bibliografia:

- Aguirre, J.I., Altman, M.K., Vanegas, S.M. *et al.*, (2010). Effects of Alendronate on bone healing after tooth extraction in rats, *Oral Diseases*, 16(7), pp. 674-685.
- Akram, Z., Abduljabbar, T., Kellesarian, S. *et al.*, (2016). Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to non-surgical Periodontal therapy in the management of periodontal disease: a systematic review, *Br J Clin Pharmacology*, 83(3), pp. 444-454.
- Ainamo, J. and Ainamo, A., (1996). Risk assessment of recurrence of disease during supportive periodontal care, Epidemiological considerations, *J Clin Periodontol*, 23(3 Pt 2), pp. 232-239.
- A.N.S.M., (2017). NOTICE, [Em linha], disponível em <<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0293432.htm>>, [consultado em 20/02/18].
- Cattalini, J.P., Boccaccini, A., Lucangioli, S. *et al.*, (2012). Bisphosphonate-based strategies for bone tissue engineering and orthopedic implants, *Tissue Engineering, Part B*, 18(5), pp. 323-340.
- Choi, S.C., Kim, K.C., Kwon, Y.D. *et al.*, (2010). The effects of topical application of bisphosphonates on replanted rat molars, *Dental traumatology*, 26(6), pp. 476-480.
- Cole, L.E., Vargo-Gogola, T., Roeder, R.K. *et al.*, (2015). Targeted delivery to bone and mineral deposits using bisphosphonate ligands, *Adv drug deliv rev.*, 99(A), pp.12-27.
- Dutra, B.C., Oliveira, P.A.D., Oliveira, D. *et al.*, (2016). Effect of 1% sodium Alendronate in the non-surgical treatment of periodontal intraosseous defects: a 6-month clinical trial, *Journal of applied oral science*, 25(3), pp. 310-317.
- Guimaraes, M.B., Bueno, R.S., Blaya, M.B., *et al.*, (2015). Influence of the local application of sodium alendronate gel on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44, pp. 1423–1429.
- Jakobsen, T., Baas, J., Bechtold, J.E., (2007). Soaking morselized allograft in bisphosphonate can impair implant Fixation, *Clin Orthop Relat Res*, 463, pp. 195–201.
- Johnson, G.K. and Hill, M., (2004). Cigarette smoking and the periodontal patient, *J Periodontol*, 75(2), pp. 196-209.
- Kanoriya, D., Garg, V., Pradeep, A.R. *et al.*, (2016). a. Mandibular degree II furcation defects treatment with platelet rich fibrin and 1% Alendronate gel combination: A randomized controlled clinical trial, *Journal of periodontology*, 88(3), pp. 250-258.
- Kanoriya, D., Pradeep, A.R., Slinghal, S. *et al.*, (2016). b. Synergistic approach using platelet rich fibrin and 1% Alendronate for intrabony defect treatment in chronic periodontitis: a randomized clinical trial, *J Periodontol*, 87(12), pp. 1427-1435.
- Kellesarian, S.V., Abduljabbar, T., Vohra, F. *et al.*, (2017). Role of local alendronate delivery on the osseointegration of implants: a systematic review and meta-analysis, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 46(7), pp. 912-921.
- Kettenberger, U., Luginbuehl, V., Procter, P. *et al.*, (2015). In vitro and in vivo investigation of bisphosphonate-loaded hydroxyapatite particles for peri-implant bone augmentation, *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 11(7), pp. 1974-1985.
- Kierszenbaum, A.L., (2004). Osteogenese. In: Kierszenbaum, A.L., *Histologia e Biologia celular: uma introdução à patologia*, Rio de Janeiro: Elsevier. ISBN 85-352-1394-5.
- Kim, B., Shkempi, F. and Lee, J., (2017). In vitro and in vivo evaluation of commercially available fibrin gel as a carrier of Alendronate for bone tissue engineering, *Hindawi publishing corporation, BioMed research international*, 2017, pp. 1-10.

- Kim, J.H., Park, Y.B., Li, Z. *et al.*, (2011). Effect of Alendronate on healing of extraction sockets and healing around implants, *Oral Diseases*, 17(7), pp. 705-711.
- Komatsu, K., Shimada, A., Shibata, T. *et al.*, (2013). Alendronate promotes bone formation by inhibiting protein prenylation in osteoblasts in rat tooth replantation model, *Journal of Endocrinology*, 219(2), pp. 145-158.
- Menezes, A.M., Rocha, F.A., Chaves H.V. *et al.*, (2005). Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats, *J Periodontol*, 76(11), pp. 1901-1909.
- Milanezi De Almeida, J., Ervolino, E., Bonfietti, L.H. *et al.*, (2015). Adjuvant therapy with sodium alendronate for the treatment of experimental periodontitis in rats, *Journal of Periodontology*, 86(10), pp. 1166-1175.
- Najeeb, S., Siddiqui, F., Khurshid, Z. *et al.*, (2016). Effect of bisphosphonates on root resorption after tooth replantation – a systematic review, *Dent. Traumat.*, 33(2), pp. 77-83.
- Najm, S.I., Lesclous, P., Lombardi, T. *et al.*, (2008). Ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates: mise au point, *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 14(1), pp. 5-18.
- Nishitani, K., Shirai, T., Kobayashi, M. *et al.*, (2009). Positive effect of Alendronate on subchondral bone healing and subsequent cartilage repair in a rabbit osteochondral defect model, *The American journal of sport medicine*, 37(1), pp. 139-147.
- Ossipov, D.A., (2015). Bisphosphonate-modified biomaterials for drug delivery and bone tissue engineering, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 12(9), pp. 1443-1458.
- Özden, F.O., Sakallioğlu, E.E., Demir, E. *et al.*, (2017). Effect of bisphosphonate as an adjunct treatment for chronic periodontitis on gingival crevicular fluid levels of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in postmenopausal osteoporosis, *Journal of Oral Science*, 59(1), pp. 147-155.
- Patel, S., Choyee, S., Uyanne, J. *et al.*, (2012). Non-exposed bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines, *Oral diseases*, 18(7), pp. 625-632.
- Pazianas, M., Miller, P., Blumentals, W.A. *et al.*, (2007). A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics, *Clinical Therapeutics*, 29(8), pp. 1548-1558.
- Pradeep, A.R., Sharma, A., Rao, N.S. *et al.*, (2012). Local drug delivery of Alendronate gel for the treatment of patients with chronic periodontitis with diabetes mellitus: a double-masked controlled clinical trial, *J Periodontol*, 83(10), pp.1322-1328.
- Pradeep, A.R., Kanoriya, D., Singhal, S. *et al.*, (2016). Comparative evaluation of subgingivally delivered 1% alendronate versus 1.2% atorvastatin gel in treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial, *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 8(3), pp. 1-7.
- Sharma, A. and Pradeep, A.R., (2012). a. Clinical efficacy of 1% Alendronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial, *J Periodontol*, 83(1), pp. 11-18.
- Sharma, A. and Pradeep A.R., (2012). b. Clinical efficacy of 1% Alendronate gel in adjunct to mechanotherapy in the treatment of aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial, *J Periodontol*, 83(1), pp.19-26.
- Sharma, A., Raman, A., Pradeep, A.R., (2016). Role of 1% alendronate gel as adjunct to mechanical therapy in the treatment of chronic periodontitis among smokers, *Journal of Applied Oral Science*, 25(3), pp. 243-249.
- Schiodt, M., Reibel, J., Oturai, P. *et al.*, (2014). Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system, *Oral Medicine*; 117(2), pp. 204-213.
- Song, J., Guanglin, Z., Wang, L., *et al.*, (2017). Assembling of electrospun meshes into three-dimensional porous scaffolds for bone repair, *Biofabrication*, 9(1), pp. 2-12.

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

Thong, Y.L., Messer, H.H., Zain, R.B. *et al.*, (2009). Intracanal bisphosphonate does not inhibit replacement resorption associated with delayed replantation of monkey incisors, *Dental Traumatology*, 25(4), pp. 386-393.

Toker, H., Ozdemir, H., Ozer, H. *et al.*, (2012). Alendronate enhances osseous healing in a rat calvarial defect model, *Archives of Oral Biology*, 57(11): pp. 1545-1550.

Vieira, J., Giovanini, A., Göhringer, T. *et al.*, (2017). Use of low-dose alendronate improve cranial bone repair and is associated with an increase of osteocalcin: an experimental study, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(9), pp. 1873-1881.

Yoo, J.E., Kim, M.S., Kwon, Y.D. *et al.*, (2015). Could Zoledonic acid prevent root resorption in replanted rat molar?, *Dental traumatology* 2015, 31(6), pp. 465-470.

ANEXO 1: As fases do ciclo ósseo detalhadas:

1) Fase de ativação:

As células de revestimento ósseo (osteoblastos não ativos) ficam na superfície óssea e impedem aos osteoclastos de atingir a matriz óssea. Eles só podem atuar sobre o osso sob a influência de fatores de osteoreabsorção: a parathormona (PTH), a vitamina D3, e a prostaglandina E2 que permitem que as células de revestimento deixam o acesso ao osso.

2) Fase de reabsorção:

Uma vez fixados à matriz, os osteoclastos entram na fase de reabsorção que é em duas etapas:

-Uma fase de dissolução da parte inorgânica da matriz por uma acidificação da lacuna de Howship.

-Uma fase de degradação da matriz orgânica sob a ação de enzimas lisossômicas proteolíticas.

Os osteoclastos têm um anel que permite de isolar uma camada que vai permitir a reabsorção do osso, vai formar a lacuna de Howship.

A membrana dos osteoclastos que fica dentro desta camada vai diferenciar-se numa borda em escova que contém uma bomba de prótons que vai enviar íons H^+ que vão desencadear a dissolução da fase mineral da M.E.C. dentro da camada por acidificação.

A destruição da parte orgânica se faz com a ajuda de lisossomas que liberam enzimas destruidoras.

3) Fase de reversão:

Uma vez a reabsorção acabada, uma lacuna é formada. Os osteoclastos sofrem de apoptose e são substituídos por macrófagos que uniformizam o fundo da cavidade.

Depois disso, uma camada granulosa densa sem colagénio recobre o fundo da lacuna previamente formada. Depois, esta camada vai mineralizar-se para ser a linha de cementação.

Logo após, as células progenitoras dos osteoblastos vão chegar sobre esta linha para começar o trabalho de síntese.

4) Fase de formação:

As células presentes sobre a linha de cementação vão dividir-se e diferenciar-se em osteoblastos que vão produzir uma matriz não mineralizada.

Num primeiro tempo os osteoblastos produzem a M.E.C., e só depois a matriz se mineraliza.

Uma vez o osteoide formado, ou seja, os osteoblastos desaparecem por apoptose e encontram-se incluídos na matriz do osteoide, transformam-se em osteócitos.

Após disso, a mineralização começa ao nível da junção entre o tecido já mineralizado e o osteoide; esta zona se chama a frente de mineralização.

Para mineralizar o osteoide, os osteoblastos sintetizam uma enzima, a fosfatase alcalina, que vai hidrolisar os ésteres fosfóricos (inibidores da mineralização) e então permitem a mineralização do tecido osteoide permitindo boas concentrações locais em íons cálcio e fosfato.

Muitos produtos participam nesta formação; que sejam hormonas (estrógenos, andrógenos, vitamina D), fatores de crescimento (BMP, FGF2, TGF β , IGF) que estimulam a produção da matriz óssea e que são importantes para a osteogénese.

A vitamina D3 permite uma boa absorção intestinal do cálcio e sua fixação sobre o osso. Uma carência nesta vitamina vai provocar uma secreção importante de PTH que atua na desmineralização do osso que perdem a sua riqueza característica em cálcio e potássio (O que se resulta no raquitismo nas crianças e na osteomalacia no adulto)

A osteocalcina aumenta a concentração local de cálcio extracelular e fixa-o sobre o tecido osteoide.

5) Terminus:

A situação volta como no início deste ciclo, as células de revestimento voltam em superfície para estabilizar o meio ósseo.

ANEXO 2: Resultados no tratamento das periodontites:

ALN em CP (Sharma <i>et al.</i> 2012a)								
	CAL		mSBI		PD		IBD	
	ALN	P	ALN	P	ALN	P	ALN	P
Baseline	6.06	5.64	2.67	2.43	7.58	7.24	4.70	4.71
≠ estatística	Não		Não		Não		Não	
Baseline	6.06	5.64	2.67	2.43	7.58	7.24	4.70	4.71
2 meses	3.61	4.82	0.99	1.72	4.39	5.88	/	/
≠ estatística	Sim		Sim		Sim		/	
Melhora %*	40.4%	14.5%	62.9%	29.2%	42.1%	18.8%	/	/
Baseline	6.06	5.64	2.67	2.43	7.58	7.24	4.70	4.71
6 meses	2.03	4.03	0.45	1.52	3.09	5.09	2.82	4.60
≠ estatística	Sim		Sim		Sim		Sim	
Melhora %*	66.5%	28.5%	83.1%	37.4%	59.2%	29.7%	40,4%	02,5%

*calculado a partir dos dados do artigo.

ALN em CP (Pradeep <i>et al.</i> 2016)								
	CAL		mSBI		PD		IBD	
	ALN	P	ALN	P	ALN	P	ALN	P
Baseline	5.93	6.13	2.10	1.93	6.96	6.76	5.18	5.17
≠ estatística	Não		Não		Não		Não	
Baseline	5.93	6.13	2.10	1.93	6.96	6.76	5.18	5.17
3 meses	4.86	5.96	1.16	1.43	5.43	6.43	/	/
≠ estatística	Sim		Sim		Sim		/	
Melhora %*	18.0%	2.8%	44,8%	25.9%	25.7%	4.88%	/	/
Baseline	5.93	6.13	2.10	1.93	6.96	6.76	5.18	5.17
6 meses	3.60	4.96	0.66	1.16	3.40	5.70	3.05	5.07
≠ estatística	Sim		Sim		Sim		Sim	
Melhora %*	39,3%	19.1%	68,6%	39.9%	51.1%	15.7%	41.1%	01.9%
Baseline	5.93	6.13	2.10	1.93	6.96	6.76	5.18	5.17
9 meses	2.43	4.63	0.43	0.80	2.66	5.26	2.79	5.04
≠ estatística	Sim		Sim		Sim		Sim	
Melhora %*	59,0%	24,4%	79,5%	58.6%	61.8%	22.2%	46.1%	02.5%

*calculado a partir dos dados do artigo.

ALN em AP (Sharma <i>et al.</i> 2012b)								
	CAL		mSBI		PD		IBD	
	ALN	P	ALN	P	ALN	P	ALN	P
Baseline	6.12	5.96	2.51	2.43	7.85	7.69	5.45	5.48
≠ estatística	Não		Não		Não		Não	
Baseline	6.12	5.96	2.51	2.43	7.85	7.69	5.45	5.48
2 meses	4,46	5,19	1,08	1,31	6,04	6,96	/	/
≠ estatística	Sim		Não		Sim		/	
Melhora %*	27,1%	12,9%	57%	46,1%	23,1%	9,5%	/	/
Baseline	6.12	5.96	2.51	2.43	7.85	7.69	5.45	5.48
6 meses	2.85	4.54	0.60	0.94	3.96	6.04	2.95	5.37
≠ estatística	Sim		Sim		Sim		Sim	
Melhora %*	53,4%	23,8%	76,1%	61,3%	49,6%	21,5%	46,1%	02,0%

*calculado a partir dos dados do artigo.

As aplicações do Alendronato tópic na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

ALN em CP com DM (Pradeep <i>et al.</i> 2012)								
	CAL		mSBI		PD		IBD	
	ALN	P	ALN	P	ALN	P	ALN	P
Baseline	6.24	6.53	2.77	2.71	8.41	8.31	5.40	5.36
≠ estatística	Não		Não		Não		Não	
Baseline	6.24	6.53	2.77	2.71	8.41	8.31	5.40	5.36
2 meses	3.82	5.83	0.99	1.34	5.91	6.92	/	/
≠ estatística	Sim		Sim		Sim		/	
Melhora %*	38,8%	10,7%	64,3%	50,1%	29,7%	16,7%	/	/
Baseline	6.24	6.53	2.77	2.71	8.41	8.31	5.40	5.36
6 meses	2.65	4.92	0.89	1.57	3.85	5.94	2.97	5.22
≠ estatística	Sim		Sim		Sim		Sim	
Melhora %*	57,5%	24,6%	67,8%	42,1%	54,2%	28,5%	45,0%	02,6%

*calculado a partir dos dados do artigo.

ALN em CP em fumadores (Sharma <i>et al.</i> 2016)								
	CAL		mSBI		PD		IBD	
	ALN	P	ALN	P	ALN	P	ALN	P
Baseline	6,43	6,19	Melhorou Mas Sem Diferença Estatística Entre ALN E Placebo		7,84	7,62	5,18	5,10
≠ estatística	Não				Não		Não	
Baseline	6,43	6,19			7,84	7,62	5,18	5,10
2 meses	4,05	5,22			5,05	6,38	/	/
≠ estatística	Sim				Sim		/	
Melhora %*	37,0%	15,7%			35,6%	16,3%	/	/
Baseline	6,43	6,19			7,84	7,62	5,18	5,10
6 meses	2,49	4,41			3,68	5,57	3,07	4,97
≠ estatística	Sim				Sim		Sim	
Melhora %*	61,3%	28,8%			53,1%	26,9%	41,1%	02,6%

*calculado a partir dos dados do artigo

ALN +PRF em CP (Pradeep <i>et al.</i> 2016)									
	CAL			PD			IBD		
	A+P	PRF	P	A+P	PRF	P	A+P	PRF	P
Baseline	7,63	7,60	7,56	7,80	7,96	8,03	5,26	5,25	5,14
≠ estatística	Não			Não			Não		
Baseline	7,63	7,60	7,56	7,80	7,96	8,03	5,26	5,25	5,14
9 meses	2,46	3,4	4,53	3,26	4,26	5,16	2,41	2,82	4,76
≠ estatística	Sim			Sim			Sim		
Melhora %*	67,8%	55,2%	40,1%	58,2%	48,3%	35,7%	54,1%	46,1%	7,3%

*calculado a partir dos dados do artigo.

ANEXO 3: Recomendações da ANSM no uso do Alendronato:

I) CONTRA-INDICAÇÕES:

1. Nunca tomar o medicamento:

- Se você tem alergia ao Alendronato.
- Se você tem certos problemas com seu esôfago, como o estreitamento do esôfago ou a dificuldade de deglutição.
- Se o seu médico lhe disse que tem um baixo teor de cálcio no sangue.
- Se você não suportar ou ficar de pé durante pelo menos 30 minutos.

2. Sempre consultar o médico:

- Se você tiver dificuldade ou dor para engolir.
- Se você tem inflamação do revestimento do estômago ou do duodeno (primeira parte do intestino delgado).
- Se você tem úlceras no estômago ou outros problemas digestivos, incluindo sangramento estomacal.
- Se você teve uma operação do estômago ou esôfago no último ano (com exceção da pyloroplastia que é o local onde a saída do estômago é ampliada).
- Se o seu médico lhe disse que tinha síndrome de Barrett (uma condição em que há uma alteração nas células que alinham a parte inferior do esôfago).
- Se você teve ou teve problemas renais.
- Se você tiver ou teve níveis baixos de vitamina D no seu sangue. Em caso afirmativo, o seu médico pode monitorizar os níveis de vitamina D durante o tratamento.

II) EFEITOS ADVERSOS INDESEJÁVEIS:

1. Efeitos indesejáveis muito frequentes (>1/10 pessoas):

- Dor muscular, que pode ser severa a nível muscular, ósseo ou articular.

2. Efeitos indesejáveis frequentes (<1/10 pessoas):

- Dor epigástrica.
- Flatulência/ Indigestão.

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

- Sentindo-se saciado ou inchado.
 - Constipação.
 - Regurgitação ácida do estômago (refluxo).
 - Diarreia.
 - Dor de cabeça.
 - Perda de cabelo.
 - Comichão (prurido).
 - Perda ou falta de energia.
 - Excesso de fluido (inchaço), geralmente nas pernas (edema periférico).
 - Tonturas.
 - Ulceração do esôfago.
 - Dor ou dificuldade a engolir.
 - Inchaço das articulações.
3. Efeitos indesejáveis poucos frequentes (<1/100 pessoas):
- Náuseas e vômitos.
 - Inflamação do estômago.
 - Inflamação e / ou desbaste (erosão) da parede do esôfago.
 - Rash.
 - Fezes pretas de aspeto de alcatrão.
 - Vermelhidão da pele.
 - Mudança de gosto.
 - Inflamação dos olhos.
 - Sintomas temporários de gripe (dor muscular, sensação geral de doença e, em casos raros, febre) geralmente no início do tratamento.
4. Efeitos indesejáveis raros (<1/1000 pessoas):
- Estreitamento do esôfago.
 - Reações alérgicas (hipersensibilidade), incluindo inchaço e erupção cutânea.
 - Úlcera gástrica ou gastroduodenal (embora não seja claro se essas úlceras são causadas por ácido alendrónico).
 - Úlceras na boca e / ou na garganta.
 - Rash com sensibilidade à luz.

As aplicações do Alendronato tópico na regeneração óssea em diferentes áreas da odontologia.

- Uma fratura incomum do fêmur (osso da coxa) pode ocorrer em casos raros, particularmente em pacientes tratados por muito tempo para a osteoporose. Entre em contato com seu médico se você tiver dor, fraqueza ou desconforto na coxa, quadril ou virilha, pois isso pode ser um prenúncio de uma possível fratura femoral.
 - Reações cutâneas graves (síndrome de Steven-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica).
 - Baixos níveis de cálcio que podem causar câibras musculares ou espasmos e sensações de formigamento nos dedos ou ao redor da boca.
 - Dor e / ou inflamação da mandíbula (especialmente em pessoas que tiveram extração dentária e / ou infecção na boca).
5. Efeitos indesejáveis muito raros (<1/10 000 pessoas):
- Consulte o seu médico se tiver dor no ouvido, orelha e / ou infecção no ouvido. Poderia ser sinais de danos nos ossos à orelha.

ANEXO 4: Autorização de uso da figura 1.

Rép : Permission to use image from Cattalini 2012
À : Guillaume FOLLINI, Cc : vmourino@ffyb.uba.ar

Détails



Dear Guillaume,
Of course it is fine for us, but the copyright belongs to the journal. You should ask them for permissions.
It is an easy procedure.
I wish you the best on you career.

Best regards,
Prof. Viviana Mouriño

El 12 oct. 2017, a la(s) 11:30, Guillaume FOLLINI <gfolini@hotmail.fr> escribió:

Good afternoon,

I am a dental student in Dentistry in Portugal, and I would like to use an image contained in the article named: "Bisphosphonate-Based Strategies for Bone Tissue Engineering and Orthopedic Implants » from Mr. Cattalini in 2012.

I would like to use this image (the source will be indicated of course) for my thesis that will end my studies.

Best regards
Guillaume FOLLINI

Ballen, Karen

Boîte de...ption - Hotmail 20:56



RE: LiebertPub Website Customer Question

À : gfolini@hotmail.fr

Dear Guillaume:

Copyright permission is granted for use of an image from the article by Cattalini et al in your thesis.

Kind regards,

Karen