

Izadora da Silva Campodonio Eloy Balinha

O uso de Bifosfonatos como coadjuvante na terapia periodontal:  
uma revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2022

Izadora da Silva Campodonio Eloy Balinha

O uso de Bifosfonatos como coadjuvante na terapia periodontal:  
uma revisão narrativa

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

---

Izadora da Silva Campodonio Eloy Balinha

## RESUMO

**Introdução:** A periodontite é uma doença inflamatória de etiologia multifatorial, cuja terapêutica padrão ouro é raspagem e alisamento radicular, com o objetivo de reduzir a microbiota e permitir que a inflamação cesse. Porém, por limitações anatômicas ou alterações sistêmicas, a severidade do processo justifica a associação com fármacos para obter melhores resultados. Ao buscar opções medicamentosas para estas situações clínicas, os bifosfonatos, apresentam-se como candidatos.

**Objetivo:** Demonstrar as evidências atuais para o uso de bifosfonatos, como fármaco adjunto para tratamento de periodontite.

**Materiais e métodos:** Foi realizada revisão narrativa, considerando os principais estudos acerca do uso dos bisfosfonatos como adjunto a terapia periodontal nos últimos 5 anos.

**Resultados e conclusões:** Como achados principais, pode-se destacar que, quando usado de forma tópica, os parâmetros clínicos são superiores, principalmente em lesões de furca e defeitos infra ósseos, porém os estudos ainda são insuficientes para definir o uso como adjunto a terapia padrão.

**Palavras-chave:** periodontite, bifosfonato, alendronato, doença periodontal, perda óssea.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Periodontitis is an inflammatory disease of multifactorial etiology, whose gold standard therapy is scaling and root planning, with the aim of reducing the microbiota and allowing inflammation to cease. However, due to anatomical limitations or systemic changes, the severity of the process justifies the association with drugs to obtain better results. When looking for drug options for these clinical situations, bisphosphonates present themselves as candidates.

**Objective:** To demonstrate the current evidence for the use of bisphosphonates as an adjunct drug for the treatment of periodontitis.

**Materials and methods:** A narrative review was carried out, considering the main studies on the use of bisphosphonates as an adjunct to periodontal therapy in the last 5 years.

**Results and conclusions:** As main findings, it can be highlighted that, when used topically, the clinical parameters are superior, especially in furcation lesions and infrabone defects, but the studies are still insufficient to define the use as an adjunct to standard therapy.

**Keywords:** periodontitis, bisphosphonate, alendronate, periodontal disease, bone loss

## AGRADECIMENTOS

Deus é a inteligência suprema, causa primária de todas as coisas, aquilo que não tem começo, nem fim (Livro dos Espíritos), e é a Ele que primeiramente agradeço por ter conduzido meus passos e orientado minhas escolhas para chegar até aqui. Deixar “tudo” e escolher recomeçar é uma decisão que sem Ele para me sustentar, não seria possível.

Aos meus pais, **Isabel** e **Expedito**, que em algum momento aceitaram me trazer ao mundo, e desde pequena me ensinaram a importância da honestidade, humildade e respeito ao próximo. Cresci ouvindo que são os exemplos que educam e que a única coisa que levamos desse mundo, são os nossos aprendizados. Sem vocês, a conclusão deste segundo mestrado seria IMPOSSÍVEL. Amo vocês.

Ao meu esposo, **Tito**, e ao meu filho, **Guilherme**, que compreenderam a distância e souberam respeitar estes momentos em que precisei me ausentar da convivência deles em razão dos meus estudos. Sem o apoio de vocês seria muito mais difícil esta tarefa. Nosso amor é infinito. A todos os meus familiares que torceram por mim desde a seleção até este momento. Às minhas amigas irmãs, **Camila**, **Fernanda**, **Hayana**, **Taty**, por toda energia positiva e palavras de incentivo quando eu achava que nada dava certo.

A todos os meus colegas, em especial, **Cássio**, **Fábio**, **Paloma** e **Rogério**, vocês tornaram esse período muito mais leve e divertido. Vocês, como poucos, entendem comigo o que foi carregar este peso por dois anos. À Professora Doutora **Cláudia Barbosa** que, mostrou-me a existência de exceções num universo difícil.

A minha orientadora, **Prof. Adriana Pimenta**, pelo exemplo de dedicação. Ser sua orientanda é motivo de orgulho e eu só tenho a agradecer toda a paciência e ensinamentos ao longo dessa jornada. Você é uma pessoa ímpar dentro da Universidade Fernando Pessoa.

## ÍNDICE

	Pág.
I – INTRODUÇÃO	01
II – DESENVOLVIMENTO	03
1. Fisiopatologia da Periodontite	03
2. Estrutura e metabolismo ósseo	04
3. Bifosfonatos	05
4. Bifosfonatos e Periodontite	08
i. Estudos em animais	08
ii. Estudos clínicos com bifosfonatos sistêmicos	09
iii. Estudos clínicos com bifosfonatos tópicos	10
III – DISCUSSÃO	12
IV – CONCLUSÕES	15
Bibliografia	16
Anexo	21

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ALN: Alendronato

ATP: Adenosina Trifosfato

BF: Bifosfonato

CBCT: Tomografia Computadorizada de Feixe Cónico

COX: Ciclooxigenase

DGS: Direção Geral da Saúde

FPPS: Farnesil Pirofosfato Sintase

IC: Intervalo de confiança

Il: Interleucina

LPS: Lipopolissacarídeos

MMP: Metaloproteinases

OPG: Osteoprotegerina

PMN: Polimorfonucleares

PRF: Plasma Rico em Plaquetas

RAR: Raspagem e Alisamento Radicular

RANK: Recetor Ativador do Fator Nuclear Kappa B

RANKL: Ligando do Recetor Ativador do Fator Nuclear Kappa B

TNF: Fator de Necrose Tumoral

## I. INTRODUÇÃO

A periodontite é definida, atualmente, como uma doença inflamatória crônica multifatorial associada a presença de biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva das estruturas de inserção dental, osso e ligamento periodontal. As bactérias envolvidas no processo, conhecidas como periodontopatógenos, ativam mecanismos imunológicos e várias citocinas, metaloproteinases de matriz e prostaglandinas (Sharma, Raman e Pradeep, 2017; Tonetti, Greenwell e Kornman, 2018).

De acordo com a nova classificação para doenças periodontais, publicada em 2018, fruto do esforço da Academia Americana de Periodontia e a Federação Europeia de Periodontologia, a periodontite pode apresentar-se como periodontite necrosante, como manifestação de doenças sistêmicas ou, simplesmente, periodontite sem outras condições que possam afetar o periodonto, sendo que esta última é a de interesse neste trabalho. A mesma pode ser classificada de acordo com seu estágio (mais associado a profundidade de perda óssea) e o grau (reflete as evidências ou o risco de progressão da doença e seus efeitos na saúde sistêmica) (G. Caton *et al.*, 2018; Tonetti, Greenwell e Kornman, 2018).

De acordo com o dossiê sobre doença periodontal elaborado pela Federação Europeia de Periodontologia (European Federation of Periodontology, 2020), a periodontite é a doença inflamatória crônica mais comum que acomete o ser humano, sendo assim, estratégias para prevenção e tratamento mais eficazes são fundamentais para minimizar a situação epidemiológica atual. De acordo com dados apresentados pela World Health Organization (WHO), em 2021, entre 5 e 20% da população entre 35 e 44 anos tem periodontite severa, e quando se considera pessoas entre 65 e 74 anos, esta percentagem sobe para mais de 40% (WHO, 2021).

Em Portugal, os resultados apresentados pelo III Estudo Nacional de Prevalência das Doenças Orais (DGS, 2015) mostrou que entre 35 e 44 anos 62,6% da população apresenta alterações inflamatórias no periodonto, sendo que este valor sobe para 70,5% na população entre 65 e 74 anos. Em relação a inserção periodontal, 68% e 73,1% dos participantes entre 35 e 44 anos e 65 e 74 anos, respetivamente, apresentam algum grau de perda de inserção periodontal.

O tratamento da periodontite normalmente é fundamentado em duas abordagens: instruções de higiene oral para prática diária (controle do biofilme supragengival) e raspagem e alisamento radicular (RAR) para o controle do biofilme subgengival, diminuindo o máximo

possível a microbiota envolvida no processo inflamatório. A redução da carga bacteriana favorece a diminuição/eliminação do processo inflamatório e, conseqüente, o controle da inserção periodontal.

Infelizmente, em algumas situações, podem existir limitações para o tratamento clínico, como dificuldade de acesso a bolsas periodontais profundas, áreas de furca e dificuldade de eliminar patógenos periodontais que penetraram os túbulos dentários radiculares. Estas limitações podem justificar a necessidade de se usar outros tratamentos adjuntos a RAR, como antibioticoterapia sistêmica, a qual mostra benefícios adicionais significativos (Laleman *et al.*, 2020).

Apesar disso, os efeitos colaterais e a possibilidade de reações alérgicas da terapia sistêmica devem ser sempre considerados, e por isso, a hipótese de um tratamento tópico, que reduza estes riscos, tem-se mostrado interessante (Laleman *et al.*, 2020). Gomes *et al.*, 2020, publicaram uma revisão sistemática sobre terapias adjuntas a RAR baseada em estudos clínicos randomizados e acompanhamento superior a 90 dias, onde foram utilizados geles de sinvastatina (1.2mg/ml), alendronato (10mg/ml), metronidazol 25%, doxiciclina 10%, pasta de tetraciclina 40% e digluconato de clorexidina 1%. Dentre estes estudos, sinvastatina e alendronato aplicados em gel apresentaram diferenças estatisticamente significativa em relação ao ganho de inserção clínica, quando comparados com o grupo controle, onde apenas RAR foi realizada.

O alendronato (ALN) é um bifosfonato do tipo amino que, a nível ósseo, atua como um agente antiosteolítico. Este fármaco liga-se à superfície óssea, sendo posteriormente libertado localmente durante o processo de acidificação associada a atividade osteoclástica. Considerando que a periodontite envolve um processo de reabsorção óssea ao redor do dente, o ALN pode ser um potencial inibidor da reabsorção óssea alveolar (Sharma, Raman e Pradeep, 2017).

Sendo assim, o objetivo desta revisão narrativa é demonstrar se as evidências mais atuais para o uso de bifosfonatos tópicos, como medicamento adjunto a RAR para tratamento de periodontite, justificam a utilização destes clinicamente em casos de periodontite de difícil tratamento, por limitações anatômicas ou sistêmicas.

Para esta revisão, foram consultados bancos de dados computadorizados, tais como PubMed, Scielo, Lilacs e Biblioteca de Conhecimento Online, B-on, utilizando-se palavras-chaves como “bisphosphonates” e “periodontal disease” e “periodontitis therapy”, limitando-se ao período de 2016 a 2021.

Os trabalhos científicos encontrados foram submetidos a uma triagem inicial e exclusão com base no título e resumo de cada artigo, excluindo publicações cuja abordagem principal era osteonecrose dos ossos maxilares. Após isto, 67 foram selecionados para leitura completa e avaliação metodológica. De acordo com a relevância para o tema proposto, considerando tanto o uso sistêmico quanto tópico de bifosfonatos como adjuntos a terapia periodontal, onze foram utilizados nesta revisão narrativa. Para enquadramento teórico foram selecionados outros trabalhos pela pertinência relativamente ao tema em questão, obtendo-se um total de 47 artigos.

## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **1. Fisiopatologia da periodontite**

O crescente acúmulo de biofilme bacteriano na região subgingival promove o contato das células epiteliais com produtos residuais, enzimas e compostos da superfície das bactérias, causando irritação nos tecidos do hospedeiro. As células epiteliais por sua vez, ativadas pela presença destas bactérias e dos seus subprodutos, produzem citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores químicos da inflamação, iniciando uma resposta inflamatória no interior dos tecidos periodontais (Seymour et al, 2015).

Nos estágios iniciais da inflamação ocorre acumulação de neutrófilos (polimorfonucleares – PMN), monócitos, macrófagos e linfócitos. A progressão da atividade inflamatória, então, provoca libertação de inúmeras enzimas que produzem efeitos danosos aos tecidos subjacentes, e devido a necessidade de espaço para o infiltrado inflamatório exercer a sua função, ocorre a perda da estrutura de suporte do dente. À medida que o tecido epitelial adjacente vai sendo destruído por este processo, novo epitélio vai se formando em uma área mais apical, juntamente com a formação da bolsa periodontal (Kinane et al., 2015).

Estas enzimas são capazes de digerir proteínas extracelulares do hospedeiro, produzindo nutrientes para o desenvolvimento das bactérias. As metaloproteinases (MMP) digerem colágeno, elastina, fibronectina, fibrina e vários outros componentes do tecido epitelial e conjuntivo dos tecidos de suporte dentário. Além das MMP, os lipopolissacarídeos (LPS) das bactérias Gram-negativas são capazes de induzir a resposta inflamatória, aumentando a permeabilidade vascular, e estimulando a produção de citocinas e agentes pró inflamatórios pelos leucócitos. Algumas destas citocinas, como as interleucinas e o fator de necrose tumoral

(TNF) – alfa, estimulam a reabsorção óssea e inibem a formação de novo osso (Seymour et al., 2015; Hienz, Paliwal e Ivanovski, 2015).

A progressão da inflamação em direção apical, resultante da agressão bacteriana adjacente ao dente, provoca reabsorção óssea alveolar e formação de tecido de granulação ricamente vascularizado na região afetada. A degradação progressiva dos tecidos de sustentação dentários (ligamento periodontal, osso alveolar), caso não haja tratamento, culmina com o aumento da mobilidade dentária e, conseqüentemente, perda do dente (Slots, 2017). A figura 1 mostra, sucintamente, a perda óssea alveolar que, com a progressão, pode acarretar a perda dentária (Lira e Figueredo, 2016).

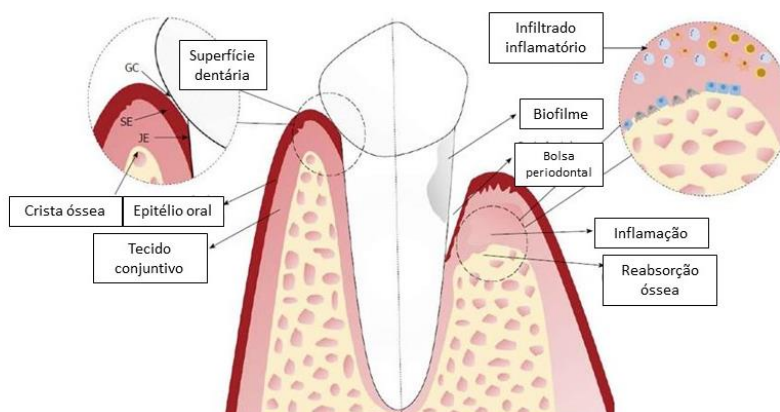


Figura 1: Progressão da periodontite devido ao acúmulo de biofilme. Adaptado de Lira e Figueredo, 2016.

## 2. Estrutura e metabolismo ósseo

O osso é um tecido dinâmico com um metabolismo muito ativo, composto por uma fase mineral sólida (cristais de hidroxiapatita, predominantemente) e uma fase orgânica (predomínio de colagénio tipo I). Na fase orgânica ainda é possível identificar uma grande variedade de proteínas, responsáveis pelo início da deposição de sais de cálcio entre as fibras colagénicas. O componente celular do osso inclui osteoblastos (osteoformador – secretam principalmente colágeno), osteócitos (principal constituinte celular do osso já formado e nada mais é que um osteoblasto que perdeu a capacidade de segregar matriz orgânica) e os osteoclastos (responsáveis pela reabsorção óssea) (Rang e Dale, 2016).

Os osteoclastos possuem recetores específicos para a calcitonina e têm a capacidade de segregar um meio ácido, que induz a solubilização dos cristais de fase mineral, e enzimas

proteolíticas, que digerem ou dissolvem a matriz orgânica, levando a reabsorção óssea. Normalmente existe um equilíbrio entre reabsorção e neoformação óssea, permitindo a manutenção da estrutura óssea. Qualquer alteração desse equilíbrio pode provocar situações patológicas, como no caso da periodontite (Durão, 2001).

O principal regulador dessa homeostasia óssea é o eixo RANK-RANKL-OPG (recetor ativador do fator nuclear kappa B, do inglês, *receptor activator of nuclear factor kappa B* – ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa B, do inglês, *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* – Osteoprotegerina). O RANKL, uma glicoproteína de membrana, liga-se ao seu recetor RANK, presente nos precursores dos osteoclastos e induz a diferenciação destes. A osteoprotegerina, produzida por diversas células, inclusive osteoblastos, inibe essa ligação RANK-RANKL por competição, como pode ser observado na figura 2 (Darveau, 2010; Rang e Dale, 2016). A osteoprotegerina, além de se ligar ao RANKL, também tem um ligante associado a apoptose (*tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand* – TRAIL), envolvido na vigilância imunológica (Sasso et al., 2015). Na presença de um processo inflamatório, como no caso da periodontite, o aumento de citocinas inflamatórias no tecido inibe a osteoprotegerina, aumentando os níveis de RANKL, e por sua vez, o número de osteoclastos presentes (Darveau, 2010; Badel *et al.*, 2013; Verde *et al.*, 2015).

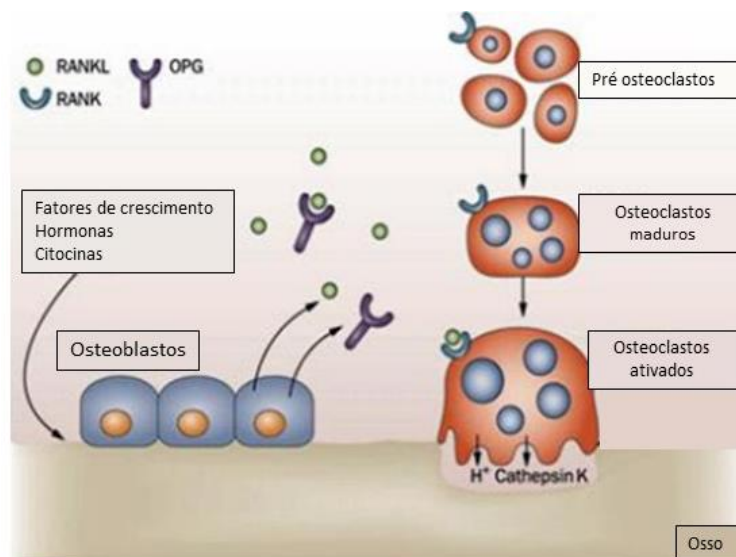


Figura 2: Eixo RANKL-RANK-OPG responsável pela homeostasia óssea. Adaptado de Patil e Desai, 2014.

### 3. Bifosfonatos

Com o objetivo de intervir nesse processo de remodelação óssea, os bifosfonatos (BF) são agentes capazes de inibir a reabsorção óssea e têm sido usados no tratamento de doenças que envolvam o metabolismo ósseo como doença de Paget, osteoporose, deficiência de estrogênio e metástases ósseas. Têm uma alta afinidade pelo cálcio e desta forma, a matriz inorgânica óssea é o principal local de depósito destes fármacos, sendo que a sua principal atividade é inibir a reabsorção óssea (Akram *et al.*, 2017; Sharma, Raman e Pradeep, 2017; Santinoni *et al.*, 2020). Quimicamente são análogos ao pirofosfato, inibidor endógeno de reabsorção óssea, da calcificação de tecidos moles e regulador da mineralização óssea encontrado em fluidos corporais (Badel *et al.*, 2013).

O pirofosfato possui um átomo central de oxigênio (P-O-P). Já a fórmula química do bifosfonato caracteriza-se por uma ponte P-C-P (dois fosfatos ligados por um carbono central) e duas cadeias laterais (R1 e R2 ligadas ao átomo de carbono central), que diferem entre os diversos fármacos do grupo. Admite-se que a estrutura P-C-P seja responsável pelas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas comuns a todos os bifosfonatos, como fixação aos cristais de hidroxiapatita, inibição da precipitação dos sais de cálcio e fosfato amorfos, ausência de biotransformação no organismo e reduzida absorção por via oral. A atividade e a potência farmacológica, a capacidade de inibir a reabsorção óssea e os efeitos tóxicos variam de acordo com as cadeias secundárias do composto, R1 e R2 (Rang e Dale, 2016; Cremers *et al.*, 2019).

As cadeias secundárias à ponte P-C-P (R1 e R2) podem conter diferentes átomos, como carbono, oxigênio, cloro, enxofre e o nitrogênio. A cadeia R1 determina a primeira propriedade importante de BP, a ligação ao cálcio via átomos de oxigênio laterais. Assim, os BFs depositam-se nas apatitas do sistema esquelético, onde permanecem firmemente ligados à estrutura de tecido ósseo. A pronunciada afinidade com o cálcio é obtida adicionando o grupo hidroxila à cadeia secundária R1, que é a estrutura da maioria bisfosfonatos (Abdou e Shaddy, 2009; Badel *et al.*, 2013).

A outra cadeia ligada ao carbono central (R2) determina a atividade biológica nas células alvo (osteoclastos), ou seja, a potência antireabsortiva óssea do BF. Distinguem-se dois tipos de BF, os não nitrogenados (primeira geração) e os nitrogenados na cadeia R2 (segunda e terceira gerações), tendo como principal diferença a potência do BF (Badel *et al.*, 2013). Os BF têm capacidades diferentes de se ligar ao osso e, uma vez unidos, são libertados por dissolução

ou cobertos por osso recém formado, sendo que, mesmo após descontinuado o uso, por anos é possível detetar BF na urina (Cremers *et al.*, 2019).

Os BF não nitrogenados, considerados de primeira geração incluem o clodronato e o etidronato. Estes são metabolizados em análogos de adenosina trifosfato (ATP), os quais se ligam aos minerais expostos no osso e são absorvidos pelos osteoclastos quando o osso é reabsorvido. Os análogos de ATP tornam-se citotóxicos à medida que se acumulam, o que leva à diminuição da função celular e à apoptose do osteoclasto, inibindo a reabsorção óssea (Bellido e Plotkin, 2011).

Os BF nitrogenados são os mais recentes e apresentam uma maior potência de ação, 10 a 10.000 vezes mais potentes que o de primeira geração. Os de segunda geração são conhecidos como alquilaminobifosfonatos, como por exemplo, o alendronato e pamidronato. Os BF nitrogenados agem por inibição dos componentes da via de biossíntese do colesterol. Atuam inibindo a enzima farnesil pirofosfato sintase (FPPS), que permite a formação de metabólitos essenciais para a prenilação de proteínas através da via do mevalonato. A prenilação de proteínas, por sua vez, permite a ligação de proteínas à membrana celular. Com a inibição desse processo, ocorre a rutura dos osteoclastos e a sua apoptose. Em paralelo, os BF têm demonstrado agir nas demais células ósseas, osteócitos e osteoblastos, mas preservando a sua viabilidade (Bellido e Plotkin, 2011; Cremers *et al.*, 2019).

Existem ainda os BF considerados de terceira geração, como por exemplo o risedronato e o zoledronato, que contêm um átomo de azoto em um anel heterocíclico, ou numa estrutura ramificada, e são até 10.000 vezes mais potentes que o de primeira geração. As três gerações, as suas estruturas e mecanismos de ação estão representadas na figura 3.

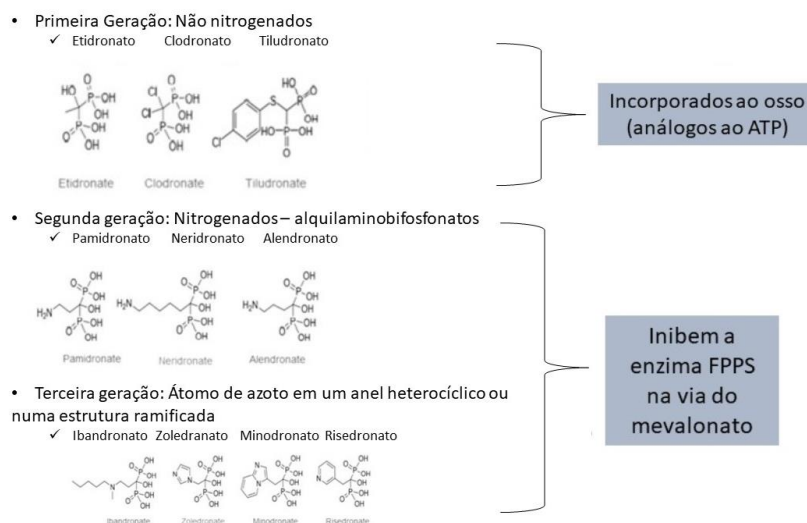


Figura 3: As três gerações de bifosfonatos e mecanismos de ação. Adaptado de Cremer *et al.*, 2019.

#### 4. Bifosfonatos e Periodontite

Devido à sua capacidade antireabsortiva, a literatura recente tem mostrado uma associação positiva entre o uso de bifosfonatos e redução da perda óssea alveolar na doença periodontal resultante da estimulação proveniente das diversas citocinas inflamatórias presentes na periodontite (Sheokand, Chadha e Palwankar, 2019). Diversos estudos (em animais e ensaios clínicos randomizados) têm procurado entender os efeitos destes fármacos no periodonto e verificar a existência de dados que sustentem a sua utilização adjunta ao tratamento periodontal convencional (Storrer *et al.*, 2016; Furnaleto *et al.*, 2018; Dutra *et al.*, 2017; Ipshita *et al.*, 2018).

##### i. Estudos em animais

Storrer *et al.*, 2016, induziu periodontite em ratos ao inocular periodontopatógenos no periodonto, buscando avaliar os resultados do uso oral de alendronato, na concentração de 2mg/kg, duas vezes por semana, nos padrões de doença (distância da junção cimento esmalte a crista óssea alveolar). Apesar do modelo utilizado para induzir periodontite não se ter mostrado suficientemente eficaz, o efeito do alendronato na perda óssea após 8 semanas de administração, apresentou-se significativamente superior ao grupo placebo. Furnaleto *et al.*, 2018, avaliaram, também em ratos, o comportamento de um outro bifosfonato, o tiludronato, frente aos mediadores inflamatórios da periodontite, demonstrando a redução destes e da perda óssea alveolar, quando o mesmo foi utilizado de forma tópica na concentração de 1mg/kg, aplicado nos dias 1, 3, 5, 7 e 9 do estudo. Enquanto no grupo onde a periodontite foi induzida sem uso de BF o aumento dos níveis da expressão gênica foi de IL-1 $\beta$  ( $3.58 \pm 0.42$ ), TNF- $\alpha$  ( $13.15 \pm 0.46$ ), MMP-8 ( $8,766.94 \pm 2.04$ ) e COX-2 ( $1.49 \pm 0.06$ ), no grupo onde foi associado o tiludronato, os níveis foram significativamente menores, IL-1 $\beta$ :  $0.15 \pm 0.03$ , TNF- $\alpha$ :  $0.56 \pm 0.06$ , MMP-8:  $0.01 \pm 0.01$  e COX-2:  $0.36 \pm 0.04$ ).

Santinoni, *et al.*, em 2020, ao avaliar o comportamento do uso de ALN tópico associado a raspagem e alisamento radicular em periodontite induzida por fio de algodão no sulco gengival de ratos, demonstraram, através de análise histoquímica e imunohistoquímica uma melhor maturação do colagénio e uma redução da osteoclastogénese. Resultados semelhantes foram encontrados num estudo anterior utilizando uma metodologia similar (De Almeida *et al.*, 2015), corroborando os efeitos positivos da associação do ALN tópico ao tratamento considerado padrão ouro para a periodontite, a raspagem e alisamento radicular.

## ii. Estudos clínicos com bifosfonatos sistêmicos

Özden *et al.*, 2017, avaliaram o possível efeito do zoledronato, um bifosfonato de alta potência de administração venosa (1 x ao ano), na quantidade de OPG e RANKL (fundamentais no processo de remodelação óssea) presentes no fluido crevicular gengival em mulheres pós-menopausa. Os níveis de OPG mostraram aumento significativo após o tratamento periodontal nos grupos com ( $4.32 \pm 3.45$  ao fim dos 12 meses) e sem utilização do bifosfonato ( $3.07 \pm 1.86$  ao fim dos 12 meses), e os níveis de RANKL não sofreram alterações significativas. Verde *et al.*, 2015, compararam os níveis de OPG e RANKL, com e sem o uso de risedronato ou ibandronato sistêmicos (150mg/mês) em mulheres pós-menopausa com periodontite, não tendo obtido diferenças estatisticamente significativas.

Helmi *et al.*, 2019, realizaram um trabalho de coorte retrospectivo ao analisar, radiograficamente, a altura da crista óssea alveolar de pessoas que fizeram uso de bifosfonatos orais entre os anos de 2008 e 2015 e tinham feito radiografias intra-orais pelo menos por 2x, com um intervalo mínimo de 1 ano. Vinte e seis pacientes que atendiam a estes critérios (uso de BF e radiografias) foram incluídos e outros 26, sem alterações sistêmicas relevantes, não fazendo uso, portanto, de BF, foram pareados a estes (total 52 participantes). O grupo que fazia uso do bifosfonato oral não mostrou melhores resultados em relação a manutenção da altura da crista óssea alveolar ( $p > 0.05$ ).

Taguchi *et al.*, 2019, acompanharam, por 2 anos, a condição periodontal de 542 pessoas, sendo que 258 eram pacientes com osteoporose, em uso de zoledronato injetável uma vez ao ano, e 284, controles (também com osteoporose, mas em uso de placebo). O grupo controle demonstrou apresentar mais queixas associadas ao periodonto ( $p < 0.005$ ) e mais eventos adversos ( $p < 0.002$ ). O número de dentes perdidos no grupo controle também foi maior que no grupo teste, porém, sem diferença estatisticamente significativa (24 dentes perdidos no grupo teste e 36, no grupo controle, ao longo de dois anos).

Ao analisar, periodontalmente, mulheres pós-menopausa em uso de 70 mg de alendronato oral, semanalmente, Gupta, *et al.*, 2020, não observaram melhora estatisticamente significativa nos padrões clínicos periodontais, apesar de, radiograficamente, o grupo teste ter mostrado maior densidade óssea que o grupo controle (mulheres pós-menopausa mas sem uso de BF oral).

### iii. Estudos clínicos com uso de bifosfonatos tópicos

Kanoriya *et al.*, 2016, estudaram o uso tópico de um gel de alendronato na concentração de 1% associado ao Plasma Rico em Plaquetas (PRF) em defeitos intra-ósseos de 90 participantes. Todos receberam instrução de higiene oral e raspagem e alisamento radicular. Para aplicação do PRF e PRF associado ao alendronato (utilizados na proporção 1:1), foram feitos acessos cirúrgicos e aplicação do gel no interior do defeito, sendo que os resultados desta terapia foram avaliados após 9 meses. A associação de PRF com ALN 1% mostrou resultados significativamente superiores na redução dos parâmetros clínicos da periodontite ( $p < 0.001$ ), com redução de profundidade de sondagem de 4,53 mm ( $\pm 0,81$  mm) enquanto no grupo que não fez uso de PRF e/ou ALN a redução neste parâmetro foi de 2,86 mm ( $\pm 0,68$  mm). Em relação ao ganho de inserção clínica, os resultados foram de 5,16 mm ( $\pm 0,46$  mm) e 3,03 mm ( $\pm 0,18$  mm), respectivamente.

Kanoriya *et al.*, 2017, fizeram estudo semelhante, porém, ao invés de analisar a associação de PRF com alendronato em defeitos intra-ósseos, utilizaram em 72 defeitos de furca de molares mandibulares. Todos os participantes receberam orientação de higiene oral e raspagem e alisamento radicular sendo que os geles foram aplicados por acesso cirúrgico. Após 9 meses, todos os tratamentos resultaram em melhoras nos padrões clínicos e radiográficos, porém, a associação PRF e ALN mostrou resultado significativamente superior aos demais ( $p < 0.001$ ), com redução de profundidade de sondagem de 4,4 mm ( $\pm 0,57$  mm) enquanto no grupo que não fez uso de PRF e/ou ALN a redução neste parâmetro foi de 2,41 mm ( $\pm 0,77$  mm), assim como na altura óssea da região de furca, 4,12 mm ( $\pm 0,6$  mm) e 2,33 mm ( $\pm 0,48$  mm), respectivamente.

Sharma, Raman e Pradeep, 2017, avaliaram o possível benefício do uso de alendronato tópico 1% em 75 defeitos infra ósseos de pacientes fumadores. Após 6 meses, foram observadas diferenças estatisticamente significativas no grupo que recebeu gel no defeito ósseo, em comparação com o placebo, em redução de profundidade de sondagem (4,16 mm x 2,05 mm), ganho de inserção clínica (3,95 mm x 1,78 mm) e redução do defeito ósseo, radiograficamente (2,10 mm x 0,12 mm), sendo todas as diferenças, estatisticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

Dutra *et al.*, 2017, realizou um estudo clínico do tipo boca dividida, onde 20 participantes com periodontite moderada a severa apresentavam defeitos intraósseos bilaterais. Todos foram submetidos a instrução de higiene oral, raspagem e alisamento radicular e aplicação de gel de alendronato 1% via bolsa periodontal e no contralateral, aplicação de gel placebo. Após seis meses, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na

redução de profundidade de sondagem, mas verificou-se um melhor nível de inserção clínica nos dentes que receberam a aplicação de gel de ALN, assim como maior densidade óssea via Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (CBCT), 4,5 mm x 3,8 mm ( $p=0.003$ ).

Já Ipshita *et al.*, 2018, avaliaram diferentes formulações em gel contendo alendronato 1%, aloé vera ou placebo em lesões de furca classe II de 90 participantes. Após instrução de higiene oral e raspagem e alisamento radicular, o gel foi aplicado na lesão de furca e os pacientes foram orientados a não usar fio, escovilhão e evitar alimentos pegajosos e rígidos por uma semana. Os parâmetros clínicos, aos 6 e 12 meses, foram significativamente melhores nos pacientes que utilizaram o gel de ALN em comparação com o placebo e o gel de aloé vera ( $p<0.001$ ). Após 12 meses, a redução de profundidade de sondagem foi de  $2,93 \pm 0,78$  mm,  $5,20 \pm 0,66$  mm e  $4,63 \pm 0,71$  mm, respectivamente. Radiograficamente, a redução foi de  $2,86 \pm 0,32$  mm,  $5,02 \pm 0,36$  mm e  $4,53 \pm 0,90$  mm, respectivamente.

Wanikar, Rathod e Kolte, 2019, também avaliaram a associação de PRF e PRF com alendronato 1% em defeitos de furca bilaterais de 20 pacientes, totalizando 40 defeitos. O estudo foi do tipo boca dividida, sendo que todos os pacientes receberam instrução de higiene oral, raspagem e alisamento radicular e aplicação do gel no defeito através de retalho cirúrgico. Observaram-se melhoras nos parâmetros clínicos e radiográficos das furcas em ambos os tratamentos após 3 e 6 meses, porém, quando associado PRF + ALN os resultados foram estatisticamente superiores, comparativamente com PRF isolado ( $p<0,05$ ). A média de redução da profundidade de sondagem na região do defeito foi de  $1,85 \pm 0,59$  mm e  $2,85 \pm 0,88$  mm, e a redução da profundidade horizontal no defeito foi de  $1,7 \pm 0,73$  mm e  $2,3 \pm 0,73$  mm, respectivamente. Ao considerar o CBCT, a redução do volume do defeito foi de  $8,65 \pm 3,84$  mm<sup>3</sup> e  $11,98 \pm 4,13$  mm<sup>3</sup>, respectivamente.

Em estudo recente, Sheokand, Chadha e Palwankar, 2019, compararam os efeitos do alendronato tópico 1% em 60 defeitos infra ósseos de fumadores e não fumadores. Ao fim de seis meses, não se registaram diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros clínicos entre os dois grupos. Radiograficamente, após seis meses, o uso de ALN tópico mostrou resultados estatisticamente significativos tanto em fumadores quanto em não fumadores, sendo em que fumadores a diferença foi de  $1,66 \pm 0,53$  mm e  $0,73 \pm 0,39$  mm, e em não fumadores,  $2,48 \pm 0,46$  mm,  $1,12 \pm 1,55$  mm.

Os pormenores dos estudos descritos acima, encontram-se resumidos na tabela em anexo.

### III. DISCUSSÃO

Devido a necessidade de se obter melhores resultados na terapia periodontal, vários fármacos (clorexidina, antibióticos, anti-inflamatórios, estatinas, bifosfonatos) já foram utilizados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular, considerado o padrão-ouro no tratamento da periodontite. Situações clínicas complexas ou pacientes sistemicamente comprometidos, muitas vezes demandam a utilização de medicamentos localmente ou sistemicamente, que sejam capazes de aumentar o ganho de inserção clínica e, conseqüentemente, aumentar a sobrevida dentária (Queiroz *et al.*, 2020).

Considerando que a perda de tecido ósseo é uma característica comum entre duas patologias que afetam muito a população, osteoporose e periodontite, começou-se por observar os parâmetros periodontais em pacientes que faziam uso de bifosfonatos como terapia para osteoporose. Porém, apesar de existir uma plausibilidade biológica que sustenta esta terapêutica, os resultados do uso sistêmico de bifosfonatos na melhoria do ganho de inserção periodontal não se mostram satisfatórios (Helmi *et al.*, 2019; Gupta *et al.*, 2020).

Em um estudo *in vitro*, Colli *et al.*, 2018, demonstraram que, além da interferência direta no processo de osteogênese, o bifosfonato, não induz inflamação e é capaz de diminuir a expressão de MMP na presença de LPS, presente da periodontite devido a grande quantidade de bactérias gram-negativas. A diminuição destes mediadores inflamatórios, por si só, já seria um benefício na estabilização da progressão da perda óssea alveolar, e por conseqüência, perda da unidade dentária.

Sabe-se que o uso sistêmico de BF, justificado por patologias como osteoporose, doença de Paget, prevenção de metástases ósseas, potencializa as chances de osteonecrose nos maxilares. A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de BF consiste em uma exposição óssea, que perdura por mais de 8 semanas, reduzindo muito a qualidade de vida dessas pessoas (Badel *et al.*, 2013; Aguirre, Castillo e Kimmel, 2021).

Ao considerar que o uso sistêmico de BF tem efeito reduzido sobre os parâmetros clínicos periodontais e apresenta risco de osteonecrose, vários estudos têm demonstrado os benefícios do uso tópico deste medicamento como adjunto a terapia periodontal (Kanoriya *et al.*, 2016; Akram *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2017; Pankaj *et al.*, 2018; Wanikar, Rathod e Kolte, 2019).

Kumar *et al.*, 2021, em uma recente meta-análise (2021) de estudos clínicos randomizados no período de 2010 a 2020, avaliaram os efeitos do uso de bifosfonatos tópicos em defeitos ósseos periodontais e peri-implantares. Após análise criteriosa, 18 artigos foram

selecionados, tendo os autores deste estudo concluído que o uso de bifosfonato mostrou melhora significativa no ganho de altura óssea em defeitos verticais (média de 1,9mm, 95% IC, 1,32-2,05, em tratamentos não cirúrgicos e 0,70 mm; 95% CI, 0,23-1,16, em cirúrgicos) e defeitos de furca classe II (1,61 mm; 95% IC, 1,15-2,07, em tratamentos não cirúrgicos e 0,24mm; 95% IC, 0,05-0,42, em cirúrgicos).

Muniz *et al.*, também em uma meta-análise de 2021, avaliaram o uso dos bifosfonatos como adjuntos ao tratamento periodontal não cirúrgico. Foram incluídos trinta estudos clínicos randomizados que avaliaram os padrões clínicos periodontais, onde os resultados mostraram um ganho de inserção clínica de 1,44 mm (95%: 1,08-1,79) e redução de profundidade de sondagem de 1,52 mm (95%IC: 0,97-2,07) quando o bifosfonato foi utilizado por via tópica.

Com critérios de inclusão de artigos para meta-análise bem específicos, Zymperdikas *et al.*, 2021 também concluiu, a partir de sete estudos clínicos, que o uso tópico de alendronato traz benefícios clínicos na terapêutica periodontal, independente do tratamento periodontal específico realizado (se cirúrgico ou não).

Li *et al.*, 2019, realizaram meta-análise com base em 14 artigos de estudos clínicos randomizados no período de 2010 a 2019, porém, avaliando além do uso de bifosfonato tópico, a associação com plasma rico em plaquetas, visto que, a associação destes, pode promover uma potencialização na regeneração óssea. Os resultados mostraram uma melhora significativa nos parâmetros clínicos periodontais quando se utilizou o BF isoladamente e que esta melhoria foi potenciada ao utilizar-se a associação com PRF. Em relação a profundidade de sondagem, o uso de 1% de ALN tópico mostrou uma redução 1,68 mm maior que quando RAR foram realizados isoladamente (95%IC: 1,29-2,08). Não foram descritos efeitos colaterais indesejados em nenhum dos estudos, o que é importante devido ao possível risco de desenvolvimento de osteonecrose com o uso de bifosfonatos.

Apesar do crescente número de estudos a associar o uso de BF tópico como adjuvante a terapia periodontal, ainda não existe um consenso em relação ao protocolo mais adequado para a utilização clínica deste fármaco. Dutra *et al.*, 2017, ao aplicar o gel de ALN 1%, via sulco gengival, logo após raspagem e alisamento radicular (sem acesso cirúrgico), não obteve resultados clínicos estatisticamente significativos ao comparar com sítios que foram submetidos apenas a raspagem e alisamento radicular, resultados semelhantes ao de Sheokand, Chadha e Palwankar, 2019. Já Ipshita *et al.*, 2018, apesar de também não terem optado por acesso cirúrgico, fizeram a aplicação apenas em lesões de furca, observaram resultados clínicos estatisticamente superiores nos sítios tratados com BF (redução do defeito, percentualmente aos 12 meses, de  $44,86 \pm 6,29$  com ALN e  $3,77 \pm 4,59$  no grupo controle). Também Sharma, Raman

e Pradeep, 2017, obtiveram resultados satisfatórios aplicando o fármaco exclusivamente em defeitos infra ósseos, com ganho ósseo percentual de  $41,05 \pm 11,40$  no grupo que utilizou 1% de ALN e  $2,5 \pm 0,93$  no grupo placebo.

Sendo assim, faz-se necessário o desenvolvimento de pesquisas com amostras mais robustas para o desenvolvimento de protocolos de uso do bifosfonato tópico e reais situações clínicas em que se possa beneficiar do uso desta medicação como adjunta do tratamento da periodontite. Como se pode observar na tabela em anexo neste trabalho, os estudos clínicos do uso tópico têm, no máximo, 90 participantes e, considerando o impacto epidemiológico da periodontite a nível populacional, seriam necessárias amostras mais consideráveis e com maior controle sobre vieses (fumadores, alterações sistêmicas, uso de outras medicações).

Além das possíveis indicações descritas na periodontia (lesões de furca, defeitos infra ósseos), Mendonça *et al.*, 2020, em recente relato de caso (2020), demonstraram que o uso de BF associado a corticosteroide aplicados intra lesão de granuloma central de células gigantes, pode diminuir a lesão e favorecer a aposição óssea. Após aplicação de 40 doses de cloridrato de triancinolona (40mg) associado a ALN (70mg) e carbonato de cálcio, ao longo de 6 anos, a lesão apresentou grande redução e presença de osso com características radiográficas compatíveis com a normalidade (*follow-up* de 12 anos). Ainda existem estudos com resultados promissores que avaliam os possíveis benefícios do uso tópico de bifosfonatos na regeneração óssea guiada, aplicando-o em gel ou em membranas para evitar a proliferação epitelial (Öz *et al.*, 2020).

#### IV. CONCLUSÕES

A resposta imunológica frente ao desafio microbiano na doença periodontal, inclui a ativação maciça de osteoclastos com concomitante reabsorção óssea, que, se não tratada, pode evoluir para a perda da unidade dentária. Ao aliar-se o conhecimento do papel dos bifosfonatos na remodelação óssea, observa-se a existência de plausibilidade biológica que justifica o uso deste grupo farmacológico para minimizar a reabsorção óssea inerente a periodontite. Além da ação direta no metabolismo ósseo, estudos indicam ainda a redução de marcadores inflamatórios, o que favorece ainda mais a redução do processo patológico.

O crescente aumento nos estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises, sugere que a ciência procura comprovar a eficácia do uso desta medicação topicamente, reduzindo o risco de efeitos colaterais observados na administração sistêmica e potencializando os possíveis efeitos benéficos no periodonto. A inclusão de fármacos adjuntos a terapia periodontal convencional não cirúrgica, raspagem e alisamento radicular, pode ser uma mais-valia interessante em casos limítrofes, com grandes perdas ósseas, pacientes sistemicamente comprometidos por imunossupressão, diabetes ou fumadores, onde os resultados clínicos costumam ser aquém do desejado.

Para inserir o uso dos bifosfonatos como uma real alternativa na terapêutica periodontal, são necessárias mais pesquisas científicas com o objetivo de determinar protocolos com indicações e posologias adequadas de cada um dos tipos de bifosfonatos disponíveis, assim como, demonstrar que o uso tópico não aumenta o risco de efeitos indesejados a longo prazo, como osteonecrose. Contudo, com base nos estudos já publicados até o momento, pode-se concluir que o uso tópico parece ser bastante benéfico na terapia periodontal, com redução dos parâmetros clínicos inflamatórios.

## BIBLIOGRAFIA

Abdou, W. M. e Shaddy, A. A. (2009). The development of bisphosphonates for therapeutic uses, and bisphosphonate structure-activity consideration. *Arkivoc*, 2009(9), pp. 143–182.

Aguirre, J. I., Castillo, E. J. e Kimmel, D. B. (2021). Biologic and pathologic aspects of osteocytes in the setting of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Bone*. Elsevier Inc., 153(September), p. 116168.

Akram, Z. *et al.* (2017). Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in the management of periodontal disease: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(3), pp. 444–454.

Almeida, J. *et al.* (2015). Adjuvant Therapy With Sodium Alendronate for the Treatment of Experimental Periodontitis in Rats. *Journal of Periodontology*, 86(10), pp. 1166–1175.

Badel, T. *et al.* (2013). Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. *Collegium antropologicum*, 37(2), pp. 645–51.

Bellido, T. e Plotkin, L. I. (2011). Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone*. Elsevier Inc., 49(1), pp. 50–55.

Caton, J. *et al.* (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(March), pp. S1–S8.

Chen, *et al.* (2016). Effectiveness of alendronate as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Periodontal Implant Sci*, 46(6), pp. 382–95.

Colli, M. *et al.* (2018). Bisphosphonate matrix metalloproteinase inhibitors for the treatment of periodontitis: An in vitro study. *International Journal of Molecular Medicine*, 42(1), pp. 651–657.

Cremers, S. *et al.* (2019). Pharmacology of bisphosphonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(6), pp. 1052–1062.

Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: A polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 8(7), pp. 481–490.

Direção Geral de Saúde - DGS (2015). III ESTUDO NACIONAL DE PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS ORAIS. Disponível em: <https://www.ond.pt/content/uploads/2017/12/estudo-doencas-orais-dgs.pdf> Consultado em 22/12/2021

Dutra, B. C. *et al.* (2017). 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.

Durão, V (2001). Hormona paratireóidea, calcitonina, vitamina D e outros agentes que afectam o metabolismo ósseo. In: Guimarães, S., Moura, D., Silva, P. *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. 4ª ed.. Porto: Porto Editora, pp. 761-84.

European Federation of Periodontology. (2020). Dossier on Periodontal Disease. *Gum Health Day*.

Gomes, E. W. B. *et al.* (2020). Local delivery therapies as adjuvants to non-surgical periodontal treatment of periodontitis grade C: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*. *Clinical Oral Investigations*, 24(12), pp. 4213–4224.

Gupta, S. *et al.* (2020). Clinical efficacy of amino bisphosphonate on periodontal disease status in postmenopausal women: Randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Family Med Prim Care*, 9(9), pp. 4919-24.

Helmi, M. *et al.* (2019). Annual alveolar bone loss in older adults taking oral bisphosphonate: A retrospective cohort study. *BMC Oral Health*. *BMC Oral Health*, 19(1), pp. 1–8.

Hienz, S. A., Paliwal, S. e Ivanovski, S. (2015). Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *Journal of Immunology Research*. Hindawi Publishing Corporation, 2015.

Ipshita, S. *et al.* (2018). One percent alendronate and aloe vera gel local host modulating agents in chronic periodontitis patients with class II furcation defects: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of Investigative & Clinical Dentistry*, 9(3), pp. 1–7.

Kanoriya, D. *et al.* (2016). Synergistic Approach Using Platelet-Rich Fibrin and 1% Alendronate for Intraosseous Defect Treatment in Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 87(12), pp. 1427–1435.

Kanoriya, D. *et al.* (2017). 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.

Kinane, D., Lindhe, J., Trombelli, L. (2015). Periodontite crônica. In: Lindhe, J., Lang, N. *Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral*, 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 20.

- Kumar *et al.* (2021). Effect of Locally Delivered Bisphosphonates on Alveolar Bone: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. Elsevier Inc., 21(3), p. 101580.
- Laleman, I. *et al.* (2020). A dual-strain *Lactobacilli reuteri* probiotic improves the treatment of residual pockets: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(1), pp. 43–53.
- Li, F. *et al.* (2019). Synergistic Application of Platelet-Rich Fibrin and 1% Alendronate in Periodontal Bone Regeneration: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*. Hindawi, 2019.
- Lira, R. e Figueredo, C. M. (2016). Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? *World Journal of Gastroenterology*, 22(35), pp. 7963–7972.
- Mendonça, R. P. *et al.* (2020). Central Giant Cell Granuloma Treated with Intralesional Corticosteroid Injections and Bisphosphonates: A Long-Term Follow-Up Case Study. *Head and Neck Pathology*. Springer US, 14(2), pp. 497–502.
- Muniz, F. W. M. G. *et al.* (2021). Effect of adjuvant bisphosphonates on treatment of periodontitis: Systematic review with meta-analyses. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. Elsevier Ltd, 11(2), pp. 158–168.
- Öz, U. C. *et al.* (2020). Guided bone regeneration by the development of alendronate sodium loaded in-situ gel and membrane formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier, 155(May), p. 105561.
- Özden, F. O. *et al.* (2017). Effect of bisphosphonate as an adjunct treatment for chronic periodontitis on gingival crevicular fluid levels of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Oral Science*, 59(1), pp. 147–155.
- Pankaj, D. *et al.* (2018). Comparative evaluation of subgingivally delivered 1.2% rosuvastatin and 1% metformin gel in treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology*, 89(11), pp. 1318–1325.
- Patil, V. A. e Desai, M. H. (2014). Biology of Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANKL) and Osteoprotegerin (OPG) in Periodontal Health and Disease-A Review. *People's Journal of Scientific Research*, 7(1), pp. 58–63.
- Queiroz, E. *et al.* (2020). Terapia adjuvante no tratamento periodontal: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal Surgery and Clinical Research*, 32(3), pp. 67–74.
- Rang, H e Dale, M. (2016). Metabolismo Ósseo. In: Rang, H. e Dale, M. *Farmacologia clínica*. 8ª ed. Ed. Elsevier. Cap. 36.

- Santinoni, C. S. *et al.* (2020). Topical sodium alendronate combined or not with photodynamic therapy as an adjunct to scaling and root planing: Histochemical and immunohistochemical study in rats. *Journal of Periodontal Research*, 55(6), pp. 850–858.
- Seymour, G., Berglundh, T., Trombelli, L. Patogênese da periodontite. In: Lindhe, J., Lang, N. *Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral.*, 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 13.
- Sharma, A., Raman, A. e Pradeep, A. R. (2017). 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.
- Sheokand, V., Chadha, V. S. and Palwankar, P. (2019). The comparative evaluation of 1% alendronate gel as local drug delivery system in chronic periodontitis in smokers and non smokers: Randomized clinical trial. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. Elsevier, 9(2), pp. 198–203.
- Slots, J. (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 2000*, 75(1), pp. 7–23.
- Storrer, C. L. M. *et al.* (2016). Effect of alendronate on the progression of periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*: a study in rats. *Clinical Oral Investigations*. Clinical Oral Investigations, 20(9), pp. 2565–2573.
- Taguchi, A. *et al.* (2019). Improved periodontal disease and prevention of tooth loss in osteoporosis patients receiving once-yearly zoledronic acid: A randomized clinical trial. *Menopause*, 26(11), pp. 1277–1283.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H. and Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(February), pp. S149–S161.
- Verde, M. E. *et al.* (2015). Effect of Bisphosphonates on the Levels of Rankl and Opg in Gingival Crevicular Fluid of Patients With Periodontal Disease and Post-menopausal Osteoporosis. *Acta odontologica latinoamericana : AOL*, 28(3), pp. 215–221.
- Wanikar, I., Rathod, S. and Kolte, A. P. (2019). Clinico-radiographic evaluation of 1% alendronate gel as an adjunct and smart blood derivative platelet rich fibrin in grade ii furcation defects. *Journal of Periodontology*, 90(1), pp. 52–60.
- Zymperdikas, V. F. *et al.* (2021). Bisphosphonates as Supplement to Dental Treatment: A Network Meta-Analysis. *Journal of Dental Research*, 100(4), pp. 341–351.

World Health Organization – WHO (2021). *Data and statistics Oral Health*. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/oral-health/data-and-statistics>. Consultado em: 22/12/21.

# ANEXO

**Tabela:** Principais características dos estudos envolvendo o possível uso dos bifosfonatos na terapêutica periodontal no período de 2016 a 2020.

Autores, ano	Desenho do estudo Amostra	Condições sistêmicas	Fármaco utilizado	Intervenção clínica	Follow-up	Resultados
<b>Estudos com Bifosfonatos de Uso Sistêmico</b>						
Ozden <i>et al.</i> , (2017)	Grupos: A – 13 com periodontite e osteoporose B – 12 sem osteoporose e com periodontite C – 12 sem periodontite mas com osteoporose D – 10 saudáveis	Mulheres em menopausa	Zoledronato intravenoso (5mg)	Grupos A e B foram submetidos a tratamento periodontal no <i>baseline</i> , 6 e 12 meses. A e C receberam o bifosfonato intravenoso. Foram colhidas amostras de fluido gengival para mensurar RANKL e OPG	1, 6 e 12 meses	Os níveis de OPG mostraram aumento significativo após o tratamento periodontal nos grupos com (4,32 ± 3,45 ao fim dos 12 meses) e sem utilização do bifosfonato (3,07 ± 1,86 ao fim dos 12 meses). Não houve diferenças estatísticas entre os grupos em relação ao RANKL
Taguchi <i>et al.</i> , (2019)	542 pessoas sem sintomas associados ao periodonto e boa condição oral (258 teste e 284 controle) completaram o estudo	Osteoporose	Zoledronato intravenoso (5mg) uma vez ao ano.	Acompanhamento	2 anos	O número de eventos adversos em relação a saúde oral foi maior no grupo controle que no teste (p<0.005), assim como a frequência de sintomas associados ao periodonto (p<0.002). O número de dentes perdidos no grupo controle também foi maior que no grupo teste (24 x 36), porém, sem diferença significativa.
Helmi <i>et al.</i> , (2019)	Estudo de coorte retrospectivo com 52 participantes (26 casos que foram pareados com 26 que não utilizavam a medicação)	Em uso de bisfosfonatos orais há, pelo menos, 7 anos	Bifosfonatos orais	Análise radiográfica da distância da crista óssea alveolar a ligação cimento esmalte (avaliação anual).	2 anos	O grupo que fazia uso do bifosfonato oral não mostrou melhores resultados em relação a manutenção da altura da crista óssea alveolar (p>0.05).
Gupta <i>et al.</i> , (2020)	Caso controle, 30 mulheres, entre 51 e 65 anos, em menopausa e com periodontite	Sem alterações sistêmicas significantes.	70 mg de alendronato via oral semanalmente para o grupo teste	Raspagem e alisamento radicular + orientações de higiene para caso e controle. Análise radiográfica da densidade óssea.	6 meses	Melhora estatisticamente significativa da densidade óssea no grupo teste (p=0.0179). Clinicamente, não houve diferença estatisticamente significativa.

Autores, ano	Desenho do estudo Amostra	Condições sistêmicas	Fármaco utilizado	Intervenção clínica	Follow-up	Resultados
<b>Estudos com Bifosfonatos de Uso Tópico</b>						
Kanoriya <i>et al.</i> , (2016)	90 participantes com defeitos intra-ósseos.	Sem alterações sistêmicas significantes. Não fumadores.	PRF e PRF + Alendronato 1% tópico	Todos receberam IHO e RAR. 3 grupos: Tratamento por acesso cirúrgico (1), acesso mais PRF (2), acesso mais PRF associado a ALN (3).	9 meses	A associação de PRF com ALN 1% mostrou resultados superiores na redução dos parâmetros clínicos da periodontite ( $p < 0.001$ ). Redução de PS no grupo 3 de 4,53 mm ( $\pm 0,81$ mm) e grupo 1, 2,86 mm ( $\pm 0,68$ mm). Ganho de inserção, grupo 3, 5,16 mm ( $\pm 0,46$ mm) e 3,03 mm (0,18 mm), grupo 1.
Dutra <i>et al.</i> , (2017)	Estudo clínico do tipo boca dividida com amostra de 20 participantes com periodontite e defeitos intraósseos verticais	Sem alterações sistêmicas significantes. Não fumadores	Alendronato 1%	Todos receberam IHO, RAR e foram submetidos a CBCT. A aplicação do gel foi feita via bolsa periodontal.	3 e 6 meses	Não houve diferença estatística entre os dois tratamentos propostos: RAR associada a ALN e apenas RAR nos parâmetros clínicos. Foi observada diferenças estatísticas apenas em relação a densidade óssea observada em CBCT ( $p = 0.003$ ), 4,5 mm x 3,8 mm, respectivamente.
Ipshita <i>et al.</i> , (2017)	90 participantes com lesões de furca classe II	Sem alterações sistêmicas significantes. Não fumadores.	Alendronato tópico 1% e gel de aloé vera	3 grupos: placebo, aloé vera e ALN, em gel, aplicados na lesão de furca após RAR e IHO. Pacientes orientados a não usar fio, escovilhão e cuidados com alimentação por 1 semana.	6 e 12 meses	Os parâmetros clínicos foram significativamente melhores nos pacientes que utilizaram o gel de ALN em comparação com o placebo e aloé vera ( $p < 0.001$ ). Após 12 meses, a redução de PS foi de $2,93 \pm 0,78$ , $5,20 \pm 0,66$ mm e $4,63 \pm 0,71$ mm, respectivamente. Radiograficamente, a redução foi de $2,86 \pm 0,32$ mm, $5,02 \pm 0,36$ mm e $4,53 \pm 0,90$ mm, respectivamente.
Sharma, Raman, Pradeep (2017)	Grupos teste e controle. 75 defeitos infra ósseos em 46 homens fumadores.	Fumadores	Alendronato tópico 1%	Aplicação do gel (10mg/ml) nos defeitos ósseos. Pacientes orientados a não escovar com força, não usar escova interdental, não mastigar alimentos pegajosos ou duros por 2 meses.	6 meses	Foram observadas diferenças estatisticamente significativas no grupo que recebeu gel de ALN, em comparação com o placebo, em redução de PS (4,16 mm x 2,05 mm), ganho de inserção clínica (3,95 mm x 1,78 mm) e redução do defeito ósseo, (2,10 mm x 0,12 mm), sendo todas as diferenças, estatisticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

Autores, ano	Desenho do estudo Amostra	Condições sistêmicas	Fármaco utilizado	Intervenção clínica	Follow-up	Resultados
<b>Estudos com Bifosfonatos de Uso Tópico</b>						
Kanorya <i>et al.</i> , (2017)	72 defeitos de furca mandibulares divididos em três grupos	Sem alterações sistêmicas significantes.	PRF E PRF + Alendronato 1% (tópicos)	Todos receberam IHO e RAR. 3 grupos: Tratamento por acesso cirúrgico, acesso mais PRF, acesso mais PRF associado a ALN.	9 meses	Todos os tratamentos resultaram em melhoras nos padrões clínicos e radiográficos, porém, a associação PRF e ALN mostrou resultado significativamente superior aos demais ( $p < 0.001$ ), com redução de PS de 4,4 mm ( $\pm 0,57$ mm) enquanto no grupo controle a redução neste parâmetro foi de 2,41 mm ( $\pm 0,77$ mm), assim como na altura óssea da região de furca, 4,12 mm ( $\pm 0,6$ mm) e 2,33 mm ( $\pm 0,48$ mm), respetivamente.
Wanikar, Rathod e Kolte (2018)	Estudo do tipo boca dividida em 20 pacientes com 40 defeitos de furca bilaterais.	Sem alterações sistêmicas significantes. Não fumadores.	PRF e PRF + Alendronato 1% (tópicos)	Todos os pacientes receberam IHO, RAR. Para aplicação do PRF/ALN, foi realizado retalho, debridamento da furca e aplicação das substâncias.	3 e 6 meses	Foram observadas melhoras nos parâmetros clínicos e radiográficos das furcas em ambos os tratamentos, porém, quando associado PRF + ALN os resultados foram estatisticamente superiores que ao PRF isolado ( $p < 0,05$ ). Redução de PS 1,85 $\pm 0,59$ mm e 2,85 $\pm 0,88$ mm, redução horizontal, 1,7 $\pm 0,73$ mm e 2,3 $\pm 0,73$ mm e redução do volume do defeito ósseo de 8.65 $\pm 3,84$ mm <sup>3</sup> e 11,98 $\pm 4,13$ mm <sup>3</sup> , respetivamente.
Sheokand <i>et al.</i> , (2019)	60 defeitos infraósseos em 17 pacientes, fumadores e não fumadores.	Fumadores x não fumadores	Alendronato tópico 1%	RAR em todos os participantes. 15 sítios de cada um dos grupos receberam o gel.	3 e 6 meses	Ao fim de seis meses, não se observou diferenças estatisticamente significantes nos parâmetros clínicos entre os dois grupos. Radiograficamente, após seis meses, o uso de ALN tópico mostrou resultados estatisticamente significativos tanto em fumadores quanto em não fumadores, sendo em que fumadores a diferença foi de 1,66 $\pm 0,53$ mm e 0,73 $\pm 0,39$ mm, e em não fumadores, 2,48 $\pm 0,46$ mm, 1,12 $\pm 1,55$ mm.

**OPG: Osteoprotegerina; RANK: Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa B; ALN: Alendronato; PRF: Plasma Rico em Plaquetas; PS: Profundidade de Sondagem; IHO: Instrução de Higiene Oral; RAR: Raspagem e Alisamento Radicular; CBCT: Tomografia de Feixe Cônico.**