

CAPÍTULO 26

EFEITO DE BIFOSFONATOS DE USO LOCAL NO TRATAMENTO DE PERIODONTITE CRÔNICA: REVISÃO DE LITERATURA

Luiza dos Anjos Motta
Larissa Moreira de Souza
Thalita Alves Barreto Santos
Ésio de Oliveira Vieira
Priscila Ladeira Casado
Caroline de Moura Martins Lobo dos Santos
Marilisa Lugon Ferreira Terezan
Valquiria Quinelato

RESUMO

A periodontite é uma doença de caráter inflamatório, multifatorial, associada à presença de biofilme, que acomete os tecidos de suporte dentário. Seu tratamento é realizado principalmente por debridamento e alisamento radicular para controle da inflamação e progressão da doença. Terapias adicionais a esse tratamento são de grande interesse na atualidade e, dentre elas, a que utiliza os bifosfonatos vem sendo estudada, pelos mesmos apresentarem propriedades osteo-estimulantes. Por outro lado, eles apresentam efeitos colaterais indesejáveis, como a possibilidade de osteonecrose dos maxilares após terapêuticas odontológicas invasivas, gerando controvérsias quanto ao seu uso. Objetivo: Foi avaliar o efeito do uso dos bifosfonatos tópicos no tratamento periodontal não cirúrgico. Metodologia: Foi realizada uma busca na base de dados PubMed utilizando a seguinte chave de busca: “((periodontal treatment) OR periodontitis) AND bisphosphonate”. Foram recuperados 359 artigos. Para a seleção dos artigos foram usados os seguintes critérios de inclusão: uso de bifosfonato local, presença de periodontite crônica, tratamento periodontal não cirúrgico. Os critérios de exclusão foram: uso de bifosfonato oral ou injetável, presença de neoplasias, diagnóstico de periodontite agressiva, tratamento de periodontite crônica em campo aberto, indisponibilidade do artigo na íntegra. Resultado: Dos 359 artigos recuperados, 344 foram excluídos após leitura dos resumos e 7 foram incluídos neste estudo. Todos os artigos incluídos relataram efeitos favoráveis ao uso de bifosfonatos local para o tratamento de periodontite crônica. Conclusão: Concluiu-se que o efeito do uso de bifosfonatos no tratamento periodontal mostrou-se benéfico, porém ainda há necessidade de mais pesquisas, onde os métodos sejam padronizados, assim como as condições sistêmicas e tipos de defeitos ósseos tratados.

PALAVRA-CHAVE: Periodontite. Bifosfonato. Tratamento periodontal.

1. INTRODUÇÃO

A periodontite é definida como uma doença de caráter inflamatório, crônica, multifatorial, que está associada a presença de biofilme disbiótico, com destruição progressiva do periodonto. Tem como características perda de inserção em dois ou mais sítios não adjacentes; perda de inserção de 3 mm ou mais na vestibular ou lingual/palatina em pelo menos 2 dentes, que não se originem de trauma, cárie, mau posicionamento dentário ou fratura (TONETTI *et al.*, 2018; PAPAPANOU *et al.*, 2018).

A placa dental está presente tanto na forma supragengival, quanto subgengival, sendo esta última a forma mais difícil de ser removida. A calcificação da placa subgengival ocorre devido a íons presentes no transudato proveniente da inflamação tecidual, enquanto a da placa

supragengival ocorre pela presença de cálcio e fosfato que se agregam a essa placa (MANTYLA *et al.*, 2003).

A periodontite é tratada principalmente por debridamento e alisamento radicular e outras terapias mecânicas, e podem envolver cirurgias. O tratamento tem como objetivo principal controlar a inflamação e conseqüentemente a progressão da perda de inserção e óssea, além de dar condições ao paciente de manter a saúde periodontal a longo prazo (APATZIDOU; KINANE, 2010).

Após a terapia não cirúrgica, um período de 4 a 6 semanas é aguardado para revisão. Se houver melhora e resposta à terapia inicial, em que não existam dentes com inflamação residual, o paciente pode ser colocado em manutenção. Entretanto, se a inflamação estiver ativa, terapias adicionais são necessárias, como cirurgias, uso de drogas locais, administração de antibióticos sistêmicos, agentes de modulação da resposta do hospedeiro e laserterapia, dependendo da extensão e severidade da inflamação residual (KINANE *et al.*, 2017).

Por causa da capacidade de regeneração do periodonto, o interesse pelos mecanismos de cicatrização e as células envolvidas nesse processo aumentou (KAO *et al.*, 2015). Como alternativa, estão sendo usados compostos que estimulam o hospedeiro a produzir fatores de crescimento. Entre esses, os bifosfonatos foram propostos por apresentarem propriedades osteo-estimulantes (GOZIOTIS *et al.*, 1995; MUNDY *et al.*, 1999).

Bifosfonatos são análogos inorgânicos do pirofosfato, que possuem alta afinidade pela hidroxiapatita, sendo utilizados para o tratamento de doenças que alteram o metabolismo ósseo, como osteoporose, doença de Paget e hipercalcemia maligna (FLEISCH, 1997; CASTRO *et al.*, 2004; MARX *et al.*, 2005; TOUSSAINT *et al.*, 2009). Esses medicamentos são inibidores de reabsorção óssea devido à sua ação sobre os osteoclastos, diminuem a taxa de perda óssea e aumentam a resistência à fratura, características essas que corroboram sua indicação para uso na periodontia, porém seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido. Há efeitos colaterais que envolvem diretamente a odontologia e, por isso, o uso dessas substâncias na área é controverso e seu impacto deve ser avaliado (MADRI; SANZ, 2009; PONTE, 2012).

O efeito colateral principal dos bifosfonatos é a osteonecrose dos maxilares, podendo, então, trazer impacto negativo ao tratamento periodontal. Esta é caracterizada pela exposição de osso necrótico maxilar/ mandibular, resultando na supressão da renovação óssea e preservação da estrutura e mineralização, trazendo dor e outros prejuízos aos pacientes, como dificuldade de alimentação (ALMAZROOA; WOO, 2009).

Ensaio clínico randomizado tem demonstrado o impacto do uso dos bifosfonatos adjuvantes à terapia periodontal não cirúrgica (GUPTA *et al.*, 2018; IPSHITA *et al.*, 2018; DUTRA *et al.*, 2017). O uso dos bifosfonatos gera controvérsias entre os profissionais da Odontologia, tanto em relação à conduta clínica, quanto aos efeitos gerados – osteonecrose ou benefícios na remodelação óssea.

Desse modo, a proposta deste trabalho é avaliar o efeito do uso local ou tópico dos bifosfonatos no tratamento periodontal não cirúrgico, o risco de osteonecrose dos maxilares e/ou se podem ser benéficos para o processo de remodelação óssea periodontal, a partir de estudos que utilizaram o fármaco no tratamento periodontal.

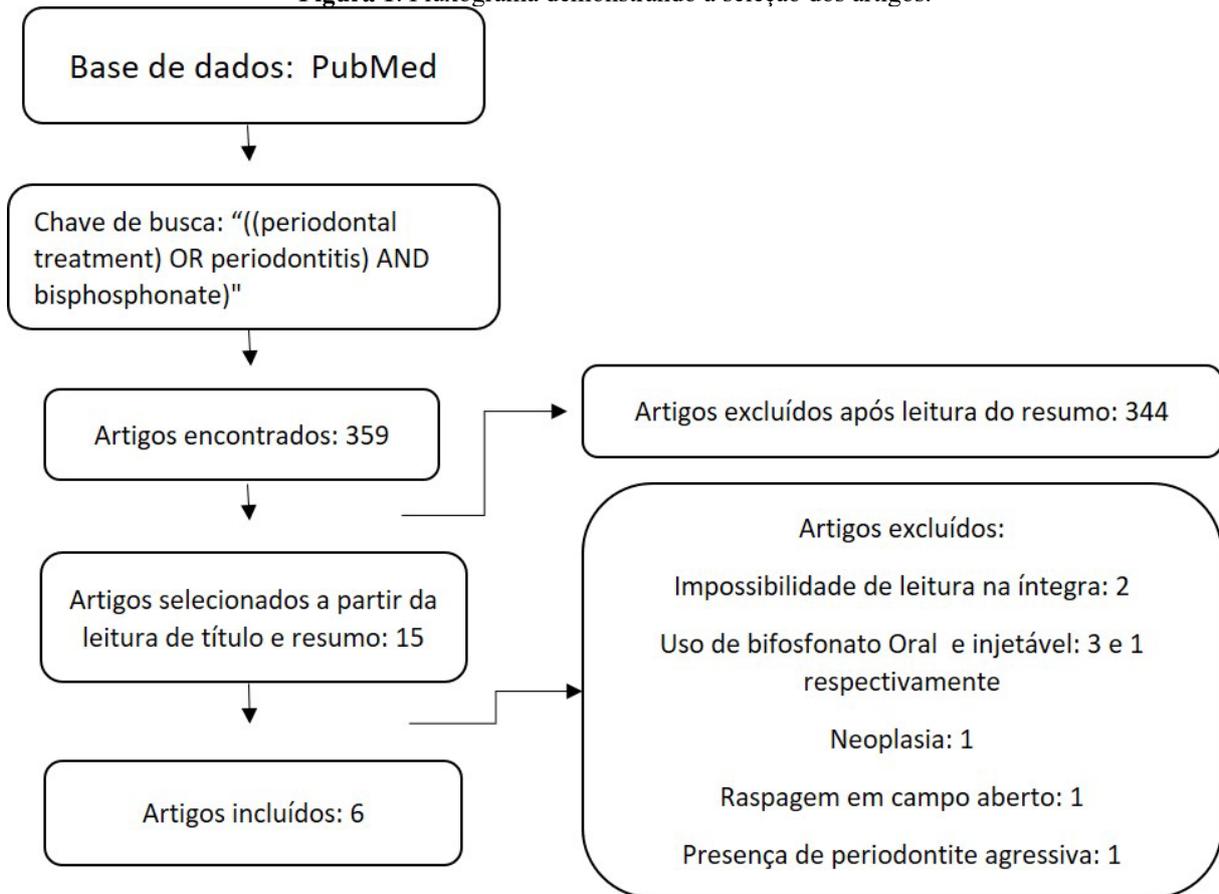
2. METODOLOGIA

Esta pesquisa foi realizada através de levantamento bibliográfico na base de dados PubMed, em 10 de maio de 2019, utilizando-se as seguintes palavras-chave: “((periodontal treatment) OR periodontitis) AND bisphosphonate”. Um total de 359 artigos foram recuperados. Critérios de inclusão: bifosfonatos de uso local ou tópico, presença de periodontite crônica, tratamento da periodontite crônica não cirúrgico. Não foram selecionados, para este trabalho, estudos envolvendo animais e “in vitro”, estudos que apresentavam pesquisas de outras especialidades, como ortodontia e implantodontia, presença de neoplasias, tratamento de periodontite crônica em campo aberto, diagnóstico de periodontite agressiva, uso de bifosfonato oral ou injetável e impossibilidade de obtenção do artigo na íntegra.

3. RESULTADOS

Na busca da base de dados PubMed foram recuperados 359 artigos, destes 344 foram excluídos segundo os critérios de exclusão após leitura dos resumos, 15 foram selecionados para leitura na íntegra. Após a leitura, 2 artigos foram excluídos pela impossibilidade de leitura na íntegra, 3 pelo uso de bifosfonato oral, 1 pelo uso de bifosfonatos injetáveis e 1 diagnóstico de periodontite agressiva. Além disso, mais 2 trabalhos foram excluídos pela presença de neoplasia e tratamento de periodontite crônica em campo aberto, respectivamente. Um total de 6 artigos foram selecionados e incluídos no estudo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma demonstrando a seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Todos os trabalhos observaram melhora nos parâmetros clínicos avaliados como profundidade de sondagem e inserção clínica. A maioria das concentrações do gel de alendronato utilizados nas pesquisas foi de 1% (**Tabela 1**).

Tabela 1: Principais resultados dos artigos incluídos neste estudo.

Autores	Tipo de estudo	N	Tipo de defeito ósseo	Medicação	Resultados	Gênero	Faixa etária
GUPTA <i>et al.</i> 2018	Caso controle	40	3 paredes ou defeitos combinados sem envolvimento de furca	Zoledronato gel à 0,05% e Placebo gel	A aplicação local de 0,05% de Zoledronato gel em bolsas periodontais associadas a defeitos intraósseos resultou em redução significativa de profundidade de bolsa a sondagem (PS), ganho de inserção clínica (IC), redução da profundidade do defeito radiograficamente, preenchimento do ângulo do defeito radiográfico e ganho volumétrico do defeito de $40.24\% \pm 7.44\%$, sendo o ganho do grupo controle de $1.60\% \pm 4.06\%$ ao final de 6 meses. Os dois grupos mostraram significativa redução no índice de placa (IP) e índice gengival ($P < 0.001$).	-	30-50 anos

IPSHITA <i>et al.</i> 2018	Caso controle	90	Defeito de Furca classe II em mandíbula, profundidade de sondagem (PS) ≥ 5 mm e profundidade de sondagem horizontal ≥ 3 mm	Alendronato gel à 1%, Aloe Vera gel e placebo gel	A redução média (PS) e o nível de inserção clínica horizontal relativo e os ganhos relativos de inserção clínica vertical foram maiores no grupo Alendronato do que nos grupos aloe vera e placebo aos 6 e 12 meses ($p < .001$). Além disso, uma porcentagem média significativamente maior de redução da profundidade do defeito foi encontrada no grupo ALN ($38,09 \pm 9,53$, $44,86 \pm 6,29$) do que nos grupos AV ($11,94 \pm 15,10$, $14,59 \pm 25,49$) aos 6 e 12 meses, respectivamente.	Ambos M F	–
DUTRA <i>et al.</i> 2017	Caso controle	20	Boca dividida (40 sítios) com profundidade de sondagem ≥ 5 mm e nível de inserção clínica ≥ 3 , sem lesão de furca	Alendronato de sódio gel 1% e placebo gel	O uso do alendronato gel local produziu maior ganho de inserção clínica em 3 e 6 meses de acompanhamento comparado ao grupo placebo ($p = 0.021$). Os dois tratamentos produziram resultados semelhantes sobre (PS), sangramento à sondagem. Não houve diferença na mensuração óssea através da tomografia computadorizada cone-beam para 3 e 6 meses de acompanhamento comparando os dois grupos ($p = 0.112$).	8M 12F	35-60 anos
PRADEEP <i>et al.</i> 2017	Caso controle	104	PS ≥ 5 mm ou Perda de inserção clínica ≥ 4 a 6 mm e perda óssea vertical ≥ 3 mm em radiografias periapicais	Alendronato gel 1%, atorvastatina gel 1.2% e placebo gel	Houve maior redução de profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica nos grupos de alendronato e atorvastatina em relação ao grupo placebo aos 3, 6 e 9 meses. Observou-se maior redução no percentual de perda óssea no grupo alendronato aos 6 e 9 meses, em relação aos demais grupos.	53M 51F	30-50 anos
PRADEEP <i>et al.</i> 2013	Caso controle	69	Defeitos de furca classe II em pacientes diabéticos tipo II	Alendronato gel 1% e placebo gel	O uso de alendronato (ALN) local em lesão de furca classe II reduziu significativamente PS, nível de inserção clínica horizontal relativo e os ganhos relativos de inserção clínica vertical ($p < 0.001$). O grupo ALN apresentou um preenchimento do defeito de furca por osso significativamente maior ($32,11\% - 6,18\%$) comparado ao grupo placebo ($2,71\% - 0,61\%$) aos 6 e ganho de ($32,66\% - 5,86\%$) no grupo ALN, ($1,83\% - 1,51\%$) no grupo placebo em 12 meses ($p < 0.001$).	37 M 32 F	30 a 50 anos

PRADEEP <i>et al.</i> 2012	caso controle	43	Pacientes com diabetes tipo II com PS ≥ 5 mm ou nível de inserção clínica ≥ 4 mm e perda óssea vertical ≥ 3 mm	Alendronate Gel 1% e placebo gel	Em pacientes com DM tipo 2 e periodontite crônica, a aplicação de ALN local 1% nas bolsas periodontais resultou em um aumento significativo na redução de PD, ganho de inserção clínica e preenchimento ósseo melhorado em comparação com o gel placebo ($p < 0,001$).	23 M 20 F	30 a 50 anos
-------------------------------	------------------	----	---	----------------------------------	--	--------------	--------------

Fonte: Autoria própria (2023).

4. DISCUSSÃO

A periodontite é uma doença inflamatória, prevalente na maioria da população, e é caracterizada pela inflamação gengival e perda de inserção tecidual e de osso alveolar (LANE *et al.*, 2005; IPSHITA *et al.*, 2018). Ainda, segundo Chapple e Matthews (2007), periodontite é um termo usado para descrever um processo inflamatório, levando a perda de inserção periodontal, entre superfície radicular e osso alveolar adjacente, podendo resultar em perda dentária.

Apesar de serem iniciadas pelo biofilme dental, a resposta do hospedeiro desempenha papel fundamental para o desenvolvimento e progressão da doença (GRAVES, 2008; SHARMA; PRADEEP, 2012a). A produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 e fator de necrose tumoral, é responsável pela destruição tecidual e ativação dos osteoclastos (HOU *et al.*, 2003; LANE *et al.*, 2005). É uma doença de alta prevalência, que na sua forma moderada atinge 40-50% dos adultos, enquanto na forma severa afeta a minoria deles (PAPAPANOU, 1996; PAGE *et al.*, 1997). Para a Academia Americana de Periodontologia (1996), um total de 5 a 20% da população apresenta a forma severa da doença. Este tipo é de progressão rápida e caracterizada por grande destruição dos tecidos, podendo resultar em perda dentária precoce (SHARMA; PRADEEP, 2012b).

O debridamento e o alisamento radicular no tratamento da periodontite têm mostrado reduções nos marcadores de inflamação (D'AIUTO *et al.*, 2004). Contudo, os bifosfonatos têm sido utilizados como terapia adjunta no tratamento da doença periodontal. Esse uso é justificado por apresentarem alta afinidade pela hidroxiapatita e poderem desregular e inibir metaloproteinases envolvidas na destruição do tecido periodontal (TERONEN *et al.*, 1997; KIVELA-RAJAMAKI *et al.*, 2003; GIANNOBILE, 2008). Este trabalho demonstrou que o uso de bifosfonatos local pode ser um coadjuvante no tratamento de periodontite crônica.

Alguns, como o zoledronato - um bifosfonato de terceira geração e considerado o mais

potente dos conhecidos – atuam por inibição da enzima que regula atividades celulares nos osteoclastos, levando, conseqüentemente, a apoptose e a reabsorção óssea reduzida (LUCKMAN *et al.*, 1998; KAVANAGH *et al.*, 2006; GUPTA *et al.*, 2019). Outros como o alendronato, de segunda geração, atuam como um potente inibidor de reabsorção óssea e, devido à alta afinidade pela hidroxiapatita, ficam retidos no local de injeção (PRADEEP *et al.*, 2013; DUTRA *et al.*, 2017). Ainda o neridronato, de uso sistêmico por injeção intramuscular, é utilizado para tratamento da osteoporose e disfunções no metabolismo ósseo de pacientes com câncer, e vem apresentando resultados positivos (GRAZIANI *et al.*, 2009). Segundo Madri e Sanz (2009), os bifosfonatos diminuem a taxa de perda óssea e aumentam a resistência à fratura.

Os bifosfonatos têm sido usados no tratamento da periodontite também em pacientes com doenças sistêmicas, como osteoporose – mulheres na menopausa – (REDDY, 2013; BHAVSAR, 2016), pacientes com mieloma múltiplo ou tumores ósseos (KOS, 2014) e pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (ROCHA *et al.*, 2001; PRADEEP *et al.*, 2012). Estes últimos apresentam risco aumentado para doença periodontal (CERDA *et al.*, 1994). Os mecanismos que envolvem a susceptibilidade a infecções por pacientes com diabetes mellitus tipo 2 não são completamente conhecidos e estes, às vezes, exibem declínio na resposta imune (JOSHI *et al.*, 1999; FONTANA *et al.*, 1999).

A incidência de osteonecrose maxilar induzida por bifosfonatos varia de 0 a 28%, sendo afetada pelo tipo de doença, população e metodologia aplicada (BAMIAS *et al.*, 2005; ZERVAS *et al.*, 2006; BOONYAPAKORN *et al.*, 2008; XIAOHUI *et al.*, 2011). Já foi relatada uma possível associação do alendronato de uso sistêmico e a osteonecrose maxilar, por isso, seu uso sistêmico oral também foi limitado (PRADEEP *et al.*, 2017). Contudo, há relatos positivos sobre a ação dos bifosfonatos em relação a periodontite e preservação de massa óssea periodontal (HARDT *et al.*, 2002; HORNBY *et al.*, 2003; LITTLE *et al.*, 2003; ALTUNDAL; GÜVENER, 2004). Tais dados são controversos e, para Kos (2014), levantam a questão de outros fatores terem papel no desenvolvimento da osteonecrose induzida por bifosfonatos, como, cáries, higiene e status periodontal.

Em todos os artigos selecionados no presente estudo, foram realizadas raspagem e alisamento radicular, bem como instrução de higiene oral aos pacientes. Foram avaliados parâmetros clínicos, que serviram como base para a avaliação dos resultados obtidos em cada estudo. Esses parâmetros foram: índice de placa, índice gengival, índice de sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica.

A partir da análise dos resultados, evidenciou-se que houve melhoria significativa dos parâmetros avaliados, com redução da profundidade de sondagem, ganho no nível de inserção clínica e redução de sangramento à sondagem, em comparação aos grupos controle/placebo.

Gupta *et al.* (2019) encontrou diminuição significativa ($p < 0,001$) nos parâmetros de ambos os grupos (controle e com bifosfonato) aos 3 e 6 meses em comparação com a linha de base. Houve redução significativa de profundidade de sondagem e ganho no nível de inserção clínica no grupo que recebeu gel local de zoledronato em 6 meses. Índice de placa e índice gengival mostraram estatisticamente redução significativa de 0 para 6 meses, em ambos os grupos, desde que a raspagem e o alisamento radicular foram realizados.

Ipshita *et al.* (2018) comparou os parâmetros em 3 grupos: placebo, gel local de alendronato e gel local de aloe vera. Houve melhora significativa no índice de placa e de sangramento nos três grupos, porém isso não foi observado logo no início, indicando que foi mantida uma higiene bucal equivalente entre os pacientes. A diminuição de sangramento foi maior nos grupos com alendronato e aloe vera, aos 6 e 12 meses. Essa diminuição pode ser explicada pela afinidade do alendronato com a hidroxiapatita, aumentando seu tempo de permanência no local de aplicação. O aloe vera, por sua vez, possui funções anti-inflamatória, analgésica, antioxidante, antibacteriana, antiviral, antifúngica e estimulante do sistema imunológico, podendo então apoiar a terapia periodontal (PRADEEP *et al.*, 2016). Na linha de base, os parâmetros não apresentavam diferenças entre os grupos. Nos grupos de alendronato e aloe vera, houve maior redução da profundidade de sondagem e ganho de inserção vertical e horizontal em comparação com o placebo.

Dutra *et al.* (2017) demonstrou que as porcentagens de sangramento à sondagem e profundidade de sondagem reduziram significativamente após o tratamento periodontal. Houve ganho de inserção clínica e aumento na porcentagem de locais com profundidade < 4 mm. Contudo, apesar de haver redução da profundidade de sondagem semelhantes entre os grupos, o com gel local de alendronato produziu maior ganho de inserção clínica em 3 e 6 meses de acompanhamento.

Pradeep *et al.* (2017) avaliou também 3 grupos: placebo, gel de atorvastatina e gel de alendronato. Houve maior redução de profundidade de sondagem e ganho de inserção nos grupos de alendronato e atorvastatina do que no grupo placebo aos 3, 6 e 9 meses. Houve redução maior no percentual de perda óssea no grupo com alendronato aos 6 e 9 meses, em relação aos outros dois grupos. Em 2013, Pradeep *et al.* pesquisaram o efeito do alendronato

local em defeitos de furca classe II e também obtiveram como resultados redução da profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica, comparado ao grupo placebo.

Alguns autores realizaram estudos em pacientes com condições sistêmicas adicionais a periodontite. Em 2012, Pradeep *et al.* avaliaram pacientes diabéticos tipo 2 com periodontite crônica, encontrando melhoras nos parâmetros analisados. Bhavsar *et al.* (2016) encontrou ganhos significativos em inserção clínica e redução na profundidade de sondagem no grupo com risedronato via oral, realizado em mulheres pós menopausa.

Em outro trabalho, Kos (2014) avaliou pacientes com mieloma múltiplo que recebiam tratamento com bifosfonatos intravenosos. Os pacientes sem sintomas de osteonecrose serviram como grupo controle (de 81 pacientes, 29 tinham necrose óssea). Inicialmente, os grupos de pacientes com e sem osteonecrose tiveram os parâmetros analisados e comparados estatisticamente. Os dados utilizados permitiram estabelecer relação entre estado de saúde oral e desenvolvimento da osteonecrose relacionada aos bifosfonatos. Não houve diferenças significativas ($p = 0.271$, considerando significativo $p \leq 0,05$) no estado de saúde oral inicial entre esses grupos. O estado periodontal dos pacientes com osteonecrose tornou-se pior do que os que não tinham osteonecrose induzida por bifosfonatos, reforçando a posição do autor quanto à possibilidade de outros fatores estarem relacionados ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares. Assim como a porcentagem de pacientes com cárie profunda também foi maior entre os pacientes com osteonecrose dos maxilares. Além disso, pacientes submetidos a cirurgias orais também estavam em maior número no grupo que apresentava osteonecrose maxilar.

Analisando os diferentes tipos de periodontite, Sharma e Pradeep (2012) experimentaram os efeitos do gel local de alendronato no tratamento de periodontite agressiva. Ocorreu melhoria no índice de placa significativamente maior no grupo que recebeu alendronato comparado ao placebo, aos 6 meses. Profundidade de sondagem e inserção clínica mostraram redução e ganho, respectivamente, também aos 6 meses. No mesmo ano, estudaram os efeitos na periodontite crônica: o estudo encontrou as mesmas mudanças nos parâmetros, mostrando que os efeitos da droga são semelhantes entre as periodontites.

Outro fator a ser analisado é a forma de administração dos bifosfonatos. A aplicação em gel pode facilitar a permanência da droga na bolsa periodontal/sulco gengival, enquanto seu uso injetável pode aumentar os riscos aos efeitos colaterais, como a osteonecrose dos maxilares. Para Thirumal (2005), o uso do gel de bifosfonato é simples e confortável, fácil de administrar, tem poucos efeitos colaterais e mostraram melhora nos parâmetros clínicos dos pacientes

submetidos ao seu uso. Entretanto, Rocha *et al.* (2001), demonstrou que o tratamento com bifosfonatos por via oral diminui a reabsorção óssea e melhorou a altura de osso alveolar, bem como houve melhoria dos demais parâmetros avaliados. No artigo de Graziani *et al.* (2009), por sua vez, o bifosfonato utilizado foi o neridronato, de administração sistêmica (injeção intramuscular), e os autores concluíram que o mesmo não apresentou benefícios adicionais ao tratamento periodontal convencional após 3 meses, enquanto alguns pacientes relataram efeitos adversos durante o uso da medicação, como dor muscular esquelética e edema no local de injeção.

No trabalho de Lane *et al.* (2005), assim como no de Graziani *et al.* (2009), e diferentemente dos outros autores, efeitos adversos foram observados, contudo a maioria pareceu não ter relação com as drogas, pois foram em alguns casos mais relatados no grupo placebo. Nos grupos bifosfonato oral e placebo, respectivamente, 11% e 28% dos efeitos adversos foram possivelmente relacionados à droga utilizada.

Nesse sentido, foi verificado, então, que o uso dos bifosfonatos pode ser benéfico para o tratamento das doenças periodontais, porém sempre acompanhado de raspagem e alisamento radicular e higiene oral adequada, ou seja, um bom controle da placa dental. Ademais, devem ser observados tipo de fármaco, dosagem, via de administração, frequência de administração, tempo total de uso e outras condições sistêmicas dos pacientes.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados analisados, observou-se que o efeito do uso de bifosfonatos no tratamento periodontal não cirúrgico é benéfico. Contudo, os métodos utilizados pelos diversos autores não foram idênticos: foram utilizados diferentes bifosfonatos, diferentes concentrações do medicamento e tempo de acompanhamento dos pacientes, além de alguns envolverem condições sistêmicas adicionais. O uso de bifosfonatos na forma de gel mostrou poucos efeitos colaterais e melhora nos parâmetros clínicos. Dessa forma, o emprego dos bifosfonatos locais ou tópicos como adjuvantes ao tratamento periodontal não cirúrgico mostrou-se promissor, porém necessita de mais pesquisas, com metodologia padronizada.

REFERÊNCIAS

ALMAZROOA, A. S.; WOO, S. B. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. **J Am Dent Assoc** v.140, p. 864–875, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0280>. Acesso em: 18 de maio de 2019.

ALTUNDAL, H.; GUVENER, O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. **Int J Oral Maxillofac Surg** v. 33, p. 286-93, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/ijom.2002.0472>. Acesso em: 01 de junho de 2019.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. **Epidemiology of periodontal diseases (position paper)**. **J Periodontol.** v. 67, p. 935-945, 1996. Disponível em: PMID: 8884652. Acesso em: 13 de maio de 2019.

APATZIDOU, D. A.; KINANE, D. F. Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal disease. **Dent. Clin. North Am.** v. 54, p. 1-12, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2009.08.006>. Acesso em: 30 de maio de 2019.

BAMIAS, A. *et al.* Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. **J Clin Oncol**, v. 2, p. 8580-7, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.8670>. Acesso em: 20 de maio de 2019.

BHAVSAR, N. V. *et al.* Clinical and radiographic evaluation of effect of risedronate 5 mg as an adjunct to treatment of chronic periodontitis in postmenopausal women (12-month study). **Osteoporos Int.** v. 27, p. 2611, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3577-8>. Acesso em: 13 de maio de 2019.

BOONYAPAKORN, T. *et al.* Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. **Oral Oncol.** v 44, p. 857,69, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2007.11.012>. Acesso em: 02 de junho de 2019.

CASTRO, L. F.; SILVA, A. T. A.; CHUNG, M. C. Bifosfonatos (BFs) como transportadores osteoporóticos no planejamento de fármacos. **Quim Nova.** v. 27 (3), p 456-60, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422004000300016>. Acesso em: 15 de maio de 2019.

CERDA, J. G. *et al.* Periodontal disease in non-insulin dependent *diabetes mellitus* (NIDDM). The effect of age and time since diagnosis. **J Periodontol.** V65, P. 991-995, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.1994.65.11.991>. Acesso em: 01 de junho de 2019.

CHAPPLE, I. L.; MATTHEWS, J. B. C. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. **Periodontology 2000.** v. 43, p. 160-232, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x>. Acesso em: 05 de junho de 2019.

D'AIUTO, F. *et al.* Periodontitis and systemic inflammation: Control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. **J Dent Res.** v. 83, p. 156-160, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/154405910408300214>. Acesso em: 05 de junho de 2019.

PONTE, F. S. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Multidisciplinary Approach. 1ed. **Itália: Springer-Verlag**, 2012. Disponível em: ISBN-10: 8847020824 Acesso em: 12 de maio de 2019.

DUTRA, B. C. *et al.* Effect of 1% sodium alendronate in the non-surgical treatment of periodontal intraosseous defects: a 6-month clinical trial. **J Appl Oral Sci.** v. 25(3), p. 310-317, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2016-0252>. Acesso em: 13 de maio de 2019.

FLEISCH, H. Mechanisms of action of the bisphosphonates. **Medicina (B Aires).** v. 57, p. 65-75, 1997. Disponível em: PMID: 9567358. Acesso em: 15 de maio de 2019.

FONTANA, G. *et al.* An immunological evaluation of type II diabetic patients with periodontal disease. **J Diab Compl.** V 13, p. 23-30, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(98\)00021-x](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(98)00021-x). Acesso em: 05 de junho de 2019.

GIANNOBILE, W. V. Host-response therapeutics for periodontal diseases. **Journal of Periodontology.** v. 79, p. 1592-1600, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080174>. Acesso em: 02 de junho de 2019.

GOZIOTIS, A. *et al.* Effects of bisphosphonates APD and HEBP on bone metabolism in vitro. **Bone.** v.16, p. 317S-27S, 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00044-e](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00044-e). Acesso em: 18 de maio de 2019.

GRAVES, D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. **J Periodontol.** v. 79 (Suppl. 8), p. 1585-1591, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080183>. Acesso em: 09 de junho de 2019.

GRAZIANI, F. *et al.* Lack of short-term adjunctive effect of systemic neridronate in non-surgical periodontal therapy of advanced generalized chronic periodontitis: an open label randomized clinical trial. **J Clin Periodontol.** v. 36, p. 419-427, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01388.x>. Acesso em: 12 de maio de 2019.

GUPTA, A. *et al.* A randomized controlled clinical trial evaluating the efficacy of zoledronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and radiological correlation. **Natl J Maxillofac Surg.** v.9, p. 22-32, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_12_18 Acesso em: 12 de maio de 2019.

HARDT, C. R. E. *et al.* Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support. **Clin Oral Implants Res.** v.13, p. 488-94, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2002.130507.x>. Acesso em: 09 de junho de 2019.

HORNBY, S. B. *et al.* Long-term zoledronic acid treatment increases bone structure and mechanical strength of long bones of ovariectomized adult rats. **Calcif Tissue Int.** v.72, p. 519-27, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00223-002-2015-4>. Acesso em: 12 de maio de 2019.

HOU, L. T. *et al.* Interleukin-1beta, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. **Journal of Periodontal Research.** V.38, p247-254, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2003.02601.x>. Acesso em: 05 de junho de 2019.

IPSHITA, S. *et al.* 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. **J Invest Clin Dent.** v.9, e12334, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jicd.12334>. Acesso em: 12 de maio de 2019.

JOSHI, N. *et al.* Primary care: Infections in patients with *diabetes mellitus*. **N Engl J Med.** v.341, p. 1906-1912, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejm199912163412507>. Acesso em: 09 de junho de 2019.

KAO, R. T.; NARES, S.; REYNOLDS, M. A. Periodontal regeneration-intrabony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. **J Periodontol.** v.86(2 Suppl.), p.S77-S104, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2015.130685>. Acesso em: 10 de junho de 2019.

KAVANAGH, K. L. *et al.* The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as anti osteoporosis drugs. **Proc Natl Acad Sci U S A.** v.103, p. 7829-34, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.0601643103>. Acesso em: 30 de maio de 2019.

KINANE, D. F.; STATHOPOULOU, P. G.; PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases. **Nat Rev Dis Primers.** v.3, p. 17038, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>. Acesso em: 15 de maio de 2019.

KIVELA-RAJAMAKI, M. *et al.* Levels and molecular forms of MMP-7 (matrilysin-1) and MMP-8 (collagenase-2) in diseased human peri-implant sulcular fluid. **Journal of Periodontal Research.** v.38, 583–590, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2003.00688.x>. Acesso em: 01 de junho de 2019.

KOS, M. Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. **Arch Med Sci.** v.10(1):117–123, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.40738>. Acesso em: 19 de maio de 2019.

LANE, N. *et al.* Bisphosphonate Therapy Improves the Outcome of Conventional Periodontal Treatment: Results of a 12-Month, Randomized, Placebo-Controlled Study. **Journal of Periodontology.** v.76, p. 1113-1122, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.7.1113>. Acesso em: 20 de maio de 2019.

LITTLE, D. G. *et al.* **Zoledronic acid prevents osteopenia and increases bone strength in a rabbit model of distraction osteogenesis.** **J Bone Miner Res.** v.18, p. 1300-7, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.7.1300>. Acesso em: 20 de maio de 2019.

LUCKMAN, S. P. *et al.* Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including ras. **J Bone Miner Res.** v.13, p. 581-9, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.4.581>. Acesso em: 01 de junho de 2019.

MADRI, C.; SANZ, M. What impact do systemically administration bisphosphonates have on oral implant therapy? **A systematic review.** **Clin Oral Implants Res.** v.20 p. 87-95, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01772.x>. Acesso em: 10 de junho de 2019.

MANTYLA, P. *et al.* Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. **J. Periodontal Res.** v.38, p. 436–439, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2003.00677.x>. Acesso em: 09 de junho de 2019.

MARX, R. E. *et al.* Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. **J. Oral Maxillofac. Surg.** v.63 p. 1567-75, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.010>. Acesso em: 20 de maio de 2019.

MUNDY, G. *et al.* Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. **Science.** v. 286, p. 1946–9, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.286.5446.1946>. Acesso em: 30 de maio de 2019.

PAGE, R. C. *et al.* Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. **Periodontology 2000.** v.14, p. 216–248, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00199.x>. Acesso em: 09 de junho de 2019.

PAPAPANOU, P. N. *et al.* Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **J Clin Periodontol.** v. 45 (Suppl20), p. S162-70, 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12946>. Acesso em: 01 de junho de 2019.

PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases: epidemiology. **Annals of Periodontology.** v.1, p1–36, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/annals.1996.1.1.1>. Acesso em: 01 de junho de 2019.

PRADEEP, A. *et al.* 1% Alendronate Gel as Local Drug Delivery in the Treatment of Class II Furcation Defects: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Journal of Periodontology.** v.84, p. 307-315, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110729>. Acesso em: 12 de maio de 2019.

PRADEEP, A. R. *et al.* Adjunctive local delivery of aloe vera gel in type 2 diabetics with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. **Journal of Periodontal.** v.87, p. 268-274, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150161>. Acesso em: 12 de maio de 2019.

PRADEEP, A. R. *et al.* Comparative evaluation of subgingivally delivered 1% alendronate versus 1.2% atorvastatin gel in treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. **J Invest Clin Dent.** v.8, e12215., 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jicd.12215>. Acesso em: 21 de maio de 2019.

PRADEEP, A. R. *et al.* Local Drug Delivery of Alendronate Gel for the Treatment of Patients With Chronic Periodontitis With *Diabetes Mellitus*: A Double-Masked Controlled Clinical Trial. **Journal of Periodontology.** v.83, p. 1322-1328, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110292>. Acesso em: 21 de maio de 2019.

REDDY, M. S.; MORGAN, S. L. Decreased bone mineral density and periodontal management. **Periodontol.** v.61, p. 195–218, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00400.x>. Acesso em: 23 de maio de 2019.

ROCHA, M. *et al.* Clinical and Radiological Improvement of Periodontal Disease in Patients With Type 2 *Diabetes Mellitus* Treated With Alendronate: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Journal of Periodontology**, v.72: p. 204-209, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.2.204>. Acesso em: 20 de maio de 2019.

SHARMA, A.; PRADEEP, A. Clinical Efficacy of 1% Alendronate Gel as a Local Drug Delivery System in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized, Controlled Clinical Trial. **Journal of Periodontology**, v.83, p. 11-18, 2012^a. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110091>. Acesso em: 23 de maio de 2019.

SHARMA, A.; PRADEEP, A. Clinical Efficacy of 1% Alendronate Gel in Adjunct to Mechanotherapy in the Treatment of Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Journal of Periodontology**, v.83, p19-26, 2012^b. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110206>. Acesso em: 23 de maio de 2019.

TERONEN, O. *et al.* Human neutrophil collagenase MMP-8 in periimplant sulcus fluid and its inhibition by clodronate. **Journal of Dental Research**, v.76, p. 1529–1537, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/00220345970760090401>. Acesso em: 19 de maio de 2019.

THIRUMAL, R. G.; PRAMOD, T. M. K.; VEENA, K. M. **Formulation and Evaluation of Alendronate Sodium Gel for the Treatment of Bone Resorptive Lesions in Periodontitis.** *Drug Delivery*. v.12:4, p. 217-222, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10717540590952663>. Acesso em: 23 de maio de 2019.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMANN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **J Clin Periodontol**. v.45 (Suppl 20), p. S149-61, 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12945>. Acesso em: 30 de maio de 2019.

TOUSSAINT, N. D.; ELDER, G. J.; KERR, P. G. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol**. v.4, p. 221-33, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.2215/cjn.02550508>. Acesso em: 18 de maio de 2019.

XIAOHUI, Z. *et al.* Effects of ibandronate-hydroxyapatite on resorptive activity of osteoclasts. **Arch Med Sci**. v.7, p. 53-60, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/aoms.2011.20604>. Acesso em: 15 de maio de 2019.

ZERVAS, K. *et al.* Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. **Br J Haematol**. v.134, p. 20-3, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06230.x>. Acesso em: 20 de maio de 2019.