

USO ADJUNTO DE BIFOSFONATO NO TRATAMENTO PERIODONTAL **ADJUNCTIVE USE OF BIPHOSPHONATES IN PERIODONTAL TREATMENT**

Maria Eduarda Mello Costa da Silva

Discente do Curso de Odontologia do Centro Universitário São José.

Priscila Pavan

Docente do Curso de Odontologia do Centro Universitário São José, Especialista e Mestre em Periodontia (UFRJ),
Doutoranda em Odontologia (Idomed).

RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial, provocada pelo acúmulo de biofilme bacteriano, que leva à destruição progressiva das estruturas de suporte dos dentes, como o osso alveolar e o ligamento periodontal. Esta condição manifesta-se pela perda de tecido conjuntivo, reabsorção óssea, formação de bolsas periodontais, recessão gengival, lesão de furca e mobilidade dental, podendo culminar na perda dentária. Os bifosfonatos (BFs) são fármacos que inibem a ação dos osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, e têm sido estudados como uma possível terapia adjuvante no tratamento da periodontite. Eles mostraram eficácia na redução da perda óssea e na melhora dos parâmetros inflamatórios tanto em estudos pré-clínicos quanto em clínicos. Existem diferentes tipos de BFs, categorizados com base na presença de nitrogênio e na geração do fármaco, apresentando variações na potência e nos efeitos terapêuticos. No entanto, esses medicamentos também estão associados a efeitos adversos, como problemas gastrointestinais e osteonecrose dos maxilares, particularmente com uso prolongado. Esta revisão de literatura, fundamentada em bancos de dados da Scielo, PubMed, Lilacs, Medline e Centro de Registro de Ensaio de Clínicos da Biblioteca Cochrane (COCHRANE/CCTR), busca explorar o uso de BFs como terapia adjuvante no tratamento periodontal. Embora os bifosfonatos mostrem benefícios promissores, como a redução da perda óssea e a melhora dos parâmetros inflamatórios, os riscos associados, como a osteonecrose maxilar, exigem uma avaliação e monitoramento clínico rigorosos. Mais estudos são necessários para avaliar se os benefícios dos BFs superam os riscos no tratamento da periodontite, permitindo seu uso seguro e eficaz no futuro.

Palavras-chave: Bifosfanato, Periodontite e Tratamento.

ABSTRACT

Periodontitis is a multifactorial chronic inflammatory disease caused by the accumulation of bacterial biofilm, leading to the progressive destruction of the supporting structures of the teeth, such as the alveolar bone and the periodontal ligament. This condition manifests through the loss of connective tissue, bone resorption, formation of periodontal pockets, gingival recession, furcation involvement, and tooth mobility, potentially resulting in tooth loss. Bisphosphonates (BPs) are drugs that inhibit the action of osteoclasts, which are responsible for bone resorption, and have been studied as a potential adjunctive therapy in periodontal treatment. They have shown efficacy in reducing bone loss and improving inflammatory parameters in both preclinical and clinical studies. There are different types of BPs, categorized based on the presence of nitrogen and the generation of the drug, showing variations in potency and therapeutic effects. However, these medications are also associated with adverse effects, such as gastrointestinal problems and osteonecrosis of the jaws, particularly with prolonged use. This literature review, based on databases from Scielo, PubMed, Lilacs, Medline, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (COCHRANE/CCTR), aims to explore the use of BPs as an adjunctive therapy in periodontal treatment. The review concludes that although bisphosphonates show promising benefits, such as reducing bone loss and improving inflammatory parameters, the associated risks, such as jaw osteonecrosis, require careful clinical evaluation and monitoring. Further studies are needed to assess whether the benefits of BPs outweigh the risks in the treatment of periodontitis, allowing for their safe and effective use in the future.

Keywords: Biphosphonate, Periodontitis, Treatment.

INTRODUÇÃO

A periodontite refere-se à inflamação que se estende em profundidade nos tecidos e é caracterizada por infiltração de leucócitos, perda de tecido conjuntivo, reabsorção de osso alveolar e, clinicamente, por formação de bolsa periodontal, de recessão gengival, de lesões de furca e de mobilidade dental (KINANE, 2001; PIHLSTROM et al., 2005; FRODGE et al., 2008). Esta doença é uma patologia de alta prevalência e é considerada a causa principal de perda dentária em adultos em todo mundo (SHAJU et al., 2011; AL-HARTHI et al., 2013).

Apesar de iniciada pelo biofilme bacteriano, está intimamente associada à geração de resposta inflamatória do hospedeiro, incluindo a produção de citocinas, prostaglandinas e metaloproteinases de matriz (MMPs), dentre outros mediadores, os quais concorrem para a destruição dos tecidos de suporte dental.

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).

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).

Os bifosfonatos (BFs) vem sendo estudados como uma possibilidade de terapia adjuvante no tratamento periodontal. De fato, os BFs são alvos de diversas pesquisas pela possibilidade de reduzir a perda óssea em doenças inflamatórias crônicas, tal como a periodontite (BADRAN, 2009). Neste contexto, o presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura que avaliou os efeitos dos BFs como adjuvante no tratamento periodontal.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

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).

O crescente acúmulo de biofilme bacteriano na região subgengival 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 acúmulo de neutrófilos (polimorfonucleares – PMN), monócitos, macrófagos e linfócitos. A progressão da atividade inflamatória, então, provoca liberação 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).

O tratamento periodontal não cirúrgico visa suprimir o processo inflamatório da doença, sendo que a raspagem e o alisamento radicular constituem essa terapia (Gartenmann et al, 2018). Essa fase da terapia periodontal permite extinguir as bactérias e o cálculo presentes na superfície radicular. A raspagem subgingival mostra-se efetiva no que diz respeito à redução da profundidade de bolsas periodontais e ganho de nível clínico de inserção ([Van der Weijden et al, 2002](#)). No entanto, há uma dificuldade desse procedimento em dentes posteriores com envolvimento de furca, a depender da gravidade da doença periodontal (Gusmão,2014). A fim de aumentar a eficácia da terapia periodontal não cirúrgica, vários tratamentos complementares foram propostos. Entre eles, estão: antibióticos locais e sistêmicos, lasers e terapia fotodinâmica, assim como uso de bifosfonatos (Souto et al,2018).

Considerando que os bifosfonatos (BFs) são fármacos largamente utilizados no tratamento de desordens ósseas metabólicas, estes se tornam importantes na modulação óssea do organismo por agirem através da regulação da atividade dos osteoclastos (FLEISCH, 2002; CHENG et al., 2005).

Os bifosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato nos quais a ponte de oxigênio é substituída por um carbono (P-C-P), formando duas cadeias principais (R1 e R2). A cadeia longa R2 determina a potência anti- reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Quando o bifosfonato apresenta nitrogênio na cadeia R2, seu efeito torna-se potencializado (PATEL et al. 2011). Estes fármacos alteram o mecanismo de reabsorção na remodelação do tecido ósseo, sendo úteis no tratamento da Doença de Pajet, da Osteoporose, da Hipercalemia Maligna, das Metástases Ósseas e do Mieloma Múltiplo. De modo geral, o emprego desse grupo de fármacos tem como objetivo aliviar a dor e prevenir o desenvolvimento de fraturas das desordens osteolíticas (LICATA, 2005; COLEMAN et al., 2008; HESS et al., 2008).

A estrutura química dos BFs se baseia em duas ligações simples P-C-P, onde o elemento central de carbono substitui o oxigênio (O) da molécula de pirofosfato (P-O-P). Tal mudança é essencial para que ocorra a estabilização do composto através da resistência a hidrólise enzimática, além de dificultar a degradação do mesmo pelos osteoclastos (CHENG et al., 2005). Isso permite também que haja a possibilidade de variações tanto nas cadeias laterais ao átomo de carbono como através da esterificação do grupamento fosfato, essas alterações resultam em mudanças significativas nos efeitos biológico, terapêutico e toxicológico desses fármacos. É graças ao fosfato presente na extremidade da cadeia que os BFs possuem grande atração e fixação na superfície do osso. É importante salientar que a alta afinidade pela

hidroxiapatita está associada ao armazenamento do composto na matriz óssea, desse modo esse conjunto demora um período superior para que ocorra a sua metabolização (FLEISCH, 2002).

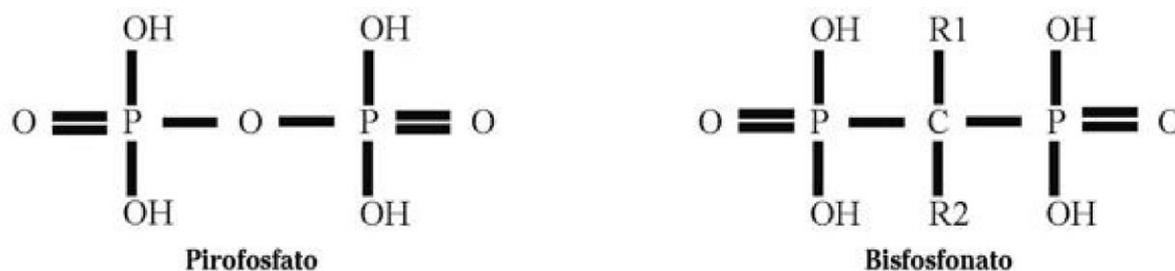


Figura 1 - Estrutura química dos Pirofosfatos e Bifosfonatos. (Fonte: Fernandes et al.,2005)

De acordo com a presença de nitrogênio, os BFs são classificados em dois subgrupos: os Nitrogenados e os Não-nitrogenados, e ainda em três gerações de acordo com o poder antirreabsortivo do fármaco. O Clodronato, Etidronato e o Tiludronato são BFs não-nitrogenados de primeira geração, esses medicamentos são mais fracos uma vez que apresentam cadeias laterais mais simples. O Aledronato, Pamidronato e Ibandronato são nitrogenados de segunda geração e possuem uma capacidade antirreabsortiva superior aos de primeira geração. O Zoledronato e Residronato também são nitrogenados só que de terceira geração, possuindo uma potência muito maior que os da segunda geração, pois os mesmos apresentam uma cadeia mais complexa (CHENG et al., 2005).

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).

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; Furnaleta et al., 2018; Dutra et al., 2017; Ipshita et al., 2018).

MECANISMO DE AÇÃO

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 receptores 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 (receptor ativador do fator nuclear kappa B, do inglês, receptor activator of nuclear factor kappa B – ligando do receptor 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 receptor 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).

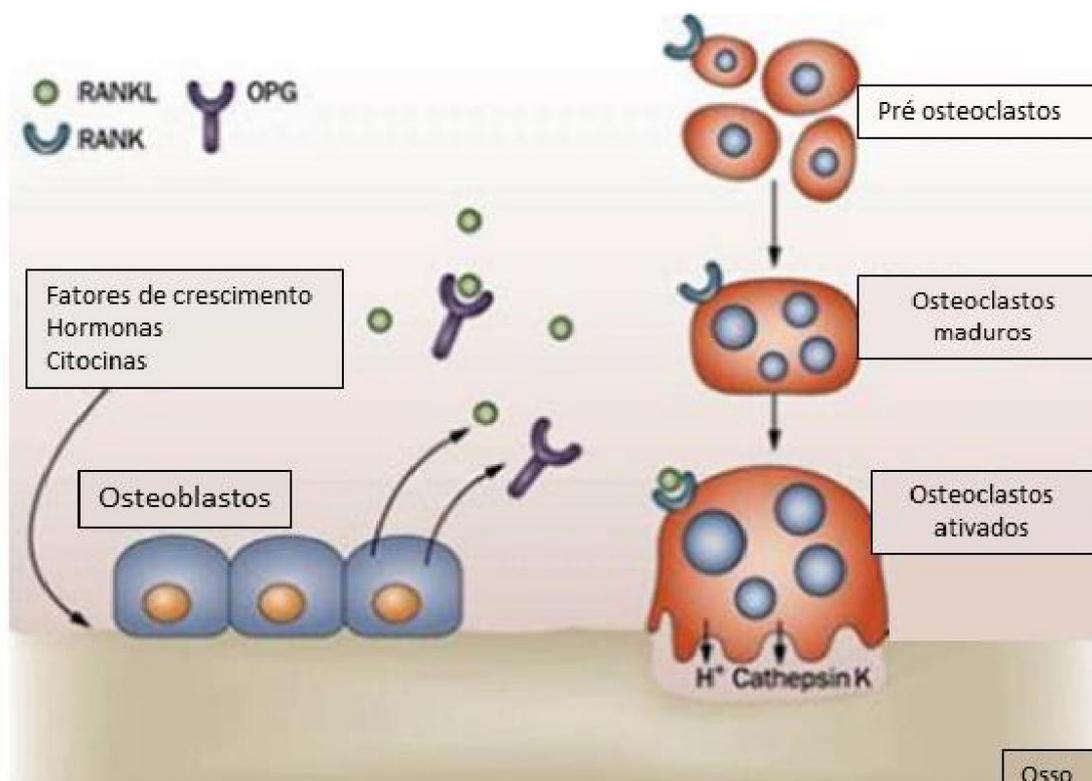


Figura 2: Eixo RANKL-RANK-OPG responsável pela homeostasia óssea. (Adaptado de Patil e Desai, 2014).

De acordo com a presença de nitrogênio, os BFs são classificados em dois subgrupos: os Nitrogenados e os Não-nitrogenados, e ainda em três gerações de acordo com o poder antirreabsortivo do fármaco. O Clodronato, Etidronato e o Tiludronato são BFs não-nitrogenados de primeira geração, esses medicamentos são mais fracos uma vez que apresentam cadeias laterais mais simples. O Aledronato, Pamidronato e Ibandronato são nitrogenados de segunda geração e possuem uma capacidade antirreabsortiva superior aos de primeira geração. O Zoledronato e Residronato também são nitrogenados só que de terceira geração, possuindo uma potência muito maior que os da segunda geração, pois os mesmos apresentam uma cadeia mais complexa (CHENG et al., 2005).

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).

REVISÃO DE LITERATURA

No que se refere a estudos em humanos, a grande maioria demonstrou um efeito positivo da utilização dos BFs quando associado ao tratamento não cirúrgico da periodontite, utilizando-se apenas raspagem e alisamento radicular (RAR). Desse modo, a ação antirreabsortiva e a prevenção da POA foram observadas com a utilização dos BFs (ROCHA et al., 2004; LANE et al., 2005; TANNA; JEFFCOAT, 2013). A melhora dos parâmetros clínicos da periodontite, como redução da profundidade de sondagem (PS), sangramento a sondagem (SS) e ganho de inserção, por exemplo, foram relatados. Todavia, alguns estudos não evidenciaram uma significância estatística (GRAZIANI et al., 2009) quanto a estes aspectos, enquanto que outros relataram o contrário (ROCHA et al., 2004; LANE et al., 2005; SHARMA; PRADEEP, 2012).

Um estudo randomizado controlado por placebo realizado por Rocha et al. (2004), onde foi utilizado o ALD na dosagem de 10 mg/kg/dia em associação à RAR aplicados em mulheres pós-menopáusicas obesas e não-obesas com periodontite crônica, resultou em melhora dos parâmetros clínicos de PS, de sangramento gengival (SG), de redução da distância da junção cimento-esmalte (JCE) à crista óssea alveolar (COA), para ambos os grupos. Entretanto, apenas nos grupos que utilizaram o ALD, além dessas melhorias, houve ainda preservação da densidade mineral óssea (DMO) em calcâneo e dos níveis de fosfatase alcalina óssea em comparação aos grupos controle e placebo. Este estudo concluiu que o ALD foi capaz de aumentar a altura óssea alveolar, como mostrado na diminuição da COA-JCE.

Graziani et al. (2009), analisaram o efeito do Neridronato (NER) na dosagem de 12,5 mg/ 2mL/ semanalmente por via intramuscular, por 12 semanas, em associação à RAR, em pacientes com periodontite crônica avançada generalizada, havendo um grupo placebo e outro controle. Observou-se que não houve alterações estatisticamente significantes entre os grupos, embora, tenha sido notada melhora no SG nos grupos após o tratamento. Entretanto, o fato de NER não ter demonstrado efeito aditivo na terapêutica periodontal pode estar associado aos efeitos moleculares do fármaco e/ou dosagem e tempo insuficiente para a ação do NER.

Já Lane et al. (2005), realizaram um estudo randomizado controlado por placebo, onde foi utilizado o Residronato (RES), um BF de terceira geração, na dosagem de 5 mg/kg/dia em associação à RAR em pacientes com periodontite crônica moderada a grave. Os resultados do estudo demonstraram uma melhora no nível de inserção clínica (NIC), bem como diminuição de perda do NIC para os pacientes com periodontite crônica moderada em comparação ao grupo placebo. Todavia, em pacientes com periodontite crônica grave, não houve mudanças estatisticamente relevantes. Ainda ocorreu melhora na PS e SS. Apesar de favorecer o NIC, não houve aumento significativo de altura óssea em ambos os grupos, embora o RES esteja associado à prevenção da POA.

Contrariamente, Tanna e Jeffcoat (2013), demonstraram que o RES na dosagem de 35 mg/kg/semanalmente foi capaz de aumentar a altura óssea alveolar em pacientes com periodontite crônica moderada a grave. Entende-se que a diferença entre os dois estudos provavelmente está associada à dosagem do fármaco e ainda devido a uma interferência dos padrões de higiene oral dos participantes, visto que pacientes com periodontite grave podem ter mais dificuldade no controle da placa, resultando em deficiência da RAR. Além disso, vale salientar que a melhora dos parâmetros clínicos corrobora para a presença do efeito anti-inflamatório dos BFs.

Pradeep et al. (2012), realizaram um estudo randomizado controlado por placebo, avaliando o efeito do ALD gel 1 % (10mg/mL) em associação com a RAR em pacientes com periodontite crônica com diabetes, uma vez administrado localmente no interior das bolsas periodontais. Observou-se que o ALD, administrado em gel a 1%, foi capaz de melhorar os parâmetros clínicos de PS, SS e NIC e, ainda, de aumentar o preenchimento ósseo em defeitos verticais.

Sharma e Pradeep (2012) também realizaram um estudo randomizado controlado por placebo, avaliando o efeito do ALD gel 1% (10mg/mL) administrado localmente nas bolsas periodontais em associação com a RAR em pacientes com

periodontite crônica. Observou-se que a terapêutica foi capaz de melhorar os parâmetros clínicos de PS, SS e NIC sem atingir significância estatística e, ainda, de aumentar o preenchimento ósseo visto por radiografias.

Já Pradeep et al. (2013), realizaram outro estudo randomizado controlado por placebo, avaliando o efeito do ALD gel 1% (10mg/mL) administrado localmente nas bolsas periodontais em associação com a RAR em pacientes com defeitos classe II de furca. O gel de ALD 1% foi administrado localmente no interior dos defeitos periodontais. Observou-se que a tratamento foi capaz de melhorar os parâmetros clínicos de PS, SS e NIC sem atingir significância estatística e ainda foi capaz de aumentar o preenchimento ósseo de modo significativo. Portanto, a partir desses três estudos que utilizaram o ALD gel 1%, pode-se concluir que essa terapêutica possui um potencial para a aplicação no tratamento adjuvante da periodontite.

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 ($p < 0.001$).

Em 2017, Dutra et al. realizaram 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 ($p = 0.003$).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nesta revisão de literatura, é possível concluir que os bifosfonatos (BFs), especialmente o alendronato, têm demonstrado potencial como terapia adjuvante no tratamento da periodontite, contribuindo para melhorias nos parâmetros clínicos e na preservação ou aumento da densidade óssea em diversos contextos. Apesar das variações nos resultados, relacionadas à dosagem, via de administração, características dos pacientes e tempo de acompanhamento, os BFs destacam-se pelo efeito antirreabsortivo, anti-inflamatório e pela capacidade de promover ganhos clínicos significativos em situações específicas, o que sugere sua aplicabilidade em estratégias terapêuticas futuras, especialmente em casos mais complexos de perda óssea periodontal.

Embora o uso de bifosfonatos tenha mostrado potencial como adjuvante no tratamento da periodontite, a variabilidade nos resultados sugere que mais estudos são necessários para estabelecer protocolos eficazes, considerando fatores como dose, via de administração e duração do tratamento. A abordagem combinada entre terapias mecânicas e farmacológicas pode representar um grande avanço no controle dessa doença tão prevalente e impactante na saúde pública.

REFERÊNCIAS

1. Andrade, M; Souto, M.I; Santos, T (2023). Bifosfonato como adjunto na terapia periodontal não cirúrgica: revisão bibliográfica. Revista Saúde. Disponível em: [http://file:///C:/Users/Dell/Downloads/admin_ojs,+Journal+manager,+2.0+-+BIFOSFONATO+COMO+ADJUNTO+-+ok+-+21+-+31%20\(1\).pdf](http://file:///C:/Users/Dell/Downloads/admin_ojs,+Journal+manager,+2.0+-+BIFOSFONATO+COMO+ADJUNTO+-+ok+-+21+-+31%20(1).pdf) . Acesso em: 10 dez. 2024.

2. Antonini, r.; cancellier, k (2013). Vista do Fisiopatologia da Doença Periodontal. Revisão Fisiopatologia. Disponível em: <https://periodicos.unesc.net/ojs/index.php/Inovasaude/article/view/1240/1606> . Acesso em: 10 dez. 2024.
3. Badel, T. et al. (2013). Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. *Collegium antropologicum*, 37(2), pp. 645–51.
4. Badran, Z.; Kraehenmann, M.A.; Guicheux, J.; Soueidan, A (2009). Bisphosphonates in periodontal treatment: a review. *Oral Health Prev Dent*, v.7, n.1, p. 3-12.
5. Balinha, I (2022). O uso de bifosfanato com coadjuvante na terapia periodontal: uma revisão de literatura narrativa. Repositório Institucional da Universidade Fernando Pessoa.
6. Cheng, A.; Mavrokokki, A.; Carter, G.; Stein, B.; Fazzalari, N.I.; Wilson, D.F.; Goss, A.N (2005). The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian Dental Journal Medications Supplement*, v. 50, n. 4, p. 4-13.
7. Coleman, R.E.; Guise, T.A.; Lipton, A.; Roodman, G.D.; Berenson, J.R.; Body, J.J.; Boyce, B.F.; Calvi, L.M.; Hadji, P.; McCloskey, E.V.; Saad, F.; Smith, M.R.; Suva, L.J.; Taichman, R.S.; Vessella, R.L.; Weilbaecher, K.N (2008). Advancing treatment for metastatic bone cancer: consensus recommendations from the Second Cambridge Conference. *Clin Cancer Res*, v. 14, n. 20, p. 6387-6395.
8. Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: A polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 8(7), pp. 481–490.
9. 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.
10. 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.
11. European Federation of Periodontology. (2020). Dossier on Periodontal Disease. Gum Health Day.

12. Fernandes, C., Leite, R. S. & Lanças, F. M. (2005) Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim. Nova*, 28(2), 274-280.
13. Fleisch, H (2002). Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res*, v. 4, n. 1, p. 30-34.
14. Gartenmann SJ, Weydlich YV, Steppacher SL, Heumann C, Attin T, Schmidlin, PR (2018). The effect of green tea as an adjunct to scaling and root planing in non-surgical periodontitis therapy: a systematic review. *Clin Oral Invest*. Jan;23(1):1-20.
15. Goes, P. Lima, V (2011). Efeito Do Bifosfato Na Doença Periodontal: Revisão Narrativa Da Literatura. *Revista de Odontologia da UNESP*.
16. Graziani, F.; Cej, S.; Guerrero, A.; La Ferla, F.; Vano, M.; Tonetti, M.; Gabriele, M (2009). 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.
17. Gusmão ES. Correlation between clinical and radiographic findings on the occurrence of furcation involvement in patients with periodontitis. *Indian J Dent Res*. 2014;25:572-575.
18. Hess, L.M.; Jeter, J.M.; Benham-Hutchins, M.; Alberts, D.S (2008). Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med*, v. 121, p. 475-483.
19. Hienz, S. A., Paliwal, S. e Ivanovski, S. (2015). Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *Journal of Immunology Research*. Hindawi Publishing Corporation,
20. 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.
21. Kinane, D.F (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, v. 25, p. 8-20.
22. 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.

23. 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.
24. Lane, N.; Armitage, G.C.; Loomer, P.; Hsieh, S.; Majumdar, S.; Wang, H.Y.; Jeffcoat, M.; Munoz, T (2005). Bisphosphonate Therapy Improves the Outcome of Conventional Periodontal Treatment: Results of a 12-Month, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Periodontol*, v. 76, n.7, p.1113-1122.
25. Licata, A.A (2005). Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. *Am Pharmacother*,v. 39, n. 4, p. 668 -677.
26. Menezes, A. R.; Reis, F.; Papa, L. P (2022). Ação Dos Bisfosfonatos Na Periodontite: Revisão De Literatura. Anais do I Congresso Brasileiro de Estudos Epidemiológicos On-line. Anais.Revista Multidisciplinar em Saúde.
27. Patel, V., N. M. et al (2011). Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw--a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg*, v. 49, n. 4, p. 251-257.
28. Patil, VA, & Desai, MH (2014). Biologia do ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa-B (RANKL) e Osteoprotegerina (OPG) na saúde e doença periodontal - uma revisão. *Sci. Res*, 7 (1), 58-63.
29. Pradeep, A.R.; Sharma, A.; Rao, N.S.; Bajaj, P.; Naik, S.B.; Kumari, M (2012). Local Drug Delivery of Alendronate Gel for the Treatment of Patients With Chronic Periodontitis With Diabetes Mellitus: A Double-Masked Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*, v. 83, n.10.
30. Rang, H e Dale, M. (2016). Metabolismo Ósseo. In: Rang, H. e Dale, M. *Farmacologia clínica*. 8ª ed. Ed. Elsevier. Cap. 36.
31. Rocha, M.L.; Malacara, J.M.; Sánchez-Marin, F.J.; De La Torre, C J.V.; Fajardo, M.E (2004). Effect of Alendronate on Periodontal Disease in Postmenopausal Women: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Periodontol*, v. 75, n.12.
32. 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.

33. Shaju, J.P.; Zade, R.M.; Das, M (2011). Prevalence of periodontitis in the Indian population: A literature review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, v. 15, n. 1, p. 29-34.
34. 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.
35. 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 nonsmokers: Randomized clinical trial. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. Elsevier, 9(2), pp. 198–203.
36. Slots, J. (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 2000*, 75(1), pp. 7–23.
37. Souto MLS, Rovai ES, Ganhito JA, Holzhausen M, Chambrone L, Pannuti CM (2018). Efficacy of systemic antibiotics in nonsurgical periodontal therapy for diabetic subjects: a systematic review and meta-analysis. *Int. Dent. J.* Aug;68(4):207-220.
38. 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.
39. Tanna, N.K.; Jeffcoat, M.K (2013). Actonel® (risedronate) therapy for the maintenance of alveolar bone in adult chronic periodontitis. *Health*, v.5, n.7A2, p.12-17.
40. Tavares, S Et Al (2017). O Uso De Bifosfanato Como Coadjuvante Na Terapia Periodontal: Revisão De Literatura. *Revista Interface*.
41. 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.
42. Van der weijden GA, Timmerman MF (2002). A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 29:55-71.

43. 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.
44. 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.