UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

EDVANIA FERNANDES CORREIA
LIANDRA ANDREZA DE OLIVEIRA

O USO DO GEL DE ALENDRONATO À 1% COADJUVANTE À TERAPIA PERIODONTAL BÁSICA NO TRATAMENTO DA PERIODONTITE: REVISÃO DE LITERATURA

MACEIÓ-AL
2023-2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

EDVANIA FERNANDES CORREIA
LIANDRA ANDREZA DE OLIVEIRA

O USO DO GEL DE ALENDRONATO À 1% COADJUVANTE À TERAPIA PERIODONTAL BÁSICA NO TRATAMENTO DA PERIODONTITE: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para conclusão do curso de Bacharel em Odontologia.
Orientadores: Profª. Dra. Laís Christina Pontes Espíndola
Profº. Dr. Luiz Alexandre Moura Penteado

MACEIÓ-AL
2023-2

Catalogação na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

C824u Correia, Edvania Fernandes.
O uso do gel de alendronato à 1% coadjuvante à terapia periodontal básica no tratamento da periodontite : revisão de literatura / Edvania Fernandes Correia, Liandra Andreza de Oliveira. – 2023.
37 f. : il.

Orientadora: Laís Christina Pontes Espíndola.
Co-orientador: Luiz Alexandre Moura Penteado.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Odontologia. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 34-37.

1. Alendronato. 2. Gel (Formas farmacêuticas). 3. Periodontite. I. Oliveira, Liandra Andreza de. II. Título.

CDU: 616.314.17

RESUMO

As doenças periodontais (DPs), a qualis incluem a periodontite, são classificadas de acordo com a severidade, extensão e grau, e consistem em uma infecção de natureza polimicrobiana multifatorial que atinge os tecidos de proteção e sustentação dos dentes, podendo resultar na perda do elemento dentário. A forma de tratamento para as DPs fundamenta-se na diminuição dos níveis da microbiota patogênica presente no periodonto, através da raspagem e alisamento radicular (RAR), que promove a remoção da microbiana patogênica e melhora nos marcadores inflamatórios locais, além do uso de medicamentos tópicos, sistêmicos e o tratamento cirúrgico. O uso de bisfosfonato na odontologia tem sido cada vez mais utilizado no controle de doenças em que há reabsorção óssea, porém o uso sistêmico pode causar reações adversas tais como a osteonecrose dos maxilares. Os geis podem ser facilmente preparados e administrados nas bolsas periodontais como coadjuvante à raspagem e alisamento radicular, apresentando impacto na redução da profundidade de sondagem, ganho de inserção, e preenchimento ósseo. O objetivo desta revisão de literatura foi analisar a eficácia do uso de gel de alendronato 1% em associação ao tratamento periodontal básico. Foram selecionados os artigos das bases de dados Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Scientific *Eletronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico, bem como artigos em bases de dados de instituições de ensino superior no Brasil. Os dados analisados da literatura sugerem o uso do gel de alendronato à 1% como uma promissora alternativa coadjuvante à terapia básica não cirúrgica, em pacientes com periodontite, por apresentar efeitos significativamente positivos frente aos parâmetros clínicos periodontais, sendo capaz de induzir a formação óssea. Porém, constata-se a necessidade de novos estudos sobre os possíveis efeitos a longo prazo desse medicamento para verificação de efeitos colaterais, concentração residual e outros parâmetros.

Palavras-chave: Alendronato; gel; periodontite; bisfosfonatos.

ABSTRACT

Periodontal diseases (PDs), which includes periodontitis, are classified according to severity, extent and degree, and consist of a multifactorial polymicrobial infection that affects the protective and supporting tissues of the teeth, which can result in tooth loss. of the dental element. The treatment method for PDs is based on reducing the levels of pathogenic microbiota present in the periodontium, through scaling and root planing (SRP), which promotes the removal of pathogenic microbiota and improves local inflammatory markers, in addition to the use of medications. topical, systemic and surgical treatment. The use of bisphosphonates in dentistry has been increasingly used to control diseases in which there is bone resorption, but systemic use can cause adverse reactions such as osteonecrosis of the jaw. Gels can be easily prepared and administered into periodontal pockets as an adjunct to scaling and root planing, having an impact on reducing probing depth, gaining insertion, and bone filling. The objective of this literature review was to analyze the effectiveness of using 1% alendronate gel in association with basic periodontal treatment. Articles were selected from the Medical Literature Online Search and Analysis System (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Google Scholar databases, as well as articles in databases from higher education institutions in Brazil. Data analyzed from the literature suggest the use of 1% alendronate gel as a promising alternative to basic non-surgical therapy in patients with periodontitis, as it presents significantly positive effects on periodontal clinical parameters, being able to induce bone formation. However, there is a need for further studies on the possible long-term effects of this medication to check side effects, residual concentration and other parameters.

Keywords: Alendronate; gel; periodontitis; bisphosphonate.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Ingredientes e quantidades para 100 ml para formulação do gel de Alendronato à 1%**.** **16**

Quadro 2: Estudos clínicos que utilizaram o gel de Alendronato 1% coadjuvante à raspagem e alisamento radicular**.** **18**

LISTA DE ABREVIATURAS

ALN	Alendronato
ALN-BFFs	Alendronato-Bisfosfonato
AV	Aloe Vera
BP	Bolsa Periodontal
BFF	Bisfosfonatos
CLX	Clorexidina
DM	Diabetes Mellitus
DP	Doença Periodontal
IS	Índice de Sangramento
IP	Índice de Placa
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NIC	Nível de Inserção Clínica
PC	Periodontite Crônica
PCB	Placebo
pH	Potencial hidrogeniônico
POV	Perda Óssea Vertical
PS	Profundidade de Sondagem
RAR	Raspagem e Alisamento Radicular
SciELO	Scientific Electronic Library Online

SOBRAPI	Sociedade Brasileira de Periodontia e Implantodontia
SVT	Sinvastatina
%	Porcento

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
METODOLOGIA	13
REVISÃO DE LITERATURA	14
RESULTADOS	17
DISCUSSÃO	27
CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	34

INTRODUÇÃO

As doenças periodontais (DPs), a qual inclui a periodontite, são por definição infecções multifatoriais e de condição multi bacteriana, ou seja, causada por uma ampla variedade de espécies microbianas que resultam em processos inflamatórios de nível crônico que atinge os tecidos de proteção e sustentação dos dentes de indivíduos suscetíveis, tanto por fatores de risco modificáveis, tal qual o tabagismo, quanto por não modificáveis, como os hereditários, e que pode como resultado final culminar no edentulismo parcial ou total.[1]

Esta patologia ocorre quando há a formação de um desequilíbrio entre a microbiota e o indivíduo, o que proporciona um crescimento desarmônico entre alguns microrganismos patogênicos e o próprio hospedeiro, produzindo fatores de virulência que promovem a inflamação e destruição tecidual, ou seja, as alterações de resposta imune do hospedeiro e a presença de um ambiente patogênico originam as disbioses. [1] [2] [3]

A forma de tratamento para as DPs consiste na diminuição dos níveis da microbiota patogênica presente no periodonto, alterando a resposta do hospedeiro e promovendo uma cicatrização dos tecidos, fornecendo um local que seja propício para o restabelecimento de uma microbiota compatível com a saúde periodontal através da raspagem e alisamento radicular (RAR) que integram a fase 1 do tratamento periodontal, em que visa remover os patógenos de forma mecânica[4], como também motivação e instrução do paciente.

O sucesso da terapia periodontal, só é obtido por meio de um controle mecânico do biofilme dentário, tanto de forma profissional, quanto pelo próprio paciente, entretanto a maioria dos indivíduos não possuem motivação suficiente e realizam esse controle de placa de forma inapropriada,[5] principalmente em alguns sítios de difícil acesso, como região de bolsas profundas e áreas de furca. Além disso, patógenos periodontais podem invadir células epiteliais, túbulos dentinários de modo a perpetuar o ciclo de infecção, gerando o insucesso terapêutico. O uso de antimicrobianos pode em algumas situações ser utilizado como coadjuvante à terapia mecânica, sendo este em

formulações sistêmicas e tópicas,[6] o que reduz a patogenicidade, e dessa forma, proporciona ganhos clínicos consideráveis.[7]

O uso de antisséptico contendo clorexidina (CLX) como coadjuvante pode ser considerado por um período controlado de tempo no tratamento da periodontite após desbridamento mecânico, sendo a sua administração local de liberação sustentada ainda de forma auxiliar a instrumentação subgengival. Embora não haja evidências suficientes sobre seu benefício, um produto disponível no mercado, Periochip® (Peri Products Ltd., Jerusalém & Dexcel Pharma, Edison,. N.J.) reduziu significativamente a profundidade de sondagem (PS) após únicas e múltiplas aplicações a curto prazo (6-9meses), pois 40% da dose é liberada em 24 horas e os 60% restantes nos próximos 10 dias, eliminando quaisquer bactérias remanescentes e não houveram efeitos adversos.[8] Similarmente o uso de antibióticos locais como coadjuvante a instrumentação subgengival pode ser considerada, a curto prazo (6-9 meses), mas a longo prazo nenhum efeito foi apresentado. [9]

Sobre os antibióticos sistêmicos, o seu uso para tratamento coadjuvante ao debridamento subgengival não é indicado para todos os casos devido ao impacto causado para a saúde pública e do indivíduo. Ausência de relevância nos dados em efeitos prolongados (> 12 meses) foram observados, bem como surgiram efeitos colaterais em relação ao uso excessivo, além do desenvolvimento de resistência antimicrobiana, todavia as evidências apontam uso positivo para casos específicos, como pacientes adultos jovens diagnosticados com periodontite estágio III padrão incisivo-molar e generalizado,[9] sendo utilizado apenas para casos onde há grande carga bacteriana, devido, dentre outros fatores, ao risco de bacteremia.[6] Considerando os efeitos colaterais sistêmicos, o aumento disseminado da resistência antimicrobiana, o alto custo dos antimicrobianos de nova geração e os efeitos dos antimicrobianos sistemicamente, as formulações tópicas vem sendo cada vez mais utilizadas para o controle do biofilme dentário.

Em decorrência disso, destaca-se como complemento à terapia básica periodontal, a terapia química com o uso do gel bisfosfonato (BFF) de alendronato à 1%. O uso de bisfosfonato na odontologia tem sido cada vez mais utilizado no controle de doenças em que há reabsorção óssea, visto que

os BFFs são análogos à outra substância, o pirofosfato substituído por carbono, que é um componente fisiológico do metabolismo humano, inibidor endógeno de reabsorção óssea.[10] Apresentam uma alta afinidade pelo tecido ósseo, aderindo-se à hidroxiapatita presente, que possui uma alta atividade de inibição da reabsorção óssea e controle de osteólise, sendo utilizado em alguns casos como a Doença de Paget, hipercalcemia maligna e osteoporose; devido ao fato dessa classe de medicamentos apresentar uma boa absorção pelo tecido ósseo e diminuir a reabsorção gerada pelos osteoclastos.[11]

Em relação a farmacologia, os BFF possuem absorção intestinal de 80%, apresentando boa localização e armazenamento ósseo, por serem estáveis e poderem ser absorvidos por difusão, armazenados e excretados sem alteração. A sua eliminação via urina representa cerca de 20% do total, o restante é absorvido e destinado aos ossos. A excreção da porção circulante ocorre entre 0,5-2 horas, ou seja, baixa meia vida, todavia, nos ossos a meia vida se apresenta longa, estima-se que perdure por anos, mas que fiquem inativos, mas quantidades significativas podem ser liberadas durante o processo reabsortivo.[10]

O uso sistêmico dessa classe de medicamentos pode causar reações adversas como problemas gastrointestinais, incluindo erosões, úlceras e esofagite. Todavia o principal efeito colateral do uso de BFF que acomete a cavidade oral é o fato dessa medicação ser antiangiogênica, ou seja, inibe a formação de novos vasos, e a ausência da atividade osteoclástica, que diminui a capacidade de remodelamento ósseo, propiciando o desenvolvimento da necrose numa situação em que ocorra trauma na região óssea. Situação essa que ocasiona a osteonecrose dos maxilares, sendo uma condição que geralmente ocorre por administração endovenosa e também considerando o fármaco selecionado, e o tempo de tratamento.[12]

Como uma forma alternativa à administração por via endovenosa, o uso local apresenta maiores vantagens, tais quais o acesso limitado à área alvo com quase nenhuma absorção sistêmica, além de atingir maiores concentrações.[13] Os géis, diferentemente de outras apresentações, podem ser facilmente preparados e administrados. Além disso, possuem maior

biocompatibilidade e podem ser eliminados rapidamente através da via catabólica normal e diminuem o risco de reações irritativas ou alérgicas do hospedeiro no local da aplicação.[14]

O alendronato (ALN) consiste em um fármaco da classe dos bisfosfonatos que contém em sua composição nitrogênio, ou seja, um amino bifosfonato. Dentre os principais efeitos, encontra-se a inibição da reabsorção óssea mediada por osteoclastos, além de aumentar consideravelmente a densidade mineral óssea. Assim, os bisfosfonatos possuem a atividade de estimular os osteoblastos a produzir inibidores da atividade dos osteoclastos e também produzem precursores de osteoblastos.[13]

O mesmo apresenta algumas formas de apresentação, o qual pode ser utilizado tanto por via sistêmica, como também de forma tópica na formulação de gel para tratamento da periodontite. O gel de ALN a 1% quando utilizado nas bolsas periodontais como coadjuvante à raspagem e alisamento radicular apresenta impacto na redução da profundidade de sondagem, ganho de inserção, e preenchimento ósseo.[15] Desta maneira, o objetivo deste trabalho é avaliar por meio de uma revisão de literatura o uso do gel de alendronato 1% coadjuvante à terapia básica periodontal.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste estudo, uma estratégia de busca foi utilizada para identificar os artigos que utilizaram o gel de alendronato à 1% como coadjuvante à terapia mecânica em pacientes com periodontite. Foram selecionados os artigos das bases de dados Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Scientific *Eletronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico, bem como artigos em bases de dados de instituições de ensino superior no Brasil. Para seleção dos artigos foram utilizados os descritores: ‘’Alendronate; ‘’Gel’’ ‘’Periodontitis’’ AND “Bisphosphonates”, em que todos os descritores foram adaptados para as

diferentes bases de dados e sendo a coleta de dados iniciada em outubro de 2023 e finalizada em fevereiro de 2024.

Dentre os critérios de inclusão adotados para realização do estudo foram selecionados estudos clínicos compreendidos em uma década, de 2012 - 2022, que utilizaram o gel de alendronato 1% coadjuvante à terapia periodontal básica em pacientes com diagnóstico de periodontite e textos disponíveis na íntegra nas bases utilizadas e publicados na língua inglesa. Já os critérios de exclusão adotados foram estudos em animais, uso de técnica cirúrgica periodontal, e não utilizar o gel de alendronato 1%.

REVISÃO DE LITERATURA

De acordo com a Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018, a periodontite é definida como:

> Doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental. Clinicamente, caracteriza-se por: 1. Perda de inserção detectada em dois ou mais sítios interproximais não adjacentes; ou 2. Perda de inserção de 3 mm ou mais na vestibular ou lingual/palatina em pelo menos 2 dentes, sem que seja por causa de: 1) recessão gengival de origem traumática; 2) cárie dental estendendo até a área cervical do dente; 3) presença da perda de inserção na face distal de um segundo molar e associado ao mau posicionamento ou à extração de terceiro molar; 4) lesão endoperiodontal drenando por meio do periodonto marginal; ou 5) ocorrência de fratura radicular vertical (CATON *et al.,* 2018).

De acordo com essa classificação, a periodontite pode ser classificada de acordo com a severidade, extensão e grau. A severidade é dividida em quatro estágios que variam de acordo com a perda de inserção clínica, que são acrescidos à uma maior complexidade pela presença de defeitos intraósseos, profundidade de sondagem, envolvimento de furca, mobilidade dental, colapso oclusal e quantidade de dentes perdidos em decorrência de periodontite.

A extensão é dada pela quantidade de dentes envolvidos pela periodontite. Assim, é localizada quando acomete < 30% do total de dentes,

generalizada quando ≥ 30% do total de dentes, podendo ainda ser classificada em padrão molar/ incisivo quando atinge apenas esses dois grupos de dentes.

O grau da periodontite também deve ser definido para o diagnóstico completo, pois evidencia os riscos de progressão da doença no indivíduo considerando também a presença ou ausência de doenças sistêmicas, sendo dividido em 3 graus, que vão de progressão lenta (grau A), progressão moderada (grau B) e progressão rápida (grau C) e são caracterizados primariamente pela evidência direta através da progressão da perda de inserção e perda óssea radiográfica ao longo de 5 anos, pela evidência indireta de progressão através cálculo da % da perda óssea em relação a idade do paciente ou, por fim, pelo fenótipo do paciente. Secundariamente, é caracterizado por fatores modificadores do grau, dentre eles, o tabagismo e *diabetes mellitus* (DM).[16] Dessa forma, pacientes fumantes que fazem uso de menos de 10 cigarros por dia ou pacientes diabéticos que possuem a taxa de hemoglobina glicada menor que 7, são classificados no grau B. Porém, taxas maiores que estas citadas elevam esse paciente para o grau C, de progressão rápida.[17] Entretanto, os artigos incluídos nesta revisão de literatura são referentes à Classificação das doenças e condições periodontais de 1999,[17] que considera a existência de termos como ‘’periodontite crônica’’ (PC), que era definida como uma forma de periodontite com progressão lenta, podendo haver curtos períodos de progressão rápida e mais frequentemente encontrada em adultos. Outro termo referente à esta classificação é ‘’periodontite agressiva’’, sendo caracterizada com uma grande perda de inserção clínica associada à uma rápida destruição óssea.[17]

A terapia periodontal básica consiste no primeiro passo no tratamento para a periodontite, sendo este tratamento minimamente invasivo por ser uma fase não cirúrgica, composta pela realização da raspagem e alisamento radicular em associação com a instrução de higiene oral para os pacientes. Além deste meio mecânico para remoção dos cálculos subgengivais e supragengivais, pode ser associado o uso de agentes químicos, como os antimicrobianos orais, os quais são efetivos na redução da microbiota patogênica quando presentes, porém estes não conseguem acessar locais de difícil acesso, como nas bolsas periodontais profundas.[14]

Os bisfosfonatos são coadjuvantes que agem no metabolismo ósseo, aumentando a massa óssea pois são análogos químicos ao pirofosfato, que é um inibidor natural da reabsorção óssea. Dessa forma, ligam-se ao osso e são liberados quando o tecido ósseo sofre reabsorção.[12] Quando utilizado na forma de gel, é capaz de atingir maiores concentrações localmente, e, em contrapartida, diminui-se o risco de reações alérgicas.

Dada sua importância, o presente estudo concentrou-se em avaliar,por meio de uma revisão de literatura, os ganhos clínicos obtidos a partir da utilização do gel de ALN a 1% em casos de periodontite, em auxílio à terapia periodontal básica. Para a formulação deste, são seguidos os padrões preconizados por REDDY, GT. *et al* 2005, descritos no Quadro 1 a seguir:

Quadro 1: Ingredientes e quantidades para 100 mL para formulação do gel de alendronato à 1%.

Ingredientes	**Quantidades para 100 mL**
Alendronato de sódio	1%
Carbopol 934P	2%
Trietanolamina	1%
Metilparabeno	0,1%
Propilparabeno	0,05%
Água destilada	Q.S

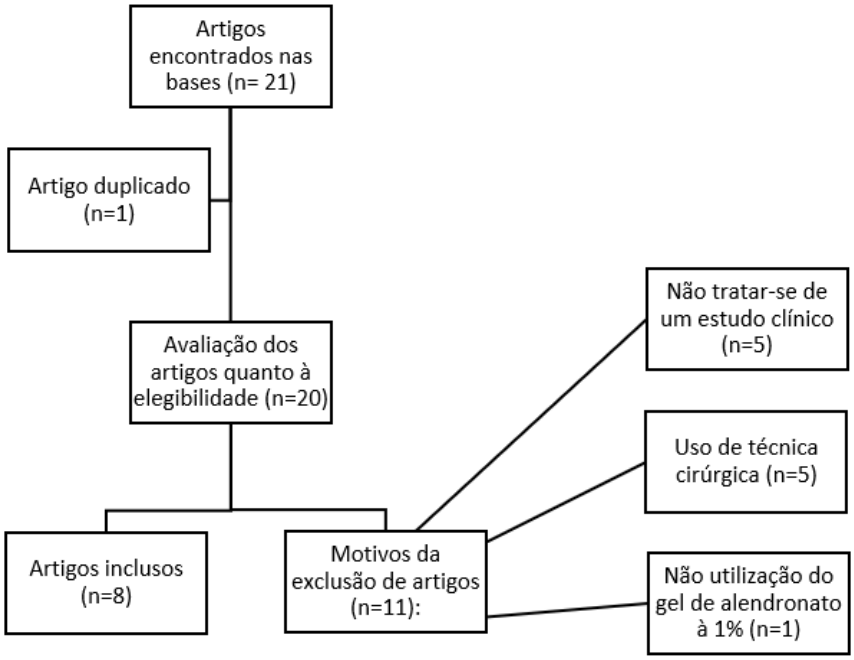
Fonte: Adaptado de REDDY, GT. *et al.* 2005

Para obtenção do gel, há a dissolução do alendronato em água destilada e carbopol 934P, uma substância emulsificante e gelificante, seguida da agitação do conteúdo e embebido durante cerca de 2 horas. Para neutralizar a mistura a um pH de 6,8 e formar um gel, adiciona-se um regulador de acidez, a trietanolamina a 1%. Por fim, 0,1% de metilparabeno e 0,05% de propilparabeno foram dissolvidos com etanol e incorporados ao gel para atuação como conservantes.[14]

RESULTADOS

A busca com os descritores resultou em 21 artigos encontrados, dos quais um era artigo duplicado, resultando-se em 20 artigos elegíveis. Destes, 8 foram incluídos e 11 foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão adotados no estudo (5 artigos não tratavam-se de estudo clínico, 5 incluíam o uso de técnica cirúrgica e 1 não utilizava o gel de alendronato à 1%), de acordo com a figura 1. Os artigos incluídos estão descritos no Quadro 2.

Figura 1: Fluxograma de artigos incluídos nesta revisão de literatura.



Fonte: Autoria própria.

Quadro 2: Estudos clínicos que utilizaram o gel de ALN à 1% coadjuvante à raspagem e alisamento radicular.

Autor/ Ano/ Revista	**Sharma A, Pradeep AR., 2012, J Periodontol**	**Pradeep AR, Sharma A, Rao NS, Bajaj P, Naik SB, Kumari M., 2012, J Periodontol**	**Pradeep AR, Kumari M, Rao NS, Naik SB., 2013, 2013, J Periodontol**	**Sharma A, Raman A, Pradeep AR., 2017, J Appl Oral Sci**	**Dutra BC, Oliveira AMSD, Oliveira PAD, Manzi FR, Cortelli SC, Cota LOM, Costa FO., 2017, J Appl Oral Sci**	**Ipshita S, Kurian IG, Dileep P, Kumar S, Singh P, Pradeep AR., 2018, J Investig Clin Dent**	**Sheokand V, Chadha VS, Palwankar P., 2019, J Oral Biol Craniofac Res**	**Shetty B, Karegowda P, Khan SF, Yadalam U, Nambiar M., 2022, J Indian Soc Periodontol**
Características clínicas e Diagnóstico periodontal	Periodontite agressiva, sem histórico de terapia periodontal, uso de antimicrobianos nos últimos 6 meses ou alergia conhecida ou suspeita ao grupo ALN-BFFs.	Pacientes com DM tipo 2 controlado com profundidade de sondagem ≥5 mm ou NIC ≥4mm e perda óssea vertical ≥3 mm, sem histórico de terapia periodontal, uso de antimicrobianos nos últimos 6 meses ou alergia conhecida ou suspeita ao grupo ALN-BFFs.	Periodontite crônica, sem histórico de terapia periodontal, uso de antimicrobianos nos últimos 6 meses ou alergia conhecida ou suspeita ao grupo ALN-BFFs.	Periodontite crônica, tabagistas, sem histórico de terapia periodontal, uso de antimicrobianos nos últimos 6 meses ou alergia conhecida ou suspeita ao grupo ALN-BFFs.	Periodontite crônica, sem histórico de terapia periodontal, uso de antimicrobianos nos últimos 6 meses ou alergia conhecida ou suspeita ao grupo ALN-BFFs.	Periodontite crônica, com lesão de furca classe II e profundidade de sondagem ≥ 5 mm e NIC ≥3 mm, sem histórico de terapia periodontal, uso de antimicrobianos nos últimos 6 meses ou alergia conhecida ou suspeita ao grupo ALN-BFFs.	Periodontite crônica, tabagistas e não tabagistas, sem histórico de terapia periodontal, uso de antimicrobianos nos últimos 6 meses ou alergia conhecida ou suspeita ao grupo ALN-BFFs.	Periodontite crônica, sem histórico de terapia periodontal, uso de antimicrobianos nos últimos 6 meses ou alergia conhecida ou suspeita ao grupo ALN-BFFs.

Número de pacientes/ Idade/ Sexo	20 pacientes; de 20 a 35 anos; 12 homens e 8 mulheres.		43 pacientes; de 20 a 50 anos; 23 homens e 20 mulheres;			69 pacientes; de 30 a 50 anos 37 homens e 32 mulheres;				46 pacientes; de 30 a 50 anos; todos do sexo masculino.		20 pacientes; de 35 a 60 anos; sem sexo explicitado;		106 pacientes; sem idade explicitada; 61 homens e 55 mulheres.			17 pacientes; de 30 a 50 anos; sem sexos explicitado		18 pacientes; 25 a 65 anos; 11 mulheres e 7 homens.	
Grupos terapêuticos e grupo placebo	RAR+PCB	RAR+ALN	RAR+PCB	RAR+ALN	-	RAR+PCB	RAR+ALN	-	-	RAR+PCB	RAR+ALN	RAR+PCB	RAR+ALN	RAR+PCB	RAR+ALN	RAR+AV	RAR+FUMANTES+ALN	RAR+ FUMANTES+ PCB RAR+ NÃO FUMANTES+ ALN RAR+NÃO FUMANTES+ PCB	RAR+SVT	RAR+ALN
Período de reavaliação	6 meses		6 meses			12 meses				6 meses		6 meses		12 meses			6 meses		6 meses	
% Índice de placa	Redução estatisticamente significativa desde o início e principalmente aos 6 meses		Redução estatisticamente significativa desde o início e principalmente aos 6 meses para o grupo ALN. Redução média de 1,70			Redução não estatisticamente significativa entre os grupos ALN e placebo, *exceto* aos 12 meses. Redução de 1,73 para 0,20				Redução estatisticamente significativa desde o início, principalmente para o grupo		Redução não estatisticamente significativa entre os grupos ALN e placebo, *exceto* no início do		A redução não foi estatisticamente significativa no início do estudo, porém nos 3 e 6 meses foi significativa			Redução estatisticamente significativa desde o início até 6 meses para o grupo ALN em ambos os grupos fumantes e não fumantes.		Redução estatisticamente significativa desde o início até 6 meses para o grupo ALN.Redução de 1,5 para 1,15 aos 3 meses para 0,98 aos 6 meses.	

	para o grupo ALN. Redução de IP de 0,89 para 0,30 aos 6 meses.	para 0,96 aos 2 meses e de 0,48 aos 6 meses	aos 6 meses e 0,45 aos 12 meses para o grupo ALN. Redução de 1,80 para 0,20 em 6 meses para o grupo PCB e 0,55 aos 12 meses.	ALN aos 6 meses ($p<0,05$).	tratamento.	para o grupo ALN.	Redução de 1,55 para 0,6 aos 6 meses para fumantes e não fumantes de 1,93 para 0,50.	
% Profundidade de sondagem	Redução estatisticamente significativa aos 6 meses de estudo para o grupo ALN. Redução de 7,85 mm para 3,96 mm aos 6 meses	Redução estatisticamente significativa aos 2 e 6 meses de estudo para o grupo ALN. Redução de 8,41 mm para 5,91 mm aos 2 meses e 3,85 mm em 6 meses.	Não houve redução estatisticamente significativa entre o grupo ALN e placebo. Redução de 6,93 mm para 3,14 mm no grupo ALN em 12 meses. Redução de 6,77 mm para 5,39 mm no grupo PCB em 12 meses.	Redução estatisticamente significativa aos 2 e 6 meses de estudo para o grupo ALN. Redução de 7,84 mm para 5,05 mm aos 2 meses e 3,68 mm aos 6 meses.	Não houve redução estatisticamente significativa entre o grupo ALN e placebo. Redução de 6,4mm para 4,3 aos 3 e 6 meses no grupo ALN, e de 6,2 para 4,4mm no placebo aos 3 e 6 meses.	Redução estatisticamente significativa desde o início até 6 meses para o grupo ALN e Aloe Vera - e não para o grupo placebo.	Redução estatisticamente significativa apenas aos 3 meses e 6 meses, Redução para fumantes de 7,07 mm iniciais para 4,60mm aos 6 meses e não fumantes de 7,33mm para 3,07mm.	Redução estatisticamente significativa desde o início até 6 meses para o grupo ALN Redução de 8,11mm para 6,11mm aos 2 meses e para 5,5mm aos 6 meses do grupo ALN.

% Nível de inserção clínica	Ganhos estatisticamente significativos aos 6 meses de estudo para o grupo ALN. Redução de 6,12 mm para 2,85 aos 6 meses.	Ganhos estatisticamente significativos aos 2 e 6 meses de estudo para o grupo ALN. Redução de 6,24 mm para 3,82 mm aos 2 meses e 2,65 aos 6 meses.	Ganhos estatisticamente e significativos aos 3 e 6 meses de estudo para o grupo ALN. Redução de 7,30 mm para 4,07 em 12 meses.	Ganhos estatisticamente significativos aos 2 e 6 meses de estudo para o grupo ALN. Redução de 6,43 mm para 4,05 mm aos 2 meses e 2,49 mm aos 6 meses.	Ganhos estatisticamente significativos aos 3 e 6 meses de estudo para o grupo ALN com redução de 4,5 para 3,8 em 6 meses .	Ganhos estatisticamente e significativos desde o início até os 12 meses de tratamento para os grupos ALN e AV, sendo maiores para ALN.	Ganhos estatisticamente significativos apenas aos 3 meses e 6 meses, Redução de 7,8mm iniciais em fumantes para 5,33mm aos 6 meses e não fumantes de 8,13 mm para 3,87mm aos 6 meses	Ganhos estatisticamente significativos desde o início até 6 meses para ambos os grupos, porém, os ganhos foram maiores no grupo ALN. Redução de 8,39mm no início para 6,89mm aos 2 meses e 6,33 aos 6 meses do grupo ALN.
% Índice de sangramento	Redução estatisticamente significativa em todos os grupos, com maior diminuição no grupo ALN com 2 e 6 meses. Redução de 2,51 para 1,08 aos 2 meses e	Redução estatisticamente significativa em todos os grupos, com maior diminuição no grupo ALN com 2 e 6 meses. redução de 2,77 para 0,99 aos 2 meses e 0,89 aos 6 meses	-	-	Redução estatisticamente não significativa desde o início do tratamento até os 6 meses.	Redução estatisticamente significativa desde o início até 12 meses para todos os grupos, com maior diminuição nos grupos ALN e AV aos 6 e 12 meses.	-	Redução estatisticamente significativa desde o início até 6 meses para o grupo ALN. Redução de 1,7 para 1,2 aos 3 meses e para 8,3 aos 6 meses.

	de 0,60 aos 6 meses							

Legenda:-, parâmetro não avaliado; ALN-BFFs, alendronato-bisfosfonatos; AV, Aloe Vera; DM: d*iabetes mellitus*; NIC, nível de inserção clínica; PCB, placebo; RAR, raspagem e alisamento radicular; SVT, sinvastatina; %, porcentagem.

Fonte: Autoria própria

Os bisfosfonatos possuem a atividade de estimular os osteoblastos a produzir inibidores da atividade dos osteoclastos e também produzem precursores de osteoblastos.[13] O ALN se liga aos cristais de hidroxiapatita no osso e à superfície de reabsorção do osso. É liberado localmente durante a atividade osteoclástica que está associada à acidificação e mostra efeitos anti-osteolíticos por ligação a superfícies reabsortivas.[13] Devido à alta afinidade do ALN pela hidroxiapatita, foi sugerido que o complexo medicamentoso do ALN é retido no local da injeção.[18]

PRADEEP *et al*. (2012) avaliaram o uso do gel de ALN à 1% em 43 pacientes com *diabetes mellitus tipo II* (DM2) e periodontite crônica e que possuíam defeitos ósseos, locais onde a substância foi inserida. O referido estudo teve duração de 6 meses, e os sujeitos do estudo foram alocados em dois grupos terapêuticos, sendo um desse grupo utilizado o gel de ALN 1% de fórmula já preconizada, e em outro o gel placebo o que corresponde a mesma formulação com a ausência do composto bisfosfonado.

Ainda neste mesmo estudo, como inclusão foram adotados critérios clínicos de PS ≥ 5, NIC ≥ 4 e perda óssea vertical ≥ 3 nas radiografias periapicais, além de ausência de histórico de tratamento periodontal e uso de antimicrobiano prévio nos últimos 6 meses e que se propunham a não realizar mastigação de alimentos duros e pegajosos, e não realizar higiene oral dos locais tratados, mas que haveria remoção supragengival. E por exclusão foram pacientes referindo a alergias a ALN, tratamento sistêmico, problemas imunológicos, alcoólatras, fumantes, grávidas, e lactantes. Além dos registros dos índices de sangramento (IS) e placa (IP) e para maior fidelidade de estudo foram utilizados moldes guia de acrílico, como forma de padronização dos sítios.

Estes autores obtiveram como resultados que 41 dos 43 participantes iniciais completaram o estudo, em que não houveram reações adversas, mas que também não haviam diferenças visuais. Houve melhora no IP em ambos os grupos, sendo aos 2 meses maior no grupo placebo, e aos 6 meses no ALN. O IS teve maior aproveitamento no grupo ALN aos 2 e 6 meses. PS e NIC não

divergiram no início de estudo, mas houve maior ganho de inserção e redução na sondagem com 2 e 6 meses no grupo ALN, a redução no nível radiográfico foi significativa no grupo ALN, ou seja, o preenchimento vertical foi maior que o grupo placebo.

SHARMA *et al.*, no mesmo ano (2012) avaliaram o uso farmacológico do ALN como desacelerador da progressão da periodontite agressiva, na forma de gel como forma coadjuvante à RAR no tratamento de defeitos intraósseos. Para isso, 73 indivíduos sistemicamente saudáveis, com ausência de histórico de tratamento periodontal e de uso de antimicrobianos prévios a 6 meses, e idade compreendida entre 30-50 anos foram selecionados, como inclusão deveriam possuir PS ≥ 5mm, NIC ≥ 4mm e < 6mm, e perda óssea vertical (POV) ≥ 3mm, estes foram divididos em dois grupos, em que um utilizou gel de ALN preconizado por REDDY *et al.* 2005*,* e o outro gel placebo de mesma formulação com ausência do composto ALN, e foram instruídos a não consumirem alimentos duros e pegajosos e a não realizarem higienização dos sítios de estudo.

Após isso, o gel foi colocado em bolsas periodontais e com defeitos ósseos. Foi avaliado aos 2 e 6 meses, 66 dos 73 participantes concluíram o estudo, e como resultados houve melhora no IP nos dois grupos não sendo as diferenças estatisticamente relevantes, o IS apresentou maior redução no grupo ALN aos 2 e 6 meses em comparação ao placebo sendo 0,45 ± 0,42 e 1,25 ± 0,86, respectivamente, assim como diminuição na PS o ALN apresentou e ganho de NIC. Houve redução significativa radiograficamente de médias 1,88 ± 0,58mm devido ao preenchimento ósseo no grupo ALN, em que o ALN atingia seu pico de concentração em 2 horas e permaneceu no local por 4 semanas sendo distribuído de forma controlada.

PRADEEP *et al.,* (2013) avaliaram defeitos ósseos no início do estudo, em 6 meses e em 12 meses de estudo. Para a medição da profundidade do defeito ósseo, foi considerada a distância do teto da furca até a base do defeito nos grupos placebo e ALN. Ambos os grupos mostraram melhora no IP sem diferenças estatísticas, exceto aos 12 meses de tratamento, isto indica que ambos os grupos mantiveram níveis comparáveis de higiene oral até o

acompanhamento de 6 meses, mas não no final do estudo (1 ano). Os parâmetros clínicos, como profundidade de sondagem, preenchimento do defeito ósseo no sentido vertical e horizontal também não mostraram diferença em ambos os grupos no início do estudo, mas o grupo ALN mostrou uma redução significativamente maior de PS e ganho de preenchimento ósseo no defeito no sentido horizontal e vertical (p <0,001) aos 3, 6 e 12 meses em comparação com o grupo placebo. Os locais do grupo ALN apresentaram um preenchimento do defeito ósseo significativamente maior (32,11% ± 6,18%) do que os locais do placebo (2,71% ± 0,61%) aos 6 meses. Da mesma forma, no acompanhamento de 12 meses, foi demonstrado um aumento do preenchimento do defeito ósseo não tão significante, de 32,66% ± 5,86% no grupo ALN em comparação com 1,83% ± 1,51% no grupo placebo.

SHARMA *et al.* (2017) avaliaram o uso de ALN 1% como coadjuvante no tratamento de pacientes fumantes comparando a funcionalidade com um grupo placebo (não fumante) em que apresentaram boa resposta, pois não houve efeito adverso. Porém os dois grupos, apresentaram melhoras no IP e também de localmente, entretanto foram resultados que em análise estatística mostraram-se irrelevantes. O índice gengival não foi alterado nos comparativos de início, dois e seis meses, em contrapartida houve redução considerável na profundidade de sondagem (46% em 6 meses), e ganho no nível de inserção aos dois (de 6,43 mm) e seis meses (2,49 mm) no grupo com ALN, em relação à linha de base, que era de 6,43 mm, além de apresentar preenchimento no defeito ósseo vertical, partindo de 5,18 mm para 3,07 mm em seis meses.

No estudo de DUTRA *et al.* (2017), o grupo de ALN apresentou preenchimento significativo, revelado pela diminuição da altura óssea de, em média, 3,3 mm após 6 meses. Porém, em termos de redução de profundidade de sondagem em ambos os tratamentos (ALN e placebo) no acompanhamento de 6 meses foram semelhantes,com redução, em média, de 2,1 mm para o grupo ALN e 1,8 mm para o grupo placebo. A aplicação de ALN após a raspagem produziu um maior ganho de nível de inserção clínica (NIC) no acompanhamento de 3 meses, sendo essa diferença também mantida aos 6 meses de acompanhamento. Observou também uma diminuição no índice de sangramento, de 1,70 para 0,83, o que indica que ocorreu uma diminuição da

inflamação local, porém ainda faltam informações acerca do mecanismo anti-inflamatório dessa substância.

IPSHITA *et al.,* (2018) ao compararem gel de ALN, gel de Aloe Vera (AV) e placebo relataram que há uma melhora significativa na redução da profundidade de sondagem, ganho do NIC, e uma porcentagem maior de redução da profundidade do defeito foi observada com ALN, com redução de 44,86% comparado à 14,59% de redução do grupo AV e 3,77% do grupo placebo, em 12 meses. Ademais, mesmo que tenha sido observado uma melhora significativa nos parâmetros clínicos dos três grupos avaliados, o que pode ser atribuído à eliminação dos fatores etiológicos locais por meio do desbridamento mecânico, há resultados melhores no grupo ALN pela sua maior ação osteogênica em comparação com o grupo AV.

Já SHEOKAND *et al.* (2019) realizaram avaliações iniciais, três e seis meses, sendo observado uma redução no IP em ambos os grupos avaliados, fumantes com gel de placebo e com ALN, e não fumantes com placebo e não fumantes com gel de ALN com redução de 1,93 para 0,50. Já em relação a um outro parâmetro periodontal, a PS, não foi observado alteração inicialmente, visto que o grupo alendronato obteve resultados de 7,07 mm inicialmente e 5,87 mm após 3 meses e o grupo placebo partiu de 7 mm para 5,47 mm após 3 meses. Entretanto, nas reavaliações posteriores, houve diminuição da mesma no grupo que fez uso do ALN, assim como foi visto ganho de inserção de 8,13 para 3,87 de valores médios, porém as maiores diferenças foram no grupo de indivíduos não fumante com ALN para todos os índices abordados e, também em relação ao preenchimento ósseo.

Por outro lado, SHETTY *et al*., 2022 dentre os parâmetros analisados constatou-se uma diminuição do índice de placa (IP) estatisticamente significante tanto no grupo ALN quanto no placebo, de 1,53 para 0,98, que os autores associaram com uma melhora no padrão de higiene oral durante a realização do estudo. Avaliaram também o NIC através de radiografias periapicais, obtendo-se uma média de ganho de 21,48% após seis meses de administração do ALN, corroborando com os estudos de REDDY *et al.,* 2005 e sendo um resultado significativamente maior que o anterior. Esta diferença

significativa de resultados obtida nos estudos pode estar associada ao uso de imagens obtidas a partir de tomografias computadorizadas do tipo feixe cônico no estudo de DUTRA *et al.*, 2017, visto que a grande maioria dos estudos utilizam radiografias periapicais convencionais para avaliação, como também pela limitação do tempo de estudo de 6 meses de duração.

Apesar dos parâmetros citados anteriormente serem de grande valia para avaliação da eficácia clínica do gel, o padrão ouro na periodontia consiste na avaliação do nível de inserção clínica.

DISCUSSÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças bucais representam números expressivos no que tange a saúde pública tanto a nível mundial, quanto a nacional. Dentre os apontados, as doenças periodontais apresentam uma parcela notável, em que sua forma severa atinge de 30-50% da população adulta acima de 30 anos,[19] e ocupa a sexta colocação de doenças crônicas, atrás de cárie, enxaquecas e doenças de pele. Um fator de agravo para alto índice, se dá pela condição econômica, em que populações de baixa renda possuem pouco acesso a bens de higiene pessoal,[20] assim como acesso a serviços e como consequência desta situação ocorre problemas oclusais devido a perda dentária, causando o edentulismo parcial ou total [21] e que como efeito cascata acaba por gerar problemas funcionais, estéticos e sociais.

Embora a maioria dos artigos selecionados classifiquem a periodontite como sendo do tipo crônica, em que tal nomenclatura foi dada na classificação de doenças periodontais impostas em 1999, cuja qual veio em substituição à da década anterior (1982) em que os termos eram em suma baseados no critério de idade. A periodontite precoce afeta pessoas com idade igual ou menor que 35 anos e periodontite do adulto compreendendo as idades acima de 35 anos. [22]

Porém, em 1999, houve a exclusão dessas formas de nomenclatura, e a inclusão de termos como periodontite agressiva, e periodontite crônica vieram

substituir o termo periodontite do adulto, uma vez que jovens e adultos podem manifestar similares características desta patologia.[23] Em contrapartida esse termo sugere significados como de longa duração, incurável e não responsiva ao tratamento.[24] Hodiernamente, utiliza-se a classificação de 2018, em que categoriza a periodontite em estágios, extensão e grau.[16] Contudo, os estudos presentes neste trabalho ocorreram em sua maioria anterior ou concomitantemente ao período da nova classificação, o que justifica sua utilização.

Dessa maneira, foi observada durante a pesquisa dos artigos uma divergência quanto à maneira de diagnosticar a periodontite, visto que a classificação utilizada tornava difícil a distinção entre a periodontite crônica e agressiva, devido à ausência de parâmetros clínicos específicos como profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, entre outros. Esta distinção entre as formas da doença era baseada no perfil dos pacientes, na qual a periodontite agressiva era de progressão mais rápida, afetando pacientes saudáveis, com uma grande destruição dos tecidos de sustentação, condições contrárias à periodontite crônica.[23]

O único trabalho incluído nesta revisão de literatura que tratou pacientes com periodontite agressiva foi o de SHARMA *et al.* (2012), que classificaram seus pacientes como portadores de periodontite agressiva quando estes fossem saudáveis, exceto pela presença de periodontite; com rápida perda de inserção e destruição óssea (comprovada por radiografias); histórico familiar de periodontite agressiva. Assim, a subjetividade do perfil clínico e de diferenciação entre os diferentes tipos de periodontite corroborou para a substituição desta classificação.[24]

Após a realização do exame clínico periodontal e obtido um diagnóstico preciso, inicia-se o planejamento odontológico e o tratamento periodontal propriamente dito, que consiste na terapia básica através da realização da RAR, que possui o intuito de reduzir o biofilme periodontal disbiótico, utilizada referência no tratamento periodontal, em que consiste na remoção do biofilme dentário, cálculo supragengival e subgengival, cemento e dentina contaminada.[25] São inegáveis os resultados positivos apresentados por esta

forma de tratamento, tais quais: redução da inflamação, e diminuição na PS e NIC, decorrentes da mudança na microbiologia bacteriana local, em que ocorre a diminuição da carga patogênica periodontal.[26]

Além da remoção microbiana patogênica, um estudo de meta-análise baseado no guia preconizado pela associação europeia de 2020, apontou que estudos brasileiros feitos sobre a RAR mostraram que além de melhora nos parâmetros periodontais como: SS, PS, IP, e NIC, também houve melhora nos marcadores inflamatórios locais em pacientes que apresentavam comorbidades ou se encontravam gestantes.[9] Desta maneira, especula-se que o tratamento periodontal pode contribuir com a prevenção e tratamento de doenças inflamatórias sistêmicas que necessitam de medicamentos e internações, evidenciando que o os benefícios do tratamento periodontal superam os efeitos indesejados, além de possuir baixo custo quando comparado as consequências da evolução da doença.[9]

Todavia, uma limitação apontada deste método terapêutico (RAR) é o efeito restringido sobre alguns tipos de patógenos, que podem se localizar em sítios de difícil acesso como bolsas periodontais profundas, lesões em área de furca, ou até mesmo no interior de tecidos de células epiteliais, além da capacidade de colonização de diversos sítios intra orais, como língua, amígdalas e membranas mucosas, o que pode ocasionar na deslocação desses patógenos, desta forma, pode-se fazer uso de antimicrobianos como coadjuvantes ao tratamento.[26]

Baseado em estudos e evidências o uso de coadjuvantes locais e sistêmicos, medicações antimicrobianas, fotomodulação, e géis no tratamento periodontal apresenta melhores resultados clínicos, da mesma forma a ‘’sub intervenção’’ dos casos, acaba por gerar progressão e agravamento do caso.[27] Porém, mais um agravante deste cenário foi o desenvolvimento limitado de produtos voltados para a saúde bucal, visto que o potencial *in vitro* e *in vivo* desses agentes estão cercados pela escassez de ensaios clínicos ou estudos mal elaborados, pois há falta de investimento da indústria neste cenário.[28]

SHETTY *et al.* (2022) e DUTRA *et al.* (2017) realizaram ensaios clínicos randomizados com administração local do gel de alendronato 1% em pacientes

com periodontite crônica. O primeiro considerou pacientes com esta doença aqueles com profundidade de sondagem ≥ 5 mm ou perda de inserção clínica ≥ 4 mm e evidência radiográfica de pelo menos 1 defeito intra ósseo. Em seu estudo administrou o gel de ALN 1% e o comparou com gel de sinvastatina 1,2%, durante 6 meses. Já para DUTRA *et al.* (2017), estes pacientes só eram considerados com periodontite crônica quando houvesse profundidade de sondagem ≥ 5 mm e NIC >3 mm, associados a defeitos ósseos verticais proximais, sem lesões de furca ou contato oclusal prematuro. Em seu estudo, durante 12 meses, comparou os ganhos utilizando o gel de ALN 1% com o gel placebo, em que este possuía a mesma composição do gel de ALN na formulação preconizada por REDDY *et al.* 2005., exceto pela adição do próprio ALN.

IPSHITA *et al.* (2018) e PRADEEP *et al.* (2013) analisaram a ação do gel de alendronato a 1% em lesões de furca classe II. Neste caso, o primeiro, que teve duração de 12 meses, comparou sua ação com a administração do gel de Aloe Vera 1% e placebo, sendo os pacientes randomizados em três grupos: 1) pacientes que realizaram RAR associada ao uso coadjuvante de um gel placebo, de mesma formulação dos outros géis, porém sem a presença do princípio ativo; 2) RAR associada ao uso associado do gel de alendronato à 1% e; 3) RAR associado ao gel de Aloe vera 1% . Em todos os grupos, foi aplicado 0,1mL de gel e houve a orientação de não escovar próximo ou no local de aplicação por uma semana e não utilizar aparelhos móveis. PRADEEP *et al.* (2013), durante 6 meses, verificaram neste mesmo cenário sua ação em relação ao gel de placebo, de mesma formulação porém sem a presença do princípio ativo. O gel foi injetado nas BP com auxílio de seringa e agulha romba, sendo os pacientes orientados a não mastigar alimentos duros ou pegajosos e não escovar no local de aplicação durante uma semana e estes foram reavaliados em três, seis e doze meses.

SHEOKAND *et al.* (2019) verificaram a eficácia do gel de alendronato à 1% em pacientes fumantes e não fumantes com periodontite crônica. Para o estudo foram selecionados 17 pacientes, sendo os géis aplicados em 30 sítios periodontais de cada grupo e destes, metade recebeu o gel de alendronato e a outra metade o placebo, de mesma composição do gel de ALN, porém sem a

presença do princípio ativo. O gel foi aplicado após a RAR, sendo previamente a área seca com gaze estéril e 0,1 mL do gel foi injetado com uma agulha de ponta romba. SHARMA *et al.* (2017) avaliaram 46 pacientes tabagistas com periodontite crônica, sendo considerados com esta disbiose, aqueles que possuíam profundidade de sondagem 5 mm ou nível de inserção clínica (NIC) ≥ 4 a 6 mm e perda óssea vertical (POV) radiográfica ≥3 mm. Todos os pacientes selecionados para o estudo receberam o gel de placebo e o gel de alendronato 1% nos sítios com presença de BP, em que utilizou-se o ALN em 37 sítios e gel de placebo em 38 sítios periodontais após a raspagem e alisamento radicular.

O mesmo grupo de pesquisadores (SHARMA *et al.* (2012)), realizaram um outro estudo com 20 pacientes diagnosticados com periodontite agressiva. Estes foram submetidos à raspagem e alisamento radicular e posteriormente divididos entre dois grupos, sendo que um grupo foi utilizado o gel de placebo e o outro, gel de alendronato 1%, que foi injetado nas BP com defeitos ósseos alveolares usando uma seringa com agulha romba. Para padronização das medidas, foram feitos blocos de mordida individuais para realização das radiografias periapicais para acompanhar a evolução dos casos durante 6 meses.

PRADEEP *et al.* (2012), em seu estudo, do tipo cego, acompanharam pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 2 e que também apresentavam periodontite crônica - incluídos os pacientes com profundidade de sondagem ≥ 5 mm ou nível de inserção clínica ≥ 4 mm e perda óssea vertical ≥ 3 mm nas radiografias periapicais. Após a realização da RAR, os participantes foram aleatoriamente designados para o uso do gel de ALN à 1% e grupo placebo, sendo os géis aplicados, em defeitos ósseos e bolsas na região posterior da mandíbula e maxila.

É considerado padrão ouro para avaliação e acompanhamento periodontal o NIC, que foi avaliado em todos os artigos analisados. Estão presentes outros parâmetros periodontais relevantes, com a profundidade de sondagem, índice de placa e índice de sangramento, apesar de nem todos esses parâmetros serem analisados em todos os estudos.

O uso do gel de ALN local associado à raspagem e alisamento radicular, mostrou-se como uma vantagem, por não necessitar de via cirúrgica. Além disso, a liberação local de medicamentos aparenta ser vantajosa por estar disponível em altas concentrações na área alvo, em menor dosagem, com menores aplicações e com boa aceitação do paciente. Existem limitações com o uso sistêmico de ALN para tratamento periodontal, pois outros estudos mostraram a associação do uso de ALN via venosa, por longos períodos, com a osteonecrose dos maxilares.[13] Corroborando, ainda, para a utilização local, estudos que utilizaram administração tópica de ALN em baixas doses não apresentaram efeitos adversos naqueles pacientes que não possuem hipersensibilidade à este.[18]

Todavia, de acordo com o guia lançado pela Sociedade Brasileira de Periodontia e Implantodontia, (SOBRAPI) que divulga os estudos mais recentes e atualizados para serem utilizados na vida clínica profissional, a recomendação baseada em evidências apontou que embora os BFF indiquem benefícios sobre a terapia periodontal, tratando reabsorções mediadas por inflamação em pacientes comprometidos periodontalmente com redução de 2,1mm de PS em 6 meses e os estudos não associarem a reações adversas, o grave risco do potencial já reconhecido dessa classe de medicamentos (BFF) causadores de osteonecrose dos maxilares supera os benefícios propostos, consolidando assim a sua não utilização, acrescido do fato da formulação do gel de ALN 1% possuir formulação *off-label* em que não houve validação dos órgãos reguladores nem disponibilizou validações de segurança para o paciente.[9]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os dados disponíveis analisados na literatura, pode-se sugerir que o uso do gel de alendronato à 1% como uma alternativa coadjuvante a terapia básica não cirúrgica em pacientes com periodontite apresenta efeitos significativos positivos frente aos parâmetros clínicos periodontais, sendo capaz de induzir a formação óssea.

Nesta revisão de literatura, também é reconhecido o risco de viés nos resultados obtidos, visto que a maior parte dos resultados obtidos é de um mesmo grupo/centro de pesquisa; além de serem analisadas diferentes amostras populacionais, com diferentes condições sistêmicas e hábitos, não permitindo uma comparação entre estes grupos.

É importante frisar que o uso do gel de alendronato à 1% ainda é *off-label,* ou seja, ainda não é reconhecida sua utilização pela agência reguladora nacional, carecendo de maior interesse da indústria para o reconhecimento da sua indicação nesta forma. Constata-se, desta forma, a necessidade de novos estudos sobre os possíveis efeitos a longo prazo desse medicamento para verificação de efeitos colaterais, concentração residual e outros parâmetros, visto que nos estudos incluídos, obteve-se acompanhamento de no máximo 12 meses para que seja melhor analisada a inclusão/exclusão desta forma de aplicação no protocolo para tratamento da periodontite.

REFERÊNCIAS

1. Page RC, Beck JD. Risk assessment for periodontal diseases. International Dental Journal. 1997 Apr;47(2):61–87.

2. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2017 Jun 22;3(1).

3. Lamont RJ, Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. Trends in Molecular Medicine. 2015 Mar;21(3):172–83.

4. Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Som S, Thompson M, Torresyap G, Socransky SS. The effect of repeated professional supragingival plaque removal on the composition of the supra- and subgingival microbiota. Journal of Clinical Periodontology. 2000 Sep;27(9):637–47.

5. Slots J. Low-cost periodontal therapy. Periodontology 2000. 2012 Aug 22;60(1):110–37.

6. Addy M. Oral hygiene products: potential for harm to oral and systemic health? Periodontology 2000. 2008 Oct;48(1):54–65.

7. Meira, A. L. T., Todescan, S. M. C., Azoubel, E., Bittencourt, S., & Azoubel, M. C. F. (2007). Use of local antimicrobials in periodontics: A critical approach. Periodontia, 17 (1): 92-98, 2007.

8. For Patients. Available from: <https://www.periochip.com/for_patients/>. Acess on: 27 feb. 2024.

9. Brazilian Journal Of Periodontology. Maringá: Dental Press International, 2021, v. 33, n. 3, set. 2023. Trimestral.

10. Martin TJ. Experimental and Clinical Pharmacology: Bisphosphonates - mechanisms of action. Australian Prescriber. 2000 Dec 1;23(6):130–2.

11.Sharma A, Raman A, Avani Raju Pradeep. Role of 1% alendronate gel as adjunct to mechanical therapy in the treatment of chronic periodontitis among smokers. Journal of Applied Oral Science. 2017 Jun 1;25(3):243–9.

12. Cristina, Gerhardt M, Batista J. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura. Revista da Faculdade de Odontologia - UPF. 2011 Dec 1;16(3):347–52.

13. Shetty B, Karegowda P, Khan SF, Yadalam U, Nambiar M. Comparison of simvastatin 1.2% gel and alendronate 1% gel in chronic periodontitis as local drug delivery: A randomized clinical trial. Journal of Indian Society of Periodontology [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Jun 13];26(6):591. Available

from:https://journals.lww.com/jisp/Fulltext/2022/26060/Comparison_of_simvastatin_1_2__gel_and_alendronate.14.aspx

14. G. Madhusudhan Reddy, Kumar T, Veena. Formulation and Evaluation of Alendronate Sodium Gel for the Treatment of Bone Resorptive Lesions in Periodontitis. 2005 Jan 1;12(4):217–22.

15. Sharma A, Pradeep AR. Clinical Efficacy of 1% Alendronate Gel in Adjunct to Mechanotherapy in the Treatment of Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. Journal of Periodontology. 2012 Jan;83(1):19–26.

16. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. Journal of Clinical Periodontology [Internet]. 2018 Jun;45(s20):S1–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpe.12935

17. Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. Annals of Periodontology. 1999 Dec;4(1):1–6.

18. Bernardo Carvalho Dutra, Soares M, Peterson, Flávio Ricardo Manzi, Sheila Cavalca Cortelli, Cota M, et al. Effect of 1% sodium alendronate in the non-surgical treatment of periodontal intraosseous defects: a 6-month clinical trial. Journal of Applied Oral Science. 2017 Jun 1;25(3):310–7.

19. Bassani, Diego; Lunardelli, Aberlado Nunes. Condições periodontais. In: Antunes, Jose Leopoldo Ferreira; Peres, Marco Aurélio de Anselmo. Epidemiologia da saúde bucal. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 68-82.

20. Frias AC, Antunes JLF, Fratucci MVB, Zilbovicius C, Junqueira SR, Souza SF de, et al. Estudo de base populacional sobre as condições periodontais e determinantes socioeconômicos em adultos residentes no município de Guarulhos (SP), Brasil, 2006. Revista Brasileira de Epidemiologia [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2022 Jun 23];14:495–507. Available from: https://www.scielo.br/j/rbepid/a/FKKYYLNnpWP5LQXK5tjpyjQ/?lang=pt

21. Rodrigues TCA. Epidemiologia Da Má-Oclusão No Brasil: Revisão Dos Aspectos Etiológico E Histórico. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. 2021 Jun 11;29–52.

22. Ainamo J. Development of the World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). Int Dent J. v.32, p.281-91. 1982.

23. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. v.4, n.1, p.1-6.1999.

24. Goiris, Fábio Aníbal; Witek, Jéssica Elaine e Striechen, Tatiane Michelle. Análise crítica da classificação das doenças periodontais após dez anos: essencialismo e nominalismo na nova taxonomia. Odontol. Clín.-Cient. (Online) [online]. 2010, vol.9, n.4, pp. 307-309. ISSN 1677-388

25. Carranza, F. A.; Newman, M. G.;Takei, H. H. Periodontia Clínica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004; 899p.

26. Braz AJS, Fagundes D dos S, Espíndola LCP. O uso da própolis como coadjuvante ao tratamento periodontal. Research, Society and Development. 2021 Dec 24;10(17):e182101724341.

27. Ayub LG, Novaes Júnior AB, Grisi MF de M, Souza SLS de, Palioto DB, Taba Júnior M. Auxiliary chemical therapies in the treatment of aggressive periodontitis: current aspects. RGO - Revista Gaúcha de Odontologia. 2015 Jun;63(2):195–202.

28. Freires, Irlan Almeida; Rosalen, Pedro Luíz. How Natural Product Research has Contributed to Oral Care Product Development? A Critical View. Pharmaceutical Research, v.33, n.6, p. 1311-1317, 2016.

29. Vidushi Sheokand, Vandana Srikrishna Chadha, Pooja Palwankar. 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. 2019 Apr 1;9(2):198–203.

30. Ipshita S, Kurian IG, Dileep P, Kumar S, Singh P, Pradeep AR. 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 and Clinical Dentistry. 2018 May 2;9(3):e12334.

31. Pradeep AR, Sharma A, Rao NS, Bajaj P, Naik SB, Kumari M. 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. 2012 Oct 1;83(10):1322–8.

32. Pradeep AR, Kanoriya D, Singhal S, Garg V, Manohar B, Chatterjee A. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1% alendronate versus 1.2% atorvastatin gel in treatment of chronic periodontitis: a randomized

placebo-controlled clinical trial. Journal of Investigative and Clinical Dentistry. 2016 Apr 19;8(3):e12215.

33. A.R. Pradeep, Kumari M, Rao NS, Naik SB. 1% Alendronate Gel as Local Drug Delivery in the Treatment of Class II Furcation Defects: A Randomized Controlled Clinical Trial. Journal of Periodontology. 2013 Mar 1;84(3):307–15.