

O USO DOS BIFOSFONATOS COMO COADJUVANTES NA TERAPIA PERIODONTAL – REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF BISPHOSPHONATES AS ADJUVANT IN PERIODONTAL THERAPY – LITERATURE REVIEW

TAVARES^a, Samia Jéssica da Silva; MENEZES^a, Amora Dias de; GUIMARÃES^{a*}, Mariana Vasconcelos;
Centro Universitário Leão Sampaio – UNILEÃO^a

Recebido em: 16/05/2016; Aceito: 02/03/2017; Publicado: 24/07/2017

Resumo

A periodontite é uma doença imunoinflamatória caracterizada principalmente pela perda de osso alveolar (POA) como consequência da ação de mediadores inflamatórios que atuam sobre o processo de osteoclastogênese, interferindo, assim, na remodelação óssea. Embora muito se conheça sobre sua patogênese e formas de tratamentos, novas alternativas vêm sendo buscadas visando diminuir ou paralisar as sequelas da doença periodontal. Neste contexto, destacam-se os bifosfonatos (BFs), fármacos que possuem alta afinidade pela hidroxiapatita, desempenhando um papel relevante na terapia de distúrbios ósseos metabólicos, como a osteoporose pós-menopáusia, por exemplo, devido ao seu poder de inibição da reabsorção e indução da mineralização óssea. O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura científica sobre o potencial adjuvante dos BFs na terapia periodontal, especialmente quanto ao efeito antirreabsorptivo deste grupo de fármaco. Para este fim, foram consultados, bancos de dados do Scielo e Pubmed, coletando artigos de pesquisa científica e de revisão de literatura publicados nos últimos 16 anos. Durante a pesquisa, foram revisados sete estudos pré-clínicos in vivo e sete ensaios clínicos. Destes, 11 concluíram que os BFs foram capazes de reduzir a POA ou mesmo preveni-la; dois mostraram somente um efeito anti-inflamatório, através da redução dos mediadores inflamatórios, como as metaloproteinases de matriz e prostaglandinas; e apenas um não mostrou algum efeito aditivo na terapia periodontal. Logo, considerando que na periodontite ocorre a ativação maciça de osteoclastos e a concomitante reabsorção óssea, aliado ao conhecimento de que os BFs têm se destacado por seu efeito especialmente antirreabsorptivo, entende-se que esses fármacos podem assumir um papel significativo na redução da POA observada na periodontite.

Palavras-chave: Bifosfonatos. Tecido ósseo. Periodontite.

Abstract

Periodontitis is an immunoinflammatory disease mainly characterized by alveolar bone loss (ABL) because of the action of inflammatory mediators that act on the osteoclastogenesis process, thus interfering in bone remodeling. Although much is known about its pathogenesis and treatments, new alternatives are being sought in order to reduce or halt the consequences of periodontal disease. Thus, the bisphosphonates are drugs that have a high affinity for hydroxyapatite, playing a role of great importance in the therapy of metabolic bone disorders such as postmenopausal osteoporosis, for example, due to its power of inhibition of bone resorption and bone mineralization induction. Purpose of the present study was reviewed articles of scientific literature on the effects of bisphosphonates on periodontal therapy. For this purpose, have been consulted, Scielo and Pubmed databases, collecting scientific research papers and literature review published in the last 16 years. During the search, we reviewed seven pre-clinical in vivo studies and seven clinical trials. Of these, 11 have concluded that the bisphosphonates were able to reduce the ABL or even prevent it, two showed only an anti-inflammatory effect, through the reduction of inflammatory mediators, such as matrix metalloproteinases and prostaglandins, and only one did not show any effect on periodontal therapy. Soon, whereas in periodontitis occurs activation of osteoclasts and the concomitant bone resorption, coupled with the knowledge that the bisphosphonates have stood out for its effect especially antiresorptive, it is understood that these drugs can take a significant role in reducing ABL observed in periodontitis.

Keyword: Bisphosphonates. Bone tissue. Periodontitis.

*** Autor Correspondente:**

Mariana Vasconcelos Guimarães – Centro Universitário Leão Sampaio - UNILEÃO. E-mail: marianaguimaraes@leaosampaio.edu.br

INTRODUÇÃO

As doenças periodontais constituem de um grupo de distúrbios inflamatórios e infecciosos dos tecidos gengivais e de suporte dentário. A patogênese de tais doenças se relaciona a atributos de virulência de micro-organismos, (MADIANOS et al., 2005; TABA et al., 2005), porém sabe-se que a interação micro-organismo/hospedeiro desencadeia uma resposta protetora caracterizada por eventos inflamatórios que paradoxalmente podem danificar células e estruturas teciduais que circundam o dente (TAUBMAN et al., 2005; COCHRAN, 2008; DEO; BHONGADE, 2010), sendo a exacerbação desta resposta essencial para progressão da gengivite à periodontite.

A periodontite, especificamente, 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).

A inflamação periodontal ocorre quando moléculas bacterianas estimulam a resposta inflamatória do hospedeiro caracterizada pela liberação de mediadores da inflamação (MADIANOS et al., 2005). O lipopolissacarídeo (LPS), por exemplo, é um componente presente na membrana de bactérias gram-negativas e tem a capacidade de estimular células inflamatórias a produzirem interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-17, IL-8,

fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (DELIMA et al., 2001; GRAVES; COCHRAN, 2003; MYNENI et al., 2013), prostaglandinas (PGs), como a prostaglandina E₂ (PGE₂) (BEZERRA et al., 2000; LIMA et al., 2008), além de ativar o sistema complemento (MADIANOS et al., 2005). Adicionalmente ao recrutamento de células inflamatórias para o tecido conjuntivo, pode-se observar evidentemente a ativação maciça de osteoclastos (LIMA et al., 2008; BARTOLD et al., 2010), culminando na principal seqüela da periodontite: a perda de osso alveolar (POA).

Embora existam terapias para periodontite, tais como uma variedade de procedimentos cirúrgicos regenerativos com base na utilização de materiais de enxertos, bem como de fatores de crescimento (CHEN; JIN, 2010), o desenvolvimento de estudos pré-clínicos e de ensaios clínicos tem demonstrado bons resultados na utilização de ferramentas farmacológicas que minimizem POA na periodontite.

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

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 no tratamento da doença periodontal.

REFERENCIAL TEÓRICO

Perda óssea de origem inflamatória na periodontite

O processo de modificação de um periodonto saudável tem como característica inicial o aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular a partir da ação de mediadores da inflamação primários sobre as células endoteliais, especialmente a histamina liberada potencialmente por mastócitos residentes no tecido conjuntivo (KINANE, 2001; MADIANOS et al., 2005; TENG, 2003). Ocorre, também, a expressão de moléculas de

adesão endotelial como: intercelular-1 (ICAM-1) e vascular-1 (VCAM-1), P-selectinas e E-selectinas, que são proteínas de superfície responsáveis pelo rolamento e adesão leucocitária, um processo conhecido como diapedese que irá resultar no aumento de células do sistema imunológico no sítio de infecção periodontal, bem como induzir a migração de monócitos do leito dos vasos sanguíneos para o tecido afetado, fazendo com que os mesmos se desenvolvam e se tornem macrófagos (ZHANG et al., 2001).

Após esse processo, os mediadores da inflamação são liberados em maior quantidade e variedade, estando presente de forma ainda mais

intensa os mediadores TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-6 e PGE₂ (MYNENI et al., 2013; NOGUCHI; ISHIKAWA, 2007; YUCEL-LINDBERG; BAGE, 2013), já citados anteriormente. Tais mediadores pró-inflamatórios atuam diretamente sobre o processo de reabsorção óssea prolongando a vida útil dos osteoclastos e estimulando sua síntese, inclusive agindo em seus precursores estromais (LACATIVA; FARIAS, 2010; PACIFICI, 2010).

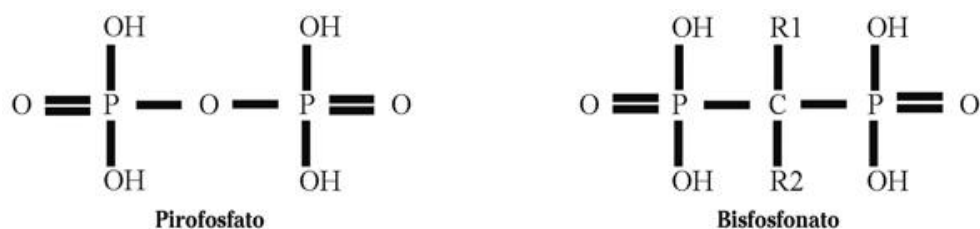
Diversos estudos indicam a perda óssea como uma característica marcante de condições imunoinflamatórias (PACIFICI, 2010). De fato, algumas biomoléculas osteoclastogênicas são muito importantes na reabsorção óssea observada na periodontite, tais como o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) e seu receptor (RANK). Assim, o RANKL é um mediador chave envolvido no processo da formação de osteoclastos presente em muitas células, incluindo osteoblastos, fibroblastos e células T. Durante o processo inflamatório, a expressão de RANKL é também regulada pela presença de citocinas inflamatórias, como o TNF- α e IL-1 β . O mecanismo da perda óssea envolvendo estas duas biomoléculas osteoclastogênicas começa com a ligação de RANKL ao seu receptor, promovendo a diferenciação e a ativação de osteoclastos. Diferentemente, a osteoprotegerina (OPG) é uma molécula solúvel que bloqueia a ligação do RANKL ao RANK, impedindo assim a osteoclastogênese (BARTOLD et al., 2010; PACIFICI, 2010). Portanto, apesar da reabsorção e deposição teciduais que ocorrem durante a remodelação óssea serem regulados por este mecanismo, um aumento na concentração de citocinas pró-inflamatórias nos tecidos periodontais saudáveis podem afetar diretamente tal metabolismo, culminando em perda óssea por aumentar a proporção RANKL/OPG (DARVEAU, 2010). Assim, estudos demonstram que os níveis de RANKL estão aumentados em pacientes com doença periodontal (CROTTI et al., 2003; KAWAI et al., 2006; WARA-ASWAPATI et al., 2007), enquanto os níveis de OPG encontram-se reduzidos nesses pacientes (CROTTI et al., 2003).

Os Bifosfonatos

Os BFs são medicamentos similares ao pirofosfato com efeito inibitório sobre os osteoclastos. 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).

Segundo uma revisão realizada por Fernandes et al. (2005), os ligantes do carbono central desempenham um papel de grande importância relacionado ao mecanismo de ação e potência de cada fármaco, conferindo-lhes características exclusivas. Desse modo, o grupo R1 é responsável pela afinidade dos BFs aos cristais ósseos presentes na matriz óssea. Já o grupo R2 está relacionado com os efeitos celulares como a potência e atividade farmacológica sobre o tecido em questão (Figura 01).

FIGURA 1. Estrutura química dos Pirofosfatos e Bifosfonatos

Fonte: Fernandes et al., (2005).

Os BFs possuem um peso molecular relativamente grande e são carregados negativamente, o que possibilita uma fácil ligação com o cálcio do organismo. Parte deste fármaco se deposita no tecido ósseo, permanecendo indefinidamente por meses e anos até que haja a interrupção do tratamento e consequentemente o reestabelecimento do processo de “*turnover ósseo*”, onde sua excreção é realizada pelos rins (CHENG et al., 2005; LICATA, 2005).

Classificações dos bifosfonatos

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).

Mecanismos de ação dos bifosfonatos

O mecanismo de ação dos BFs está relacionado à capacidade destes fármacos se ligarem a hidroxiapatita do tecido ósseo, inibindo especificamente a atividade osteoclástica e consequentemente interferindo no processo de reabsorção óssea (EZRA; GOLOMB, 2000). Acreditava-se que os BFs atuavam somente por um processo físico-químico, onde a adesão dessa substância na matriz óssea seria capaz de interferir

na remodelação óssea. Porém, atualmente, sabe-se que além desse mecanismo, a ação celular existe e desempenha um papel fundamental neste segmento (FLEISCH, 2002).

Segundo Fleisch (2000), a ação dos BFs se dá através de três níveis que são correlacionados entre si. O primeiro é o nível tecidual, onde a característica principal é a diminuição do “*turnover ósseo*”, isso acontece basicamente devido a uma queda na quantidade e na atividade dos osteoclastos. O segundo é o nível celular, nesse momento existe uma inibição no processo de recrutamento, de adesão e de atividade dos osteoclastos, cuja principal implicação é que ocorra a apoptose destas células. E por fim, o terceiro nível é o molecular que atualmente não é completamente entendido, todavia, acredita-se que os BFs podem interferir no processo de transdução celular, mecanismo este de comunicação entre as células, através da emissão de mensageiros secundários, seja através da reação com um receptor de superfície ou com uma enzima intracelular. Dessa forma, na periodontite, os BFs atuam amplificando esse processo e ainda poderia inibir a ação das enzimas lisossomais, a síntese de PGs e das MMPs. Entretanto, não encontramos na literatura, estudos *in vivo* que mostrem uma correlação significativa entre esse aspecto e os diferentes grupos de BFs sobre a inibição do processo de reabsorção óssea através deste nível.

Segundo uma revisão realizada por Brozski et al. (2012), os compostos nitrogenados agem de modo a induzir os osteoblastos a produzir o fator de inibição de osteoclastos, bem como alterar o seu processo de diferenciação celular. Enquanto isso, os não-nitrogenados levam a apoptose dos osteoclastos; isso ocorre devido a liberação dos metabólitos dos BFs que ao interagir com essas células geram uma ação citotóxica. Consequentemente esses dois mecanismos resultam na diminuição da perda óssea, todavia, o “*turnover ósseo*” fica comprometido, acarretando em um osso mais mineralizado devido ao balanço positivo de

cálcio, porém o mesmo pode ser mais fraco uma vez que a remodelação óssea está prejudicada e, quando associado à diminuição da proliferação endotelial, cria uma situação de hipóxia e hipovascularização. Salientando que a alta afinidade dos BFs pelo osso resulta no seu acúmulo no tecido que só poderá ser retirado pela ação osteoclástica, contudo os osteoclastos estão em hipofunção e a remodelação não ocorrerá de forma efetiva, contribuindo de forma somatória na diminuição do “*turnover ósseo*”.

Efeitos adversos do uso dos bifosfonatos

Os efeitos adversos dessa classe de medicamentos dependem da via de administração, quantidade e tempo de utilização do medicamento. Desse modo, os BFs utilizados por via oral estão relacionados, em curto prazo, a problemas no sistema gastrointestinal, como vômito, diarreia e constipação intestinal, por exemplo. Já para aqueles utilizados por via intravenosa, existem relatos afirmando que estes podem acarretar na elevação da temperatura corporal. É importante salientar que as úlceras bucais e osteonecrose maxilar (ONM) são descritos, sendo esse último considerado um efeito adverso tardio de grande impacto clínico após a utilização prolongada dos BFs (RUGGIERO et al., 2004; FERNANDES et al., 2005).

Sobre este último efeito adverso, Gegler et al. (2006) relata que os BFs são capazes de inibir as células endoteliais, diminuindo sua proliferação. Consequentemente, ocorrerá uma menor taxa de síntese de vasos sanguíneos. Esse fato, associado à alteração do “*turnover ósseo*” e às condições em que os maxilares são expostos, como risco constante de trauma em uma mucosa delgada e uma região com grande quantidade de microrganismos, como é o caso da cavidade bucal, é explicação para o surgimento da ONM.

Apesar de seus efeitos adversos, sobretudo a longo prazo, estes fármacos ainda são bastantes considerados cientificamente pelo potencial antirreabsortivo que apresentam. É, portanto, de se esperar que tais fármacos sejam alvos de estudos na Odontologia, especialmente nas áreas de Periodontia e de Implantodontia, tendo em vista a relação de doenças do periodonto às alterações no padrão de remodelação óssea do tecido ósseo alveolar.

METODOLOGIA

Para esta revisão, foram consultados os bancos de dados Scielo e Pubmed, utilizando-se as seguintes palavras-chaves: “Bifosfonatos” e/ou “Tecido Ósseo” e/ou “Periodontite” nos idiomas inglês/português. Foram incluídos artigos científicos publicados de 2000 a 2016, especialmente de pesquisa científica pré-clínica *in vivo* e ensaios clínicos, além de artigos de revisão bibliográfica e sistemática da literatura. Estes estudos foram selecionados por relacionar as referidas palavras-chaves de maneira direta ou indireta. Nesta busca, foram identificados 14 estudos de pesquisa científica, sendo 07 estudos pré-clínicos *in vivo* e 07 ensaios clínicos, e ainda 40 artigos científicos de revisões da literatura potencialmente relevantes foram incluídos. Deste estudo, foram excluídos artigos que abordaram a utilização dos BFs na peri-implantite, o possível efeito de osteonecrose advindo da utilização destes fármacos no tratamento da periodontite ou a comparação do efeito antirreabsortivo dos BFs a outras substâncias que atuem no tecido ósseo de modo similar aos BFs.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

Uma variedade de pesquisas científicas (*in vivo* e ensaios clínicos) vem sendo realizadas com o objetivo de verificar a ação dos BFs sobre a periodontite, onde se espera que os mesmos possam atuar de modo a reduzir ou até mesmo a prevenir a POA observada na doença periodontal. De maneira surpreendente, alguns estudos demonstram que os BFs são capazes de não somente interferir no metabolismo ósseo, culminando na redução da reabsorção óssea, mas também possuem efeito anti-inflamatório (BADRAN et al., 2009).

Estudos pré-clínicos (in vivo)

Modelos experimentais em animais com periodontite induzida por ligadura ou endotoxinas bacterianas, onde os BFs foram administrados sistemicamente, demonstraram, em sua maioria, um efeito positivo quanto à diminuição e, até mesmo, prevenção da POA. Alguns estudos mostraram, ainda, que os BFs também foram capazes de gerar uma resposta anti-inflamatória, contribuindo de forma somatória para a redução da reabsorção óssea uma vez que estes processos estão intrinsecamente

interligados (ALENCAR et al., 2002; FURLANETO et al., 2014; GOES et al., 2014).

Um estudo realizado por Alencar et al. (2002), utilizando o Clodronato (CLD), um BF de primeira geração, nas doses de 1; 5 e 25 mg/kg, avaliou o efeito profilático e terapêutico deste BF no modelo da periodontite experimental induzida por ligadura, onde tal fármaco foi administrado por via subcutânea diariamente, durante 11 dias. Como resultado, observou-se redução da POA em todos os grupos do estudo e concomitante preservação do osso alveolar e do tecido cementário. Verificou-se, ainda, que o CLD possui efeito anti-inflamatório, atuando de modo a reduzir o infiltrado inflamatório, além da quantidade de células clásticas, acarretando na prevenção de POA.

Um resultado semelhante foi observado por Furlaneto et al. (2014), quando os autores verificaram a ação local do Tiludronato (TLD), um BF também de primeira geração, nas doses de 0,1; 0,3 e 1,0 mg/kg, em um modelo de periodontite experimental induzida por ligadura, administrado localmente em dias experimentais ímpares (1, 3, 5, 7 e 9), durante 11 dias. Observou-se que o TLD, na dose de 1,0 mg/kg, foi capaz de reduzir a POA através da diminuição da quantidade de osteoclastos no sítio de infecção. Todavia, em doses menores de 0,1 e 0,3 mg/kg, esse efeito não foi estatisticamente relevante. Entretanto, todas as doses deste fármaco se mostraram capazes de reduzir a resposta inflamatória.

Esses achados são contrários ao que foi encontrado por Ozdemir et al. (2012) e Buduneli et al. (2004), possivelmente porque estes estudos utilizaram BFs em associação a um antibiótico, além de utilizarem outros tipos de classe de BFs ou em dosagens diferentes. A saber, Ozdemir et al. (2012) verificaram a ação de CLD e Doxiciclina (DOX) nas dosagens de 25 mg/kg de CLD aplicado por via intramuscular e 6 mg/kg de DOX administrado por via oral diariamente, durante sete dias em ratos debilitados sistemicamente, apresentando diabetes, submetidos à periodontite induzida por ligadura. A DOX é um antibiótico tetracíclico que em doses reduzidas, possui capacidade de inibir a atividade de colagenases e MMPs e, por isso, foi utilizado junto ao CLD. Foi observado que a associação dos fármacos não mostrou resultados estatisticamente relevantes quanto à diminuição da POA entre os diferentes grupos do estudo, todavia, observou-se redução ainda mais considerável nos níveis de inflamação decorrentes da inibição da ação da

MMP-9 no grupo de DOX, embora, no grupo de associação (DOX+CLD) não foi observado efeito aditivo.

Já Buduneli et al. (2004) avaliaram a combinação do Aledronato (ALD), um BF de segunda geração, e da DOX, nas dosagens de 0,5 mg/kg de ALD aplicado por via endovenosa e 5 mg/kg de DOX administrado por via oral diariamente durante sete dias em ratos com periodontite induzida por endotoxina bacteriana. Observou-se redução significativa de PGE₂, MMPs, LTB₄ nos grupos combinados (DOX + ALD). Tal redução foi mais expressiva nos animais que faziam somente uso de ALD, o qual também se mostrou capaz de reduzir os metabólitos do ácido araquidônico nos mostrando uma possível relação do BF no controle da produção de PGE₂ e na inibição das MMPs. No entanto, a redução da POA não foi estatisticamente significativa.

Contrariamente ao que foi mostrado nestes estudos, mais atualmente, Goes et al. (2014), analisaram o efeito da combinação de ALD e Atorvastatina (ATV) avaliando o efeito profilático e terapêutico desta combinação. Para isso, administraram 0,01 ou 0,25 mg/kg de ALD e 0,3 ou 27 mg/kg de ATV administrados por via oral, combinados entre si, profilaticamente ou diariamente por 11 dias experimentais em ratos com periodontite induzida por ligadura. A ATV é uma estatina utilizada no tratamento da hipercolesterolemia e demonstra apresentar efeitos anti-inflamatório e antioxidante, e ainda parece ser capaz de atuar na formação de tecido ósseo. Neste estudo, observou-se que todas as doses administradas profilaticamente foram capazes de reduzir a POA, enquanto que, no esquema terapêutico, apenas a combinação das doses reduzidas de ALD + ATV (0,01 mg/kg + 0,3 mg/kg, respectivamente) foi capaz de prevenir a POA, o grau de infiltrado inflamatório e o aumento da MMPs.

Uma pesquisa semelhante realizada por Price et al. (2013), demonstrou uma preservação da espessura de osso alveolar quando a Sinvastatina (SIN) foi associada ao ALD, nas doses de 0,5 mg/kg de SIN e 3,75 mg/kg de ALD, administrados localmente e semanalmente durante três semanas em um modelo de periodontite induzida por endotoxina bacteriana. Esses achados estão de acordo com o estudo realizado por Killeen et al. (2012), onde foi verificada a ação do ALD associado à SIN em defeitos ósseos periodontais em ratos, em que foi

constatado que o ALD, administrado sistemicamente, possui grande capacidade para aumentar o crescimento de tecido ósseo a curto prazo. É importante salientar que a sinvastatina é uma estatina com caráter anabólico de tecido ósseo. Todavia, logo após a sua administração, ocorre uma grande reabsorção óssea, sendo por esse motivo que a associação com BFs é bem vista, uma vez que esses fármacos possuem uma alta capacidade antirreabsortiva.

Já Moreira et al. (2014), avaliaram o efeito do ALD na dose de 2,5 mg/kg administrados localmente e diariamente durante 21 dias em um modelo de periodontite induzida por ligadura. Observou-se que o ALD foi capaz de interferir na reabsorção óssea, reduzindo-a, provavelmente por aumentar os níveis de OPG e de inativar a ação de osteoclastos, mesmo após seu recrutamento através da expressão de RANKL.

Estudos Clínicos

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 as diferenças 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.

Já 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.

Assim, considerando que a resposta do hospedeiro frente ao desafio microbiano na periodontite crônica inclui a ativação maciça de osteoclastos e a concomitante reabsorção óssea, aliado ao conhecimento de que os BFs têm se destacado por seu efeito antirreabsortivo ao inibir a atividade destas células, verifica-se o potencial dos BFs como fármacos coadjuvantes na terapia periodontal, visto que esta classe medicamentosa apresenta implicações sobre o metabolismo ósseo de interesse na aplicação odontológica, podendo assumir um papel importante na redução da POA inflamatória da periodontite.

CONCLUSÃO

Embora a literatura científica demonstre vários resultados positivos quando da utilização dos BFs visando a terapia antirreabsortiva seja em estudos pré-clínicos ou clínicos, mais estudos

científicos devem ser realizados para o conhecimento da real posologia efetiva quanto ao potencial dos BFs e dos efeitos adversos associados ao seu uso, especificamente no tratamento periodontal.

REFERÊNCIAS

- ALENCAR, V.B.M.; BEZERRA, M.M.; LIMA, V.; ABREU, A.L.C.; BRITO, G.A.C.; ROCHA, F.A.C.; RIBEIRO, R.A. Disodium chlodronate prevents bone resorption in experimental periodontitis in rats. **J Periodontol**, v. 73, n. 3, p. 252-256, 2002.
- AL-HARTHI, L.S.; CULLINAN, M.P.; LEICHTER, J.W.; THOMSON, W.M. Periodontitis among adult populations in the Arab World. **International Dental Journal**, v. 63, n. 1, p. 7-11, 2013.
- BADRAN, Z.; KRAEHENMANN, M.A.; GUICHEUX, J.; SOUEIDAN, A. Bisphosphonates in periodontal treatment: a review. **Oral Health Prev Dent**, v.7, n.1, p. 3-12, 2009.
- BARTOLD, P.M.; CANTLEY, M.D.; HAYNES, D.R. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. **Periodontology** 2000, v. 53, p. 55-69, 2010.
- BEZERRA, M.M.; DE LIMA, V.; ALENCAR, V.B.; VIEIRA, I.B.; BRITO, G.A.; RIBEIRO, R.A.; ROCHA, F.A. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. **J Periodontol**, v. 71, n. 6, p. 1009-1014, 2000.
- BROZOSKI, M.A.; TRAINAN, A.A.; DEBONIS, M.C.Z. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, n. 2, p. 260-270, 2012.
- BUDUNELI, E.; VARDAR, S.; BUDUNELI, N.; BERDELI, A.H.; GLU, O.T.; KESEN, A.B.; ATILLA, G. Effects of Combined Systemic Administration of Low-Dose Doxycycline and Alendronate on Endotoxin-Induced Periodontitis in Rats. **J Periodontol**, v. 75, n. 11, p. 1516 – 1523, 2004.
- CHEN, F.M.; JIN, Y. Periodontal tissue engineering and regeneration: current approaches and expanding

- opportunities. **Tissue Eng Part B Rev**, v. 16, n. 2, p. 19-55, 2010.
- CHENG, A.; MAVROKOKKI, A.; CARTER, G.; STEIN, B.; FAZZALARI, N.L.; WILSON, D.F.; GOSS, A.N. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. **Australian Dental Journal Medications Supplement**, v. 50, n. 4, p. 4-13, 2005.
- COCHRAN, D.L. Inflammation and bone loss in periodontal disease. **J Periodontol**, v. 79, n. 8, p. 1569-1576, 2008.
- 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. Advancing treatment for metastatic bone cancer: consensus recommendations from the Second Cambridge Conference. **Clin Cancer Res**, v. 14, n. 20, p. 6387-6395, 2008.
- CROTTI, T.; SMITH, M.D.; HIRSCH, R.; SOUKOULIS, S.; WEEDON, H.; CAPONE, M.; AHERN, M.J.; HAYNES, D. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. **Journal of Periodontal Research**, v. 38, n. 4, p. 380-387, 2003.
- DARVEAU, R.P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. **Macmillan Publisher**, v. 8, p. 481-490, 2010.
- DELIMA, A.J.; OATES, T.; ASSUMA, R.; SCHWARTZ, Z.; COCHRAN, D.; AMAR, S.; GRAVES, D.T. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 28, p. 233-240, 2001.
- DEO, V.; BHONGADE, M.L. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. **Dent Today**, v. 29, n. 9, p. 60-62, 2010.
- EZRA, A.; GOLOMB, G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 42, n.3, p. 175-195, 2000.
- FERNANDES, C.; LEITE, R.S.; LANÇAS, F.M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. **Quim Nova**, v. 28, n. 2, p. 274-280, 2005.
- FLEISCH, H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient. 4^a ed. **Academic Press**, San Diego, California, 2000.
- FLEISCH, H. Development of bisphosphonates. **Breast Cancer Res**, v. 4, n. 1, p. 30-34, 2002.
- FRODGE, B.D.; EBERSOLE, J.L.; KRYSCIO, R.J.; THOMAS, M.V.; MILLER, C.S. Bone remodeling biomarkers of periodontal disease in saliva. **J Periodontol**, v. 79, n. 10, p. 1913-1919, 2008.
- FURLANETO, F.A.C.; NUNES, N.L.T.; FILHO, I.L.O.; FROTA, N.P.R.; YAMAMOTO, K.O.; LISBOA, M.R.P.; ERVOLINO, E.; TABA JR, M.; REGO, R.O.; MESSORA, M.R. Effects of Locally Administered Tiludronic Acid on Experimental Periodontitis in Rats. **J Periodontol**, v. 85, n. 9, p. 1291- 1301, 2014.
- GEGLER, A.; CHERUBINI, K.; FIGUEIREDO, M.A.Z.; YURGEL, L.S.; AZAMBUJA, A.A. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 1, p. 25-31, 2006.
- GOES, P.; MELO, I.M.; SILVA, L.M.C.M.; BENEVIDES, N.M.B.; ALENCAR, N.M.N.; RIBEIRO, R.A.; LIMA, V. Low-dose combination of alendronate and atorvastatin reduces ligatureinduced alveolar bone loss in rats. **J Periodont Res**, v. 49, p. 45-54, 2014.
- GRAVES, D.T.; COCHRAN, D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. **J Periodontol**, v.74, p.391-401, 2003.
- GRAZIANI, F.; CEI, S.; GUERRERO, A.; LA FERLA, F.; VANO, M.; TONETTI, M.; GABRIELE, M. Lack of short-term adjunctive effect of systemic neridronate in non-surgical periodontal therapy of advanced generalized chronic periodontitis: an open label randomized clinical trial. **J Clin Periodontol**, v. 36 p. 419-427, 2009.

- HESS, L.M.; JETER, J.M.; BENHAM-HUTCHINS, M.; ALBERTS, D.S. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. **Am J Med**, v. 121, p. 475-483, 2008.
- KAWAI, T.; MATSUYAMA, T.; HOSOKAWA, Y.; MAKIHIRA, S.; SEKI, M.; KARIMBUX, N.Y.; GONÇALVES, R.B.; VALVERDE, P.; DIBART, S.; LI, Y.P.; MIRANDA, L.A.; ERNEST, C.W.; IZUMI, Y.; TAUBAMN, M.A. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. **Am J Pathol**, v. 169, p. 987-998, 2006.
- KILLEEN, A.C; RAKES, P.A; SCHMID, M. J; ZHANG, Y; NARAYANA, N; MARX, D.B; PAYNE, J.B; WANG, D; REINHARDT, R.A. Impact of Local and Systemic Alendronate on Simvastatin-Induced New Bone Around Periodontal Defects. **J Periodontol**, v. 83, n. 12, p. 1463-1471, dez/ 2012.
- KINANE, D.F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. **Periodontol 2000**, v. 25, p. 8-20, 2001.
- LACATIVA, P.G.; FARIAS, M.L.F. Osteoporosis and inflammation. **Arq Bras Endocrinol Metabol.**, v. 54, n. 2, p. 123-132, 2010.
- LANE, N.; ARMITAGE, G.C.; LOOMER, P.; HSIEH, S.; MAJUMDAR, S.; WANG, H.Y.; JEFFCOAT, M.; MUNOZ, T. 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, 2005.
- LICATA, A.A. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. **Am Pharmacother**, v. 39, n. 4, p. 668 -677, 2005.
- LIMA, V.; BEZERRA, M.M.; LEITÃO, R.F.C.; BRITO, G.A.C.; ROCHA, F.A.C.; RIBEIRO, R.A. Principais mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da Periodontite – Papel de Moduladores Farmacológicos. **R. Periodontia**, v. 18, n. 3, p. 1-19, Set, 2008.
- MADIANOS, P.N.; BOBETSIS, Y.A.; KINANE, D.F. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. **J Clin Periodontol**, v. 32, n. 6, p. 57-71, 2005.
- MOREIRA, M.M.; CORREA, V.B.; MARQUES, N.D.M.; FERREIRA, L.B.; ARANA-CHAVEZ, V.E. Ultrastructural and Immunohistochemical Study of the Effect of Sodium Alendronate in the Progression of Experimental Periodontitis in Rats. **Microscopy Research and Technique**, v.77, p. 902-909, 2014.
- MYNENI, S.R.; SETTEM, R.P.; SHARMA, A. Bacteria take control of tolls and T cells to destruct jaw bone. **Immunol Invest**. v. 42, n. 7, p. 519-531, 2013.
- NOGUCHI, K.; ISHIKAWA, I. The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E₂ in periodontal disease. **Periodontology 2000**, v. 43, p. 85-101, 2007.
- OZDEMIR, S.P.; KURTIS, B.L.; TUTER, G.; BOZKURT, S.; GULTEKIN, S.E.; SENGUBEN, B.; WATANABEO, K.; AYDIN, S. Effects of Low-Dose Doxycycline and Bisphosphonate Clodronate on Alveolar Bone Loss and Gingival Levels of Matrix Metalloproteinase-9 and Interleukin-1b in Rats With Diabetes: A Histomorphometric and Immunohistochemical Study. **J Periodontol**, v. 83, n. 9, p. 1172 – 1182, 2012.
- PACIFICI, R. Archives of Biochemistry and Biophysic. **Elsevier**, v. 503, p. 41-53, 2010.
- PIHLSTROM, B.L.; MICHALOWICZ, B.S.; JOHSON, N.W. Periodontal diseases. **Seminars**, v. 366, 2005. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736\(05\)67728-8/abstract?cc=y](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736(05)67728-8/abstract?cc=y). Acesso em: 22 out. 2015.
- PRADEEP, A.R.; SHARMA, A.; RAO, N.S.; BAJAJ, P.; NAIK, S.B.; 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. **J Periodontol**, v. 83, n.10, 2012.
- PRADEEP, A.R.; KUMARI, M.; RAO, N.S.; NAIK, S.B. 1% Alendronate Gel as Local Drug Delivery in the Treatment of Class II Furcation Defects: A

- Randomized Controlled Clinical Trial. **J Periodontol**, v. 84, n.3, Mar, 2013.
- PRICE, U.; LE, H.O.T.; POWELL, S.E; SCHMID, M.J.; MARX, D.B.; ZHANG, Y.; WANG, D.; NARAYANA, N.; REINHARDT, R.A. Effects of local simvastatin–alendronate conjugate in preventing periodontitis bone loss. **J Periodont Res**, v. 48, p. 541–548, 2013.
- ROCHA, M.L.; MALACARA, J.M.; SÁNCHEZ-MARIN, F.J.; DE LA TORRE, C J.V.; FAJARDO, M.E. Effect of Alendronate on Periodontal Disease in Postmenopausal Women: A Randomized Placebo-Controlled Trial. **J Periodontol**, v. 75, n.12, 2004.
- RUGGIERO, S.L.; MEHOTRA, B.; ROSENBERG, T.J.; ENGROFF, S.L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 62, n. 5, p. 527-534, 2004.
- SHAJU, J.P.; ZADE, R.M.; DAS, M. Prevalence of periodontitis in the Indian population: A literature review. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 15, n. 1, p. 29-34, 2011.
- SHARMA, A.; PRADEEP, A.R. Clinical Efficacy of 1% Alendronate Gel as a Local Drug Delivery System in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized, Controlled Clinical Trial. **J Periodontol**, v. 83, n. 1, p. 11-18, 2012.
- TABA, J.R.M.; KINNEY, J.; KIM, A.S.; GIANNOBILE, W.V. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. **Dent Clin North**, v. 49, n. 3, p. 551- 571, 2005.
- TANNA, N.K.; JEFFCOAT, M.K. Actonel® (risedronate) therapy for the maintenance of alveolar bone in adult chronic periodontitis. **Health**, v.5, n.7A2, p.12-17, 2013.
- TAUBMAN, M.A.; VALVERDE, P.; HAN, X.; KAWAI, T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. **J Periodontol**, v. 76, n. 11, p. 2033-2041, 2005.
- TENG, Y.T. The role of acquired immunity and periodontal disease progression. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 14, n. 4, p. 237-252, 2003.
- WARA-ASWAPATI, N.; SURARIT, R.; CHAYASADOM, A.; BOCH, J.A.; PITIPHAT, W. RANKL upregulation associated with periodontitis and Porphyromonas gingivalis. **J Periodontol**, v. 78, n. 6, p. 1062-1069, 2007.
- YUCEL-LINDBERG, T.; BAGE, T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. **Expert Rev Mol Med**, 2013.
- ZHANG, Y.H.; HEULSMANN, A.; TONDRAVI, M.M.; MUKHERJEE, A.; ABU-AMER, Y. Tumor necrosis factor-alpha (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways. **J Biol Chem**, v. 276, n. 1, p. 563-568, 2001.