



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA – *CAMPUS SOBRAL***

JOÃO PEDRO LIMA DE ALENCAR

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO ALENDRONATO DE SÓDIO SISTÊMICO NA
PERIODONTITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

**SOBRAL
2025**

JOÃO PEDRO LIMA DE ALENCAR

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO ALENDRONATO DE SÓDIO SISTÊMICO NA
PERIODONTITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará – Campus Sobral, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dra. Iracema Matos de Melo

SOBRAL

2025

JOÃO PEDRO LIMA DE ALENCAR

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO ALENDRONATO DE SÓDIO SISTÊMICO NA
PERIODONTITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará Campus Sobral, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em 24/04/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Iracema Matos de Melo (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Alrieta Henrique Teixeira (Avaliador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Paula Goes Pinheiro Dutra (Avaliador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A353a Alencar, João Pedro Lima de.
Avaliação do efeito do alendronato de sódio sistêmico na periodontite : uma revisão sistemática com meta-análise / João Pedro Lima de Alencar. – 2025.
46 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2025.
Orientação: Prof. Dr. Iracema Matos de Melo.

1. Periodontite. 2. Alendronato de Sódio. 3. Doença Periodontal. I. Título.

CDD 610

RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica de caráter multifatorial e está ligada de forma direta a presença de um biofilme disbiótico, sendo uma condição responsável pela destruição do periodonto de sustentação, ou seja, cimento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar. O alendronato de sódio (ALN) é um medicamento bisfosfonato pertencente a classe dos nitrogenados, que tem como mecanismo principal a inibição da reabsorção óssea através da inibição da ação osteoclastica, conferindo uma proteção ao tecido ósseo. Assim, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão sistemática com meta-análise acerca do efeito do ALN via oral na periodontite. A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados: MEDLINE, LILACS, Pubmed, Scopus, LIVIVO, Cochrane, Web of Science e google acadêmico. Os critérios de inclusão consistiram em: Ensaios clínicos randomizados; estudos que apresentassem grupos de pacientes com periodontite diagnosticada clinicamente com e sem tratamento medicamentoso com ALN por via oral, comparando-os entre si ou comparando com a utilização de algum outro medicamento e estudos que tivessem uma definição clínica clara de periodontite. Os critérios de exclusão consistiram em: Estudos diferentes de ensaios clínicos randomizados; estudos que não tivessem grupo controle comparativo; estudos que não apresentassem uma definição clara para a periodontite; estudos em que o medicamento ALN fosse administrado por outra via que não a oral. A amostra da revisão contou com 4 estudos de ensaios clínicos, publicados entre 2001 e 2020. 3 estudos comparavam grupo com tratamento utilizando ALN com um grupo sem tratamento de ALN, porém 1 estudo comparou o ALN com terapia de reposição hormonal (HRT) e a combinação dos tratamentos (HRT + ALN). 3 estudos fizeram uso de uma dosagem de 10 mg/dia e 1 estudo 70 mg/dia. Os parâmetros analisados foram profundidade de sondagem (PS), densidade mineral óssea (DMO), nível de inserção clínica (NIC), sangramento gengival (SS), número de dentes com bolsas periodontais (NBP) e presença de MMP-8 no fluido crevicular. Na análise dos estudos primários, os parâmetros de SS, DMO, PS e NIC mostraram uma melhora significativa com o uso do ALN, no entanto um aumento das taxas de MMP-8 nas bolsas periodontais foi observado. Após a meta-análise os parâmetros de PS e NIC mostraram resultados significantemente melhores quando do uso do ALN, enquanto a DMO e NBP não apresentaram resultados significantemente diferentes. Dessa forma, esta revisão sugere que o uso do ALN por via oral na periodontite pode indicar resultados satisfatórios em relação a melhoria dos parâmetros clínicos da doença.

Palavras – Chave: alendronato de sódio; periodontite; doença periodontal.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory disease with a multifactorial nature, directly linked to the presence of a dysbiotic biofilm. It is a condition responsible for the destruction of the supporting periodontium, including the root cementum, periodontal ligament, and alveolar bone. Sodium alendronate (ALN) is a bisphosphonate drug belonging to the nitrogen-containing class, whose main mechanism is the inhibition of bone resorption through the suppression of osteoclastic activity, thus providing protection to bone tissue. Therefore, the aim of this study was to conduct a systematic review with meta-analysis on the effect of orally administered ALN in periodontitis. The search for studies was carried out in the following databases: MEDLINE, LILACS, PubMed, Scopus, LIVIVO, Cochrane, Web of Science, and Google Scholar. The exclusion criteria consisted of: studies other than randomized clinical trials; studies without a comparative control group; studies that did not present a clear definition of periodontitis; and studies in which ALN was administered via a route other than oral. The final sample of the review included 4 clinical trial studies, published between 2001 and 2020. Three studies compared a treatment group using ALN with a group without ALN treatment, while one study compared ALN with Hormone Replacement Therapy (HRT) and the combination of both treatments (HRT + ALN). Three studies used a dosage of 10 mg/day, and one study used 70 mg/day. The parameters analyzed were probing depth (PD), bone mineral density (BMD), clinical attachment level (CAL), gingival bleeding (GB), number of teeth with periodontal pockets (NPP), and presence of MMP-8 in the crevicular fluid. In the analysis of the primary studies, the parameters GB, BMD, PD, and CAL showed significant improvement with the use of ALN; however, an increase in MMP-8 levels in periodontal pockets was observed. After the meta-analysis, the parameters PD and CAL showed significantly better results with the use of ALN, while BMD and NPP did not present significantly different results. Thus, this review suggests that oral administration of ALN in periodontitis may lead to satisfactory outcomes regarding the improvement of clinical parameters of the disease.

Keywords: alendronate sodium; periodontitis; periodontal disease.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus que tornou tudo na minha vida possível e é quem dita e abençoa todos os meus passos e sem Ele nada disso seria possível.

Agradeço à minha mãe e à minha irmã que sempre estiveram na linha de frente me apoiando e me dando todo suporte pro meu crescimento pessoal e profissional, desde o início da minha graduação até esse momento. São a base da minha existência e dos meus aprendizados, sem elas eu não seria nada.

Agradeço, indiscutivelmente, à minha orientadora, professora Iracema, que teve a difícil tarefa de me aguentar ao longo de 7 anos como seu orientado. Acompanhou todo meu crescimento e, entre interjeições e elogios, me trouxe até aqui e me ensinou tudo que podia ensinar e ainda mais.

Agradeço ao meu grande amigo Thiago, minha eterna dupla da faculdade e hoje sócio, que esteve sempre pronto pra me apoiar nos momentos difíceis que enfrentei nesses 2 anos.

Agradeço, também, aos meus amigos do Jiu Jitsu que foram muito importantes em um período no qual quis desistir do mestrado por problemas pessoais, mas não me deixaram esmorecer e me ajudaram a seguir.

Agradeço à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pelo investimento financeiro em todo o projeto.

Agradeço ao Laboratório de Farmacologia de Sobral (LAFs) por toda estrutura física e intelectual fornecida durante todo o período de mestrado.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFC Sobral por todo desenvolvimento acadêmico fornecido à mim.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Fluxograma de seleção dos artigos	28
Figura 2- Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado usando a ferramenta SYRCLE RoB.....	33
Figura 3 - Meta-análise de estudos sobre os parâmetros de profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e número de dentes com bolsas periodontais	34
Figura 4 - Meta-análise de estudos sobre o parâmetro de densidade mineral óssea	34
Figura 5 – Funnel plot para análise de risco de viés de estudo	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia PICOS para a elaboração da pergunta da revisão sistemática.....	24
Tabela 2 – Estratégia de busca nas bases de dados	26
Tabela 3 – Coletas de dados dos artigos incluídos na revisão	29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES

DMO	Densidade Mineral Óssea
PS	Profundidade de Sondagem
NIC	Nível de Inserção Clínica
SS	Sangramento à Sondagem
NBP	Número de Bolsas Periodontais
ALN	Alendronato de Sódio
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA	14
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivos específicos	15
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
4.1 Periodontite.....	16
4.2 Alendronato de Sódio.....	18
4.3 Alendronato de Sódio na Periodontite.....	19
5 CAPÍTULO ÚNICO.....	21
5.1 Artigo	22
REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial e está relacionada a presença de um biofilme disbiótico, tendo como principal característica a destruição do periodonto de sustentação, ou seja, cimento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar. Tal processo pode levar, em casos mais graves, a perda dentária (Papapanou *et al.*, 2018). A periodontite apresenta uma prevalência considerável na população mundial de 40% das pessoas de até 75 anos, segundo dados da Organização Mundial de Saúde de 2021.

Dentre outros mecanismos imunológicos, a ação de interleucinas e de prostaglandinas é a grande responsável pela perda óssea na periodontite, mais especificamente, as interleucinas-1 (IL-1), IL-6, IL-17 que aumentam a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), e, assim favorecem a sua ligação com o seu receptor (RANK), levando a maturação dos osteoclastos e consequente aumento da reabsorção óssea alveolar. Esses mediadores inflamatórios também diminuem a osteoprotegerina (OPG), que compete com o RANK pela ligação ao RANKL, favorecendo a reabsorção óssea alveolar. (Ito *et al.*, 2018; Loos; Van Dyke, 2020; López Roldán; García Giménez; Alpiste Illueca, 2020; Jurdziński; Potempa; Grabriec, 2020). Além disso, o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), além de também induzir o aumento da expressão RANKL, também atua inibindo a diferenciação de osteoblastos e, portanto, afeta a neoformação óssea (Fukomoto, 2019).

Nesse contexto, um fármaco que atua diretamente impedindo a reabsorção óssea é o alendronato de sódio (ALN). O ALN é um medicamento bisfosfonato, mais especificamente pertencente a classe dos nitrogenados, que tem como mecanismo principal a inibição da reabsorção óssea através da inibição da ação osteoclástica, conferindo uma proteção ao tecido ósseo. O ALN se encontra disponível em várias formas de administração, tais como comprimidos orais em dosagens de 5 mg, 10 mg, 35 mg, 40 mg e 70 mg; um comprimido de 70 mg para solução; e uma solução oral de 70 mg/75 mL. (Vrahnas *et al.*, 2018).

Devido a sua capacidade de proteção contra a reabsorção óssea, o principal uso do ALN é para o tratamento da osteoporose. No entanto, a literatura mostra que a utilização do Alendronato em outras condições ósseas é bem aceita (Parker; Preuss, 2023; Parker *et al.*, 2023). Estudos já trazem uma eficácia do ALN na terapia periodontal. Ensaios pré-clínicos em animais, utilizando administração tópica ou subcutânea, mostram a eficácia

do ALN em melhora dos parâmetros periodontais (Goes *et al.*, 2012; Goes *et al.*, 2014; Camacho-Alonso *et al.*, 2018; Santinoni *et al.*, 2020; De Campos Kajimoto *et al.*, 2021). Acrescido a isso, além de estudos clínicos em humanos, utilizando o alendronato via oral, também mostrarem efeitos positivos na terapia periodontal cirúrgica e não cirúrgica (Mostafa; Hamdy; Nasif, 2012; Sharma; Pradeep, 2012; Gupta *et al.*, 2020), uma meta-análise, conduzida por Arena *et al.*, 2022, mostrou que a administração tópica do alendronato em gel 1% associada à raspagem e alisamento radicular é benéfica ao tratamento periodontal.

2 JUSTIFICATIVA

A periodontite é uma doença inflamatória crônica de alta prevalência mundial, que tem como um dos parâmetros clínicos a perda óssea alveolar. Diante disso, levantou-se a possibilidade de que medicamentos que influenciem no tecido ósseo, como o alendronato de sódio, um antirreabsortivo, possam ter efeitos benéficos tratamento da periodontite.

De fato, a literatura traz diversos estudos que relatam o efeito positivo do alendronato de sódio, administrado por diferentes vias, na periodontite. Acrescido a isso, ainda não se tem um estudo de revisão sistemática que avalie especificamente o uso do alendronato de sódio, por via oral, na periodontite, o que justifica o presente trabalho.

3 OBJETIVOS

Realizar uma revisão sistemática para avaliar o efeito do Alendronato de Sódio administrado por via oral na periodontite.

3.1 Objetivos específicos

Avaliar os efeitos do Alendronato de Sódio administrado por via oral nos parâmetros clínicos periodontais, tais como profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, sangramento à sondagem e densidade mineral óssea.

Avaliar se o Alendronato de Sódio administrado por via oral tem sido relacionado a necrose dos maxilares

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Periodontite

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial, que está diretamente associada ao acúmulo de placa bacteriana, organizada na forma de um biofilme disbiótico. Esse biofilme desencadeia uma série de mecanismos inflamatórios que levam a uma perda progressiva dos tecidos de suporte dos dentes, a saber ligamento periodontal, cimento e osso alveolar (Slots *et al.*, 2017; Papapanou *et al.*, 2018). A nova classificação das doenças periodontais, publicada em 2018, traz a periodontite subdivida em 3 tipos: Periodontite, Periodontite necrosante e Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas (Caton *et al.*, 2018).

A Federação Europeia de Periodontologia, em 2020, publicou um documento onde mostra a periodontite como a doença inflamatória crônica mais comum que acomete a população mundial. Além disso, em termos de epidemiologia, a periodontite possui números consideráveis, pois, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO), em 2021, a doença detém uma prevalência de até 40% da população. Devido a dados como esses, a procura por alternativas novas de tratamento da periodontite, bem como adjuvantes, tem sido constante.

O principal fator etiológico da periodontite é a presença de biofilme que causa uma série de mecanismos inflamatórios que levam a destruição tecidual. Dentre esses mecanismos, destaca-se a presença aumentada de mediadores inflamatórios, tais como Fator de Necrose Tumoral – α (TNF-α), interleucinas (IL) como IL-1(IL-α e IL-β), IL-6, IL-17 e o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), aumentando sua interação com o seu receptor RANK (receptor do ativador do fator nuclera kappa-B), o que leva ao principal achado clínico da periodontite, a reabsorção óssea alveolar. (Sharma; Raman; Pradeep, 2017; Loos; Van Djke, 2020).

A reabsorção óssea alveolar é causada pelo aumento da atividade osteoclastica onde se tem maior expressão de RANKL e interação com o RANK, que é um receptor transmembrana expresso nos osteoclastos. Essa interação é diretamente associada a presença dos mediadores inflamatórios supracitados, tendo o TNF-α e a IL-17, por exemplo, como um dos grandes responsáveis pelo aumento da expressão de RANK-L nas células e consequente disponibilidade para interação com seu receptor (Ming; Cronin; Penniger, 2020). Tal ligação regula a ativação e a atividade dos osteoclastos, em detrimento da menor interação RANKL com a osteoprotegerina (OGP), uma proteína

solúvel que funciona como um receptor chamariz para RANKL que tem sua expressão diminuída também por conta dos mediadores inflamatórios acima citados, impedindo, assim, a inibição da ação dos osteoclastos (Parke Lee; L, 2017; Bartold *et al.*, 2019; López Roldán; García Giménez; Alpiste Illueca, 2020). Além disso, a IL-1 pode induzir a diferenciação funcional dos osteoclastos sinergicamente com o TNF- α , aumentando a atividade osteoclástica e ampliando a reabsorção óssea (Guder *et al.*, 2020)Ainda falando da atividade dos osteoclastos, a IL-6 tem também papel importante na ativação dos osteoclastos maduros, além de influenciar diretamente nos demais achados clínicos da periodontite, tais como aumento da profundidade de sondagem, perda de inserção clínica e sangramento a sondagem (Zhou *et al.*, 2013; Apolinario Vieira *et al.*, 2021)

Além do fator etiológico principal, a condição de saúde periodontal também sofre uma influência considerável de fatores modificadores como, por exemplo, diabetes mellitus e o tabagismo (Jiang *et al.*, 2020; American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022). No caso do diabetes mellitus, uma correlação de influência bidirecional já é bem relatada na literatura (Stöhr *et al.*, 2021). Ambas as doenças são resultantes de uma inflamação crônica, tendo o diabetes contribuindo para uma microbiota oral patogênica, aumentando a disbiose periodontal, contribuindo para a destruição dos tecidos periodontais por meio do aumento da expressão e da atividade de enzimas proteolíticas (Graves; Ding; Yang, 2020; Barutta *et al.*, 2022). A literatura mostra, também, que o diabetes aumenta a expressão de RANKL, o que contribui para uma maior osteoclastogênese e aumento da reabsorção óssea periodontal (Graves *et al.*, 2017).

Como dito anteriormente, outro fator que pode influenciar de forma significativa na periodontite é o tabagismo. Diversos fatores contribuem para essa condição como, por exemplo, fumar aumenta o estresse oxidativo por meio do aumento da produção de espécies reativas ao oxigênio (ROS), aumenta a expressão RANKL em detrimento da menor disponibilidade de OPG, o que contribui de forma direta para uma maior reabsorção óssea, além de alterar a composição da microbiota oral para uma mais patogênica (Lee; Taneja; Vassalo, 2012; Zhang *et al.*, 2021; Weng; Li; Zhu, 2022). Ademais, o fumo ainda é capaz de alterar o equilíbrio da remodelação óssea por meio da apoptose de osteoblastos e precursores de osteoblastos (Weng; Li; Zhu, 2022).

Diante da complexidade da etiopatogenicidade da periodontite, seu tratamento também parte de um conjunto de fatores. O tratamento visa o controle do biofilme, diminuindo e controlando a inflamação e todos os processos advindos dela, tendo como

padrão ouro a raspagem e alisamento radiculares (Kieser, 1994; Sanz *et al.*, 2020). No entanto, a terapia periodontal tem, também, o paciente com periodontite como agente ativo no seu tratamento. Além da remoção mecânica do cálculo dental por meio da raspagem e alisamento radicular, bem como o controle do biofilme, o profissional também deve conscientizar e motivar o paciente a melhorar o controle do biofilme, por métodos químicos e mecânicos, além de, em casos que se apliquem, minimizar a influência de fatores modificadores da doença periodontal como cessar o tabagismo e melhorar o controle glicêmico em pacientes diabéticos (Sanz *et al.*, 2020).

No entanto, em casos específicos, com necessidade de uma maior intervenção na doença, a literatura traz a possibilidade de diferentes tratamentos adjuvantes à raspagem e alisamento radicular, como a utilização de anti-inflamatórios não esteróidais (AINEs) e antibioticoterapia (Teughels *et al.*, 2020; Ren *et al.*, 2023). Além disso, medicamentos antirreabsortivos também são bem relatados na literatura como um possível tratamento adjuvante à terapia periodontal não-cirúrgica. Estudos pré-clínicos com fármacos como o ranelato de estrônio e zolendronato mostraram efeitos positivos contra a perda óssea alveolar em periodontite experimental (Freire *et al.*, 2018; Franco; Da Silva, 2020; Silva, 2020). Outro medicamento antirreabsortivo que já mostrou efeito positivo na periodontite é o Alendronato de Sódio. Estudos pré-clínicos *in vivo* e ensaios clínicos com alendronato de sódio, tanto por via tópica de administração quanto por via oral, também apresentaram resultados significativamente positivos em relação a melhoria da condição periodontal (Santinoni *et al.*, 2020; De Campos Kajimoto *et al.*, 2021; Arena *et al.*, 2022).

4.2 Alendronato de Sódio

O Alendronato de Sódio (ALN) é um medicamento bisfosfonato, do tipo nitrogenado, e tem ação na inibição da reabsorção óssea e no aumento da densidade óssea, sendo um medicamento utilizado em doenças que envolvem danos ao tecido ósseo como, por exemplo, reabsorção óssea e sendo umas das principais escolhas no tratamento da osteoporose (Vasquez *et al.*, 2015; Parker; Preuss, 2023). O alendronato está disponível em várias formas, com sua principal forma de administração sendo por via oral em dosagens de 5 mg, 10 mg, 35 mg, 40 mg e 70 mg; um comprimido de 70 mg para solução; e uma solução oral de 70 mg/75 ml (Parker; Preuss, 2023).

Quanto ao seu mecanismo de ação, o ALN age promovendo uma maior densidade mineral óssea e proteção a reabsorção óssea através da inibição de atividade osteoclastica, além disso, a literatura já relatou a capacidade do ALN promover diferenciação

osteoblástica (Ma *et al.*, 2018; Vrahnas *et al.*, 2018; Parker; Preuss, 2023). Em relação a capacidade de inibição dos osteoclastos, principal ação do medicamento, isso ocorre através da via do mevalonato, mais precisamente impedindo a ação da enzima farnesil pirofosfato sintase (FPPS). A FPPS age estimulando a isoprenilação, um processo que irá ativar pequenas GTPases que são proteínas sinalizadoras que regulam de forma positiva propriedades essenciais de estruturas e processos importantes para a função dos osteoclastos como, por exemplo, morfologia e arranjo citoesquelético. Sem a ação dessa enzima, tem-se a apoptose dos osteoclastos, evitando assim que ocorra reabsorção óssea (Luckman *et al.*, 1998; Drake; Clarke; Khosla, 2008; Cremers *et al.*, 2019).

No entanto, apesar do benefício do uso do ALN para o tecido ósseo, a literatura também relata efeitos adversos que podem se originar pelo tratamento prolongado desse medicamento, tendo como principal preocupação a Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamento (MRONJ) (Madeira *et al.*, 2020). MRONJ é definida como a evidência de osso exposto ou osso que pode ser sondado através de qualquer fistula na região maxilofacial que persiste por mais de oito semanas em pacientes sem histórico de radioterapia ou doença metastática nas mandíbulas, e que foram tratados com antirreabsortivos ou inibidores de angiogênese. Os antirreabsortivos como bifosfonatos contendo nitrogênio, como é o caso do ALN e do Ácido Zolendrônico, são os mais comumente associados a essa condição (Nicolatou-Galitis *et al.*, 2019). A fisiopatologia da MRONJ ainda não é bem definida na literatura, inspirando mais estudos para elucidar de fato o mecanismo ocorrido, bem como o cuidado com a intervenção cirúrgica odontológica em pacientes que utilizam ou utilizaram o ALN.

4.3 Alendronato de Sódio na Periodontite

A periodontite tem como seu principal achado clínico a reabsorção óssea alveolar causada prioritariamente pela ação osteoclástica. Tendo em vista que o ALN tem uma ação direta na inibição dos osteoclastos, torna-se razoável pensar que o fármaco em questão possa ter efeitos promissores contra a doença supracitada. Além disso, o ALN já foi relatado na literatura apresentando um relativo efeito anti-inflamatório por ser capaz de diminuir a quantidade de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α e IL-1 β , citocinas essas que atuam diretamente na condição periodontal (Jung *et al.*, 2020). A literatura traz inúmeros estudos, pré-clínicos e ensaios clínicos, corroborando a eficácia do uso do ALN na periodontite. Dois ensaios pré-clínicos com modelo experimental de periodontite em ratos mostraram que o uso do ALN foi eficiente na proteção contra a

reabsorção óssea alveolar na periodontite (Menezes *et al.*, 2005; Oliveira *et al.*, 2023). Outros dois estudos mostram potencial do ALN na redução não só da perda óssea alveolar na periodontite como, também, na inflamação originada pela doença (Goes *et al.*, 2014; Camacho-Alonso *et al.*, 2018).

Ensaios clínicos randomizados também mostram a eficácia do ALN na periodontite (Ipshita *et al.*, 2018; Sheokand; Chadha; Palwankar, 2019). Um estudo conduzido com pacientes fumantes e não fumantes evidenciou uma melhoria significativa nos parâmetros clínicos periodontais quando do uso do ALN em gel aliado à terapia periodontal não cirúrgica (cite aqui somente a referência). Um ensaio clínico conduzido por Ipshita *et al.* em 2018, também utilizando ALN em gel, evidenciou melhora significativa dos parâmetros periodontais como, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica.

Uma meta-análise conduzida por Arena *et al.* (2022) defende a eficácia do uso do ALN em gel na melhoria dos principais parâmetros clínicos periodontais, tais como diminuição da profundidade de sondagem, aumento do nível de inserção clínica e proteção contra a reabsorção óssea alveolar. Dito isso, a literatura mostra que o ALN apresenta benefícios quando da utilização como adjuvante na periodontite, no entanto, ainda não se tem registrado uma revisão sistemática que analise a eficácia do ALN sistematicamente administrado para com a periodontite.

5 CAPÍTULO ÚNICO

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO ALENDRONATO DE SÓDIO SISTÊMICO NA PERIODONTITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

5.1 ARTIGO

EFEITO DO ALENDRONATO DE SÓDIO SISTÊMICO NA PERIODONTITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

Alendronato na Periodontite

RESUMO

Introdução: A periodontite é uma doença inflamatória crônica que é caracterizada pela destruição dos tecidos de suporte dos dentes, entre eles a reabsorção do osso alveolar. O Alendronato de sódio (ALN) é um medicamento bisfosfonato que tem como função a inibição da reabsorção óssea, configurando uma proteção óssea. O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos para avaliar o efeito do ALN nos parâmetros clínicos da periodontite.

Métodos: A pergunta norteadora foi realizada utilizando a estratégia PICOS. A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados: MEDLINE, LILACS, Pubmed, Scopus, LIVIVO, Cochrane, Web of Science e google acadêmico. Uma meta-análise foi realizada para maior interpretação dos achados nessa revisão. **Resultados:** 4 estudos de ensaios clínicos randomizados foram incluídos nessa revisão. Os parâmetros analisados foram profundidade de sondagem (PS), densidade mineral óssea (DMO), nível de inserção clínica (NIC), sangramento gengival (SS), número de dentes com bolsas periodontais (NBP) e presença de MMP-8 no fluido crevicular. Na análise dos estudos primários SS, DMO, PS e NIC tiveram uma melhora significativa com o uso do ALN, enquanto um aumento das taxas de MMP-8 foi observado. Após a meta-análise PS e NIC mostraram resultados significantemente melhores quando do uso do ALN, ao passo que a DMO e NBP não apresentaram resultados significantes no grupo ALN. **Conclusão:** O ALN por via oral é capaz de melhorar parâmetros clínicos da periodontite como PS e NIC, mas não parece ter um efeito significativo em relação à DMO.

1. INTRODUÇÃO

A periodontite é definida na literatura como uma doença inflamatória crônica de caráter multifatorial que está diretamente associada a presença de um biofilme dental disbiótico, tendo como principal característica a destruição progressiva dos tecidos de suporte dos dentes, tais como ligamento periodontal, osso alveolar e cemento radicular¹. A etiopatologia da periodontite compreende uma série de mecanismos inflamatórios que levam as características clínicas da doença, tais como aumento da profundidade de sondagem, perda do nível de inserção clínica e até sangramento à sondagem². A reabsorção óssea na periodontite vem por meio da maior ação osteoclástica estimulada principalmente pela maior interação do receptor do fator nuclear kappa-B (RANK) ao seu ligante RANKL, em detrimento da menor expressão da osteoprotegerina (OPG)^{2,3}. Essa interação (RANK-RANKL), bem como a atividade dos osteoclastos, também sofre influência dos mediadores inflamatórios que irão atuar na periodontite como, por exemplo, Fator de Necrose Tumoral – α (TNF-α), interleucinas (IL) como IL-1(IL-α e IL-β), IL-6 e IL-17, levando à toda destruição tecidual encontrada na doença⁴⁻⁷.

A raspagem e o alisamento radicular é o tratamento padrão ouro da periodontite e, tem como objetivo, o controle do biofilme e consequentemente o controle da inflamação^{8,9}. Em alguns casos, terapias adjuvantes podem auxiliar à terapia não-cirúrgica de raspagem e alisamento radiculares, tais como antibióticos e anti-inflamatórios. Ademais, medicamentos antirreabsortivos já foram relatados na literatura com um potencial satisfatório no manejo da periodontite¹⁰⁻¹².

Um medicamento antirreabsortivo muito importante é o alendronato de sódio (ALN), um bisfosfonato nitrogenado muito indicado no tratamento da osteoporose por sua capacidade de inibição da reabsorção óssea e de aumentar a densidade mineral óssea¹³. O efeito protetor do ALN contra a reabsorção óssea vem da sua capacidade de inibir a síntese da enzima síntese de farnesil pirofosfato (FPPS) na via do mevalonato. Tal enzima regula a estruturação e maturação dos osteoclastos¹⁴. Além disso, na literatura já é relatada a ação anti-inflamatória do ALN através da sua capacidade de diminuir citocinas pró-

inflamatórias como, por exemplo, IL-1 β e o TNF- α , mediadores inflamatórios importantes na patogênese da periodontite¹⁵.

A literatura, através de estudos em animais e ensaios clínicos, já relata que o ALN apresenta efeito positivo nos parâmetros clínicos periodontais, com grande potencial na proteção contra a perda óssea alveolar quando utilizado como adjuvante a terapia periodontal não cirúrgica, seja por administração oral ou ópica¹⁶⁻¹⁹. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão sistemática com meta-análise acerca do efeito do Alendronato de sódio de uso sistêmico na periodontite.

1. MATERIAIS E MÉTODOS

1.1 Definição da questão de pesquisa

A questão problema da revisão sistemática teve como pergunta norteadora: “O Alendronato de Sódio administrado por via oral melhora os parâmetros clínicos da periodontite, sem causar necrose dos maxilares?” a qual foi elaborada por meio da estratégia PICOS. O acrônimo PICOS tem como função auxiliar na formulação da pergunta da revisão sistemática de forma direta e objetiva onde cada letra representa um componente da questão problema, a saber: **P (population)**, população incluída no estudo; **I (intervention)**, intervenção que será analisada; **C (comparison)**, comparação ou controle; **O (outcome)**, resultado esperado e **S (study type)**, tipo de estudo.

Dessa forma, o acrônimo PICOS da presente revisão sistemática foi formulado da seguinte forma: P, pessoas com periodontite. I, grupo de pacientes que receberam tratamento medicamentoso com alendronato de sódio-vo. C, grupo de pacientes que não receberam tratamento medicamentoso com alendronato de sódio-vo ou que utilizaram outro medicamento. O, análise dos parâmetros clínicos da periodontite, incluindo profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, sangramento a sondagem e densidade mineral óssea; análise da ocorrência de necrose dos maxilares. S, ensaios clínicos randomizados (Tabela 1).

TABELA 1 Estratégia PICOS para elaboração da pergunta da revisão sistemática

Acrônimo	Definição	Termos
P	População	Pessoas com periodontite

I	Intervenção	Pessoas que utilizaram Alendronato de Sódio - VO
C	Comparação ou Controle	Pessoas que não utilizaram Alendronato de Sódio – VO ou utilizaram outro medicamento
O	<i>Outcome</i> (resultado)	Análise dos parâmetros clínicos da periodontite (PS; NIC; SS e DMO)
S	<i>Study type</i> (tipo de estudo)	Ensaios Clínicos Controlados Randomizados

1.2 Critérios de Inclusão

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: 1) ensaios clínicos randomizados; 2) estudos que apresentassem grupos de pacientes com periodontite diagnosticada clinicamente com e sem tratamento medicamentoso com alendronato de sódio por via oral, comparando-os entre si ou comparando com a utilização de algum outro medicamento; 3) estudos que tiveram uma definição clínica clara de periodontite, avaliada pelos parâmetros de profundidade de sondagem (PS), perda de inserção clínica (PIC) ou perda óssea radiográfica.

2.3 Critérios de Exclusão

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: 1) estudos diferentes de ensaios clínicos randomizados; 2) estudos que não tiveram grupo controle comparativo; 3) estudos que não apresentaram uma definição clara para a periodontite; 4) estudos em que o medicamento alendronato de sódio foi administrado por outra via que não a oral.

2.4 Estratégia de Busca

O estudo de revisão foi realizado de acordo com as Diretrizes de Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises e Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas. A busca por estudos foi bem definida para que se torne, abrangente, sensível, e sistematizada, objetivando encontrar todas as evidências acessíveis que preencham os critérios de elegibilidade, com o intuito de minimizar a possibilidade de viés de publicação. A estratégia de busca foi construída de acordo com o princípio Populations, Interventions, Comparison, Outcomes and Study type (PICOS).

A busca dos estudos primários ocorreu no Portal de Periódicos da Capes, nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Pubmed, Scopus, LIVIVO, Cochrane, Web of Science e na literatura cinzenta google acadêmico. A partir da definição da questão problema baseada no acrônimo PICOS, os principais termos identificados foram: Periodontitis, Alendronate e Therapeutics. Sendo assim, a estratégia de busca desenvolveu-se através de uma combinação de termos controlados predefinidos *Medical Subject Heading* (MeSH) e/ou Descriptors in *Health Sciences* (DeCS) usando os operadores booleanos (OR, AND), sempre adaptados às regras de sintaxe de cada bibliografia e base de dados conforme descrito na tabela 2.

TABELA 2 Estratégia de busca nas bases de dados

Base de Dados	Estratégia
PUBMED	(periodontal diseases) OR (periodontitis) AND (alendronate sodium) AND (therapeutics)
BVS	('periodontal disease'/exp OR 'periodontal disease' OR 'periodontitis'/exp OR 'periodontitis') AND ('alendronate sodium')
MEDLINE	(periodontal diseases) OR (periodontitis) AND (alendronate) OR (alendronate sodium)
BUSCA COCHRANE	(periodontal diseases) OR (periodontitis) AND (alendronate sodium)
LILACS	(periodontal diseases) AND (alendronate sodium)
SCOPUS	(periodontal diseases) OR (periodontitis) AND (alendronate sodium) OR (alendronate)

LIVIVO	(periodontitis) AND (alendronate sodium) AND (alendronate)
WEB OF SCIENCE	(periodontal diseases) AND (alendronate sodium)
GOOGLE ACADÊMICO	(periodontitis) AND (alendronate) AND (alendronate sodium)

2.5 Processo de Seleção dos Estudos

Foi utilizado o Protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) para a seleção dos estudos, ele possui instrumentos para melhorar a acurácia de revisões sistemáticas, tais como: O diagrama PRISMA que foi aplicado para a seleção dos estudos e o checklist PRISMA para a condução da revisão. Inicialmente, dois pesquisadores independentes realizaram as buscas a fim de identificar os potenciais estudos primários e a partir da leitura dos títulos e resumos dos trabalhos encontrados, foram excluídos estudos que identificados como irrelevantes para a questão investigada. Cada pesquisador chegou a uma lista de potenciais estudos primários, através da plataforma Rayyan. As duas listas foram comparadas e os pesquisadores chegaram a uma única lista. Em relação as discordâncias na inclusão ou exclusão de alguns estudos, um terceiro pesquisador solucionou a discordância.

Após essa etapa inicial, foi feita a seleção dos estudos a partir dos critérios de qualidade. A avaliação de qualidade considerou que os trabalhos individuais foram executados seguindo protocolos diversos, com nível de rigor diferente e sendo os resultados descritos de várias maneiras, o que pode ocasionar em discrepâncias nos resultados entre os estudos. Assim sendo, a etapa de detecção de risco de vieses e qualidade do estudo são fundamentais e uma análise crítica dos estudos torna-se indispensável para interpretar o efeito da heterogeneidade clínica e biológica sobre os resultados.

E como última etapa do processo de seleção, foi realizada a seleção dos dados relevantes e, por meio dessa, foram extraídas as informações necessárias dos estudos, tais como: título, autores, tipo de estudo, tempo de estudo, dosagem da droga estudada

(Alendronato), data da publicação, critério de inclusão, amostra, conclusão do estudo, análises e observações.

2.6 Risco de Viés

Foi utilizada a ferramenta Review Manager 5.3.5 (RevMan 5.3.5; The Nordic Cochrane Center), para avaliar o risco de viés dos estudos, sendo avaliados independentemente quanto ao risco de viés para os seguintes parâmetros: 1. Geração de seleção: a sequência de alocação foi gerada adequadamente? 2. Ocultação de alocação: a alocação foi ocultada adequadamente? 3. Ocultação de participantes e prestadores de cuidados para cada desfecho principal: o conhecimento do tratamento alocado foi adequadamente prevenido durante o estudo? 4. Ocultação dos avaliadores de resultados para cada desfecho principal: o conhecimento do tratamento alocado foi adequadamente prevenido durante o estudo? 5. Dados de resultados incompletos para cada desfecho principal: mais de 10% dos participantes como sorteio e com e dados de resultados incompletos foram tratados adequadamente? 6. Relatório seletivo de resultados: houve alguma sugestão de relatórios seletivos de resultados? 7. Outras fontes de viés: o estudo aparentemente estava livre de outros problemas que poderiam colocá-lo em alto risco de viés?

A Análise foi realizada por dois revisores que responderam a todas as perguntas com uma das três opções: baixo risco de viés (se todos os critérios foram atendidos), risco de viés incerto (se um ou mais critérios não foram descritos exatamente como deveriam) e alto risco de viés (se um ou mais critérios não foram atendidos) seguindo critérios pré-especificados detalhados no protocolo. Durante a conclusão da avaliação de risco de viés para o conjunto completo de estudos, as discordâncias foram resolvidas por consenso com um terceiro revisor.

Os números de avaliação de qualidade para todos os estudos incluídos foram gerados pela própria ferramenta do RevMan 5.3.5. Os estudos de risco de viés avaliados serviram de base para uma conclusão geral de risco de viés para todo o corpo de evidências.

2.7 Meta-análise

Os dados foram compilados e foi calculada a diferença de pré para pós-tratamento conforme descrito por Higgins & Green (2011). A partir de então, foi calculada a diferença de médias entre os dois grupos por meio de variância inversa por efeitos randômicos. A heterogeneidade foi avaliada por meio do coeficiente I^2 , foi utilizado do teste de Egger para avaliar o risco de viés de publicação e análise one-of-out foi realizada por meio de retirada individual de cada estudo em seus desfechos avaliados a fim de verificar o peso de cada um na meta-análise. Todos os parâmetros foram, adicionalmente, reunidos para cálculo do d de Cohen por meio de diferença de médias padronizadas (SMD). Toda as análises foram realizadas no software Revman adotando uma confiança de 95%.

2. RESULTADOS

2.1 Resultados da pesquisa e seleção de estudos

Um total de 676 artigos foram encontrados, de acordo com os descritores, em um total de 9 bases de dados. Após o processo de seleção dos estudos, foram detectadas e excluídas 416 duplicatas, totalizando 260 artigos para iniciar o processo de elegibilidade. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, resultou-se em 11 artigos elegíveis para o estudo, onde 5 não se encontravam disponíveis, e 2 estudos foram excluídos após leitura na íntegra totalizando ao fim 4 estudos (Fig 1.).

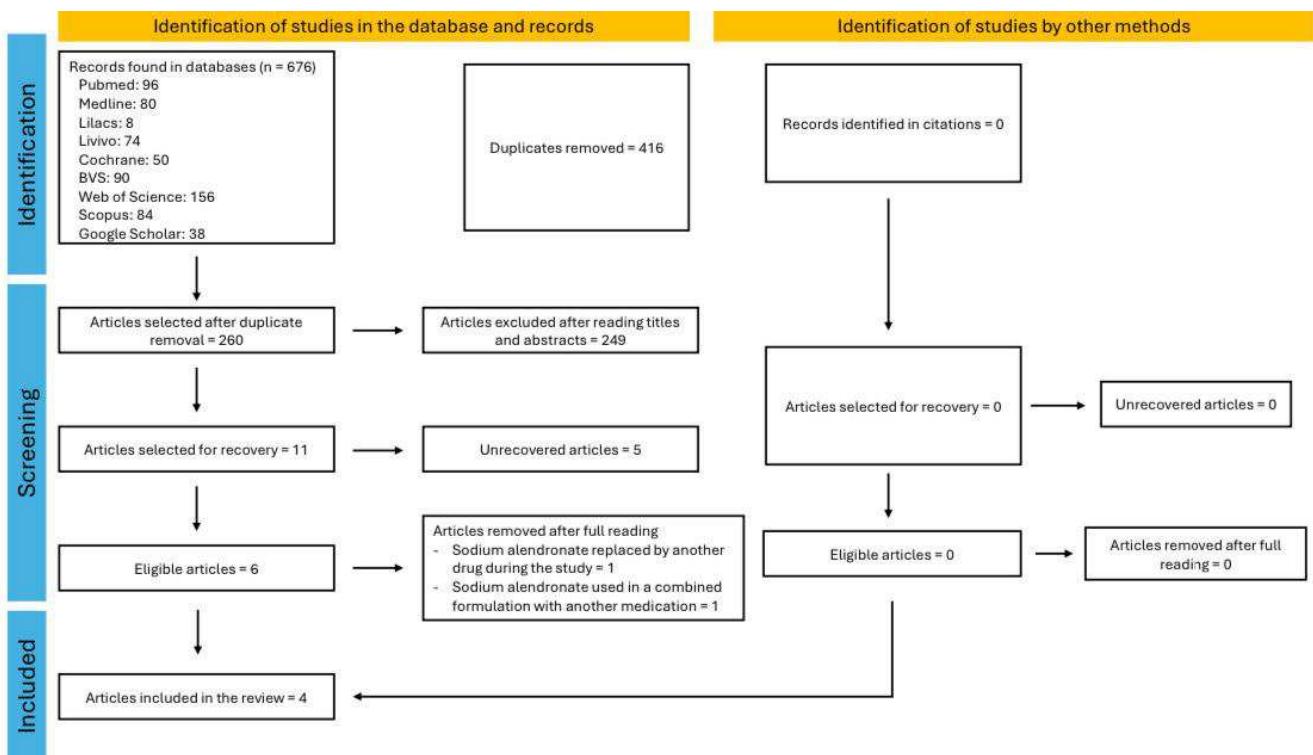


FIGURA 1 Fluxograma de seleção de artigos - Adaptado de PRISMA

2.2 Descrição dos estudos

A tabela 3 mostra o resultado da coleta de dados dos estudos acerca dos parâmetros analisados nessa revisão. Todos os estudos eram do tipo ensaios clínicos randomizados. A amostra dos ensaios variou de 40 a 90 indivíduos, de faixa etária entre 50 e 80 anos, nos quais 3 dos 4 estudos utilizaram apenas mulheres²⁰⁻²² na pesquisa e 1 apresentou dois grupos divididos entre homens e mulheres²³. O tempo de pesquisa variou entre 6 meses e 2 anos. Além disso, 3 utilizaram na sua amostra mulheres em condição pós menopausa²¹⁻²³, onde apenas 1 apresentava osteoporose diagnosticada²⁰ e 1 trazia em sua amostra pacientes com diabetes mellitus tipo 2²³. Além disso, 3 estudos realizaram tratamento periodontal não-cirúrgico (Raspagem e alisamento radicular) no estudo²¹⁻²³ e um estudo utilizou apenas o tratamento medicamentoso²⁰.

Três estudos comparavam grupo com tratamento utilizando ALN com um grupo sem tratamento de ALN²¹⁻²³, porém 1 estudo comparou o ALN com Terapia de Reposição Hormonal (HRT) e a combinação dos tratamentos (HRT + ALN)²⁰.

Acerca da utilização do ALN, 3 estudos fizeram uso de uma dosagem de 10 mg/dia^{20,21,23} e 1 estudo 70 mg/dia²². Os parâmetros analisados foram profundidade de

sondagem²¹⁻²³, densidade mineral óssea^{21,22}, nível de inserção clínica²¹⁻²³, sangramento a sondagem²², número de dentes com bolsas periodontais e presença de MMP-8 no fluido crevicular²⁰.

O ALN melhorou significativamente o sangramento a sondagem após tratamento de 6 meses (Baseline - Control: 2.52 ± 0.75 | Alendronate: 2.79 ± 0.75 ; Final - Control: 1.69 ± 0.42 Alendronate: 1.93 ± 0.43)²² em relação aos valores basais e em comparação com o controle. Quanto aos níveis de MMP-8, os níveis aumentaram significativamente em relação aos níveis basais em uma das bolsas periodontais no grupo ALN e nenhuma diferença foi encontrada quando da análise do HRT ou da combinação HRT + ALN²⁰.

Nenhum dos estudos incluídos relatou ocorrência de osteonecrose induzida por medicamentos (MRONJ).

TABELA 3 Coletas de dados dos artigos incluídos na revisão

Autor	Rocha et al., 2001	Rocha et al., 2004	Evio et al., 2006	Gupta et al., 2020
População do Estudo	Pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 há pelo menos 5 anos e com periodontite comprovada por profundidade de sondagem > 3 mm e sem complicações decorrentes do diabetes.	Mulheres não fumantes, que estavam na pós-menopausa há pelo menos 1 ano e que não haviam sido submetidas a histerectomia ou ovariectomia	Pacientes do sexo feminino com osteoporose diagnosticada	Pacientes do sexo feminino sistematicamente saudáveis, que haviam atingido a menopausa e foram diagnosticadas com periodontite crônica, com pelo menos 20 dentes naturais e sem histórico de qualquer tipo de tratamento periodontal nos últimos 6 meses.

Amostra	20 Homens e 20 mulheres (50 a 60 anos) – n = 40	40 mulheres (55 a 65 anos)	90 mulheres (65 a 80 anos)	30 mulheres (51 a 65 anos)
Tempo de Estudo	6 meses	6 meses	2 anos	6 meses
Dosagem do Alendronato	10 mg/dia	10 mg/dia	10 mg/dia	70 mg/semana
Profundidade de Sondagem (mm)	Inicial Controle: 3.9 Alendronato: 4.1 Final Controle: 3,1 Alendronato: 2.8 Diferença (Inicial - Final): Controle (-0.87) Alendronato (-1.29)	Inicial Controle: 3.1 ± 0.4 Alendronato: 3.2 ± 0.6 Final Controle: -0.4 ± 0.4 Alendronato: -0.8 ± 0.3	-	Inicial Alendronato: 4.73±0.81 Controle: 4.33±0.51 Final Alendronato: 3.33±0.41 Controle: 3.12±0.46
Densidade Mineral Óssea (mm³)	-	Inicial Controle: 197 ± 109 Alendronato: 168 ± 95 Final Controle: -26 ± 81 Alendronato: 68 ± 47	-	Inicial Alendronato: 1.16±0.31 Controle: 0.95±0.26 Final Alendronato: 1.19±0.31 Controle: 0.93±0.26
Nível de Inserção Clínica (mm)	Inicial Controle: 6,0 Alendronato: 6,66 Final Controle: 5,2 Alendronato: 5,35 Diferença (Inicial - Final): Control (-	Inicial Controle: 4.5 ± 1.0 Alendronato: 4.3 ± 1.0 Final Controle: -0.5 ± 0.8 Alendronato: -0.99 ± 0.8	-	Inicial Alendronato: 2.94±0.73 Controle: 2.39±0.61 Final Alendronato: 2.18±0.49 Controle: 2.15±0.46

	0,80) Alendronato (-1,31)			
Número de Bolsas Periodontais	-	-	Inicial = Group 1 (HRT, Terapia de reposição hormonal) - 1.5 ± 2.0 Grupo 2 (ALN) - 1.6 ± 1.6 Grupo 3 (ALN + HRT) - 1.5 ± 1.9 Final = Grupo 1 (HRT, Terapia de reposição hormonal) - 2.1 ± 2.2 Grupo 2 (ALN) - 2.8 ± 2.0 Grupo 3 (ALN + HRT) - 2.8 ± 1.9	-
Outras análises	-	-	O ALN aumenta a taxa MMP8 no fluido salivar	Sangramento a Sondagem Inicial Controle: 2.52 ± 0.75 Alendronato: 2.79 ± 0.75 Final Controle: 1.69 ± 0.42 Alendronato: 1.93 ± 0.43
Conclusão	O tratamento com alendronato aumentou a altura do osso alveolar, reduziu a NIC e a profundidade de sondagem	O tratamento com alendronato aumentou a altura do osso alveolar, reduziu a distância entre o CAB e a JCE e diminuiu a mobilidade dentária. Outras medidas periodontais também melhoraram após o tratamento. A profundidade de sondagem e o sangramento gengival	Alendronato tendeu a aumentar os níveis de MMP-8 do GCF e não apresentou uma capacidade de redução de número de bolsas periodontais	A dose oral única de 70 mg de alendronato por semana é segura e eficaz na melhoria do resultado clínico da terapia periodontal não cirúrgica.

		apresentaram maior melhora no grupo ALN.		
--	--	--	--	--

2.3 Risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos estudos primários, foram utilizados os seguintes parâmetros: 1. Geração de seleção: a sequência de alocação foi gerada adequadamente? 2. Ocultação de alocação: a alocação foi ocultada adequadamente? 3. Ocultação de participantes e prestadores de cuidados para cada desfecho principal: o conhecimento do tratamento alocado foi adequadamente prevenido durante o estudo? 4. Ocultação dos avaliadores de resultados para cada desfecho principal: o conhecimento do tratamento alocado foi adequadamente prevenido durante o estudo? 5. Dados de resultados incompletos para cada desfecho principal: mais de 10% dos participantes como sorteio e com e dados de resultados incompletos foram tratados adequadamente? 6. Relatório seletivo de resultados: houve alguma sugestão de relatórios seletivos de resultados? 7. Outras fontes de viés: o estudo aparentemente estava livre de outros problemas que poderiam colocá-lo em alto risco de viés?

Quanto à geração de seleção, todos os artigos apresentam randomização da população a ser estudada, caracterizando baixo risco de viés. Se tratando de ocultação de alocação, apenas o estudo de Evio et al. não trouxe em seu estudo clareza no método de ocultação, configurando um risco pouco claro de viés, enquanto os outros estudos apresentaram baixo risco de viés. Na questão de ocultação de participantes e prestadores de cuidados, apenas o estudo de Gupta et al mostrou um claro cegamento tanto dos participantes dos estudos quanto do investigador da pesquisa, caracterizando um baixo risco de viés, enquanto os outros 3 estudos apresentaram clareza apenas no cegamento dos participantes e não trouxeram uma metodologia clara de cegamento para os investigadores da pesquisa, sendo assim definidos com um risco pouco claro de viés. Quanto às outras questões, nenhum estudo apresentou uma definição clara da realização ou da não realização das mesmas, caracterizando um risco pouco claro de viés. A figura

2 traz um resumo dos estudos em relação ao risco de viés para as questões apresentadas acima.

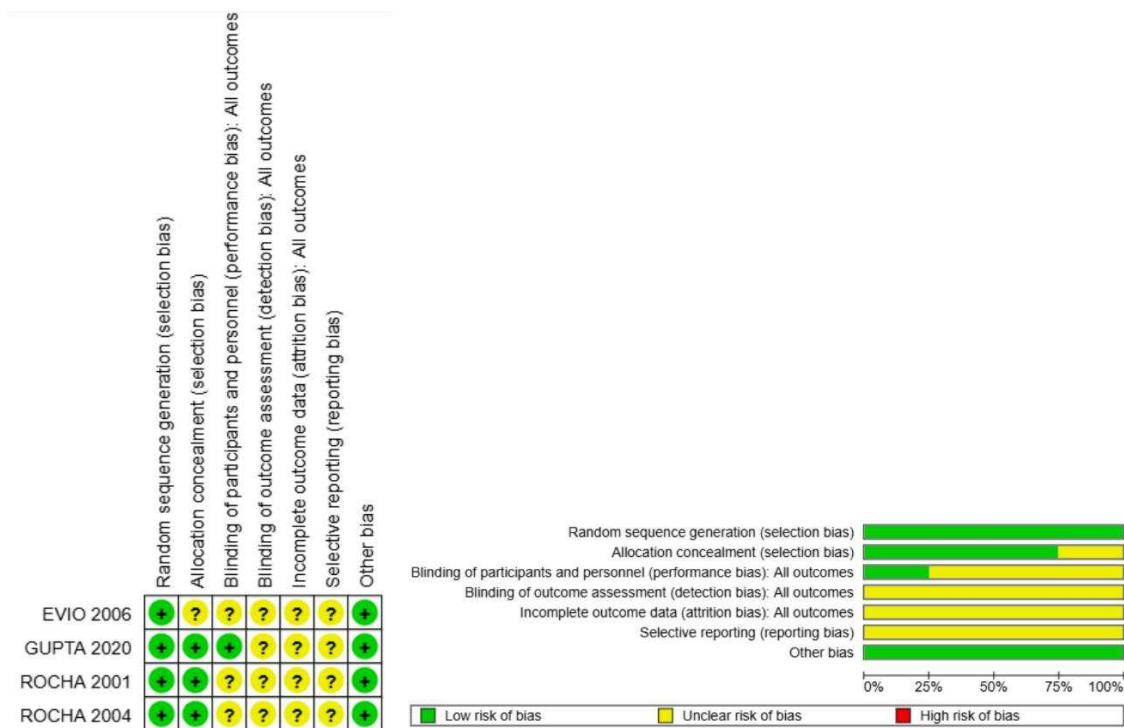


FIGURA 2 A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi feita usando a ferramenta SYRCLE RoB

2.4 Meta-análise

Ao final do screening quatro estudos foram incluídos na revisão sistemática totalizando 75 pacientes no grupo ALN e 73 pacientes no grupo controle. Em suma houve maior redução dos parâmetros periodontais no grupo ALN ($p<0.001$) com um d de Cohen de alto impacto de -0.91 [CI95% = -1.44, -0.37].

Quando os desfechos foram analisados individualmente o grupo ALN mostrou discreta redução da profundidade de sondagem de -0.97 [-2.04, 0.10] mm sem diferença significativa entre os tratamentos. Houve heterogeneidade significativa ($p<0.001$, $I^2 = 95\%$) e na análise one-of-out quando o estudo de Rocha et al., 2001 foi removido houve superioridade do grupo ALN com maior redução de -0.36 [-0.55, -0.16] mm na profundidade de sondagem ($p<0.001$).

A perda de inserção demonstrou melhora significativa no grupo ALN ($p=0.040$) de -0.89 [-1.75, -0.03] mm, houve heterogeneidade significativa ($p=0.010$, $I^2 = 77\%$) e na

análise one-of-out quando os estudos de Gupta et al., 2020 e Rocha et al., 2004 foram removidos, houve diluição desse benefício clínico ($p>0.05$).

Com relação ao número de dentes com bolsas periodontais não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0.870$).

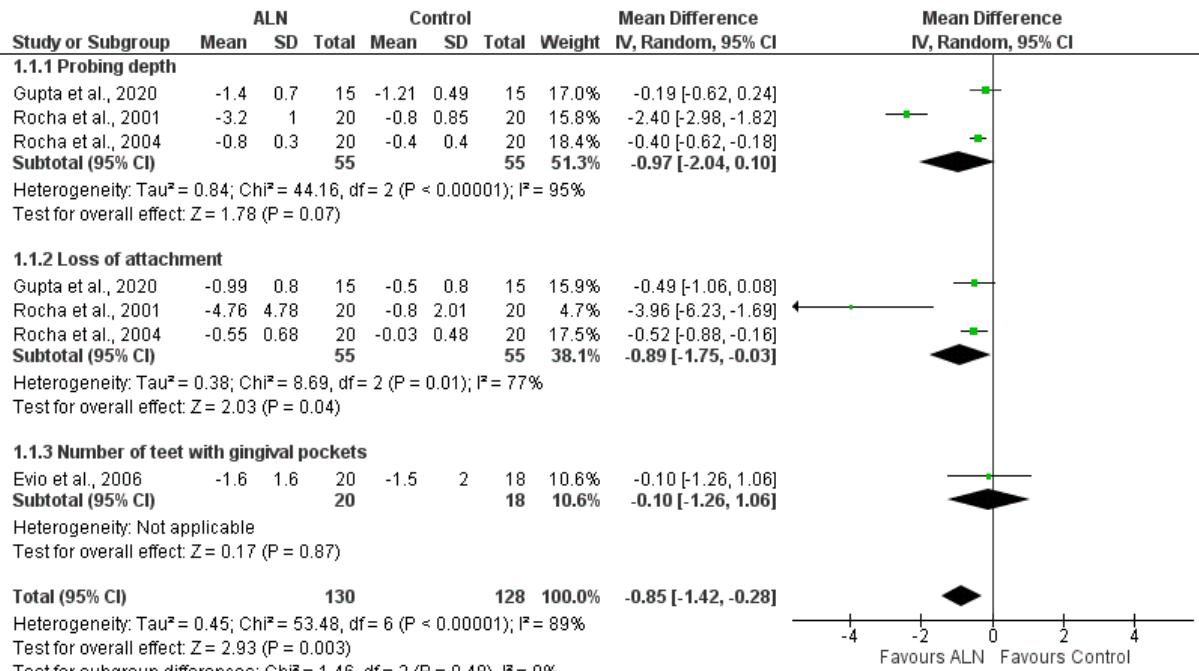


FIGURA 3 Meta-análise de estudos sobre os parâmetros de profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e número de dentes com bolsas periodontais.

Com relação à densidade mineral, apesar dos estudos primários^{21,22} mostrarem efeito significativamente positivo do ALN no aumento da DMO na periodontite, quando submetidos à meta-análise não houve diferença entre os grupos de estudo ($p=0.260$) conforme indicado (Fig.4). Apenas dois trabalhos tinham dados para análise não sendo possível análise de risco de viés de publicação e análise one-of-out.

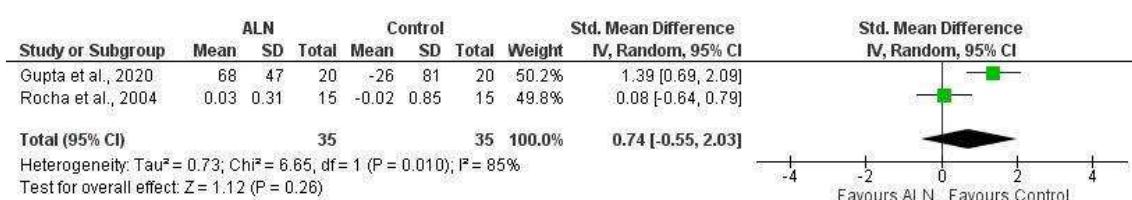


FIGURA 4 Meta-análise de estudos sobre o parâmetro de densidade mineral óssea

O funnel plot (Fig. 5) mostrou boa distribuição dos pontos dos dois lados do funil e o teste de Egger não demonstrou risco de viés de publicação significativo ($p=0,086$).

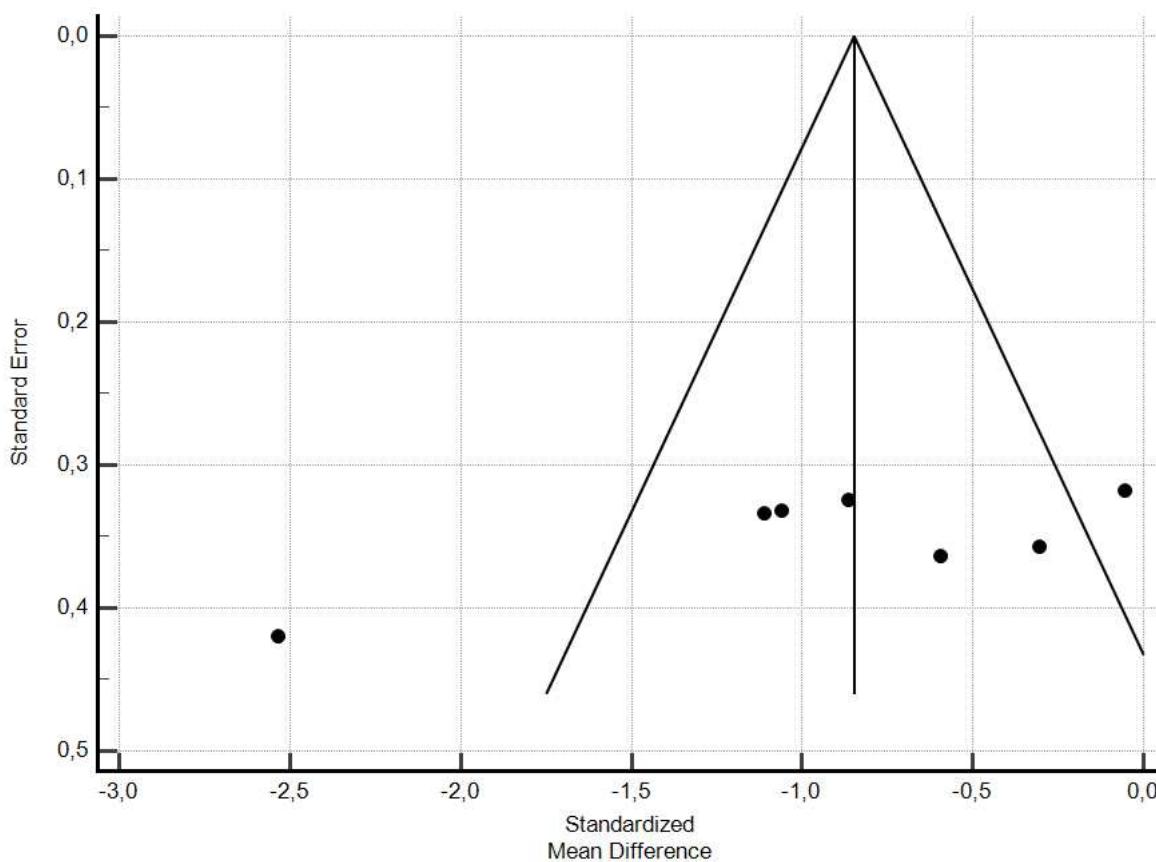


FIGURA 5 Funnel Plot para Análise de Risco de Viés de Estudo.

3. DISCUSSÃO

O principal achado clínico da periodontite remete à reabsorção óssea alveolar e isso é devido a uma intensa atividade osteoclástica, causando um desequilíbrio na remodelação óssea e, dito isso, alguns parâmetros clínicos são de muita relevância para atestar a saúde periodontal e o envolvimento do osso alveolar como, por exemplo, profundidade de sondagem e o nível de inserção clínica^{1,7,24,25}. Nesse estudo, esses parâmetros, dentre outros, foram considerados para análise do efeito do tratamento com o ALN no tratamento periodontal.

Nossos resultados mostram que o ALN foi capaz de exercer um efeito positivo na melhora dos parâmetros periodontais de profundidade de sondagem, nível de inserção e sangramento à sondagem clínica. Uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados conduzida por Arena et al. avaliando o efeito do ALN tópico mostrou uma melhora significativa dos parâmetros clínicos periodontais de PS e NIC.

Tais dados fortalecem os achados dessa revisão, mostrando o efeito benéfico do ALN tanto por administração oral quanto por via tópica. Além disso, no nosso estudo foi indicado que tenha sido efetivo na melhoria de um dos parâmetros inflamatórios como sangramento à sondagem, corroborando com achados na literatura, em que já foi relatado um potencial anti-inflamatório do ALN²⁶.

Quanto à densidade mineral óssea, apesar da meta-análise não trazer uma diferença estatisticamente significante no aumento da DMO quando do uso do ALN, os estudos primários mostraram que o tratamento com o ALN promoveu um aumento da DMO, em comparação com o controle, significativamente estatístico^{21,22}.

O ALN é um importante antirreabsortivo e bem relatado na literatura como um dos principais tratamento da osteoporose principalmente pela sua capacidade de aumentar a densidade mineral óssea. Com a inibição da atividade osteoclastica, a remodelação óssea é favorecida e um fortalecimento do tecido ósseo nos casos de pacientes osteoporóticos é evidenciado^{15,27}. Tratando-se de uma doença que também envolve reabsorção óssea, houve a hipótese do ALN também apresentar efeitos positivos frente à DMO na periodontite.

Nessa revisão foi evidenciado efeito significativo do ALN no aumento da DMO na doença periodontal na análise dos estudos primários, isso pode estar relacionado com o fato do ALN atuar tanto na proteção contra a perda óssea, por meio de sua inibição da atividade osteoclastica como, também, na indução de neoformação óssea, através de sua ação em osteoblastos, como já relatado na literatura^{13,14,28}. Esse achado, corrobora a literatura, que já mostrou efeito positivo do ALN de administração tópica no aumento da densidade mineral óssea no contexto periodontal em um ensaio clínico randomizado²⁹. Vale ressaltar, que a quantidade baixa de estudos que avaliaram a densidade mineral óssea pode justificar o resultado encontrado na meta-análise. Assim, é importante que mais estudos sejam delineados a fim de comprovar o benefício do ALN administrado por via oral na densidade mineral óssea na periodontite.

Por outro, quanto ao número de bolsas periodontais, não houve diferença significante após tratamento. Além disso, um estudo que avaliou a taxa de presença de MMP-8 no fluido crevicular, mostrou que no grupo tratado com ALN foi evidenciado um aumento da taxa de MMP-8 quando comparado com HRT e a combinação HRT + ALN.

O ALN, dentre outros bisfosfonatos, já mostrou efeito inibidor da atividade catalítica de Metaloproteinases (MMPs), entre elas a MMP-8, em estudos *in vitro*^{30,31}. Nessa revisão, um dos estudos apresentou a avaliação do efeito do ALN na taxa de MMP-

8 no fluido crevicular, onde foi evidenciado um aumento significativo na taxa de MMP-8 no grupo tratado com ALN. A MMP-8 é relatada na literatura como a principal enzima proteolítica na periodontite e um importante marcador inflamatório da doença periodontal, sendo detectada em níveis elevados em uma condição periodontal comprometida^{32,33}. Além disso, os níveis de MMP-8 são diretamente correlacionados na literatura com os demais parâmetros periodontais como profundidade de sondagem e nível de inserção clínica³⁴. Nesse contexto, o tratamento com o ALN não ofereceu uma ação anti-inflamatória, uma vez que não foi evidenciado diminuição dos níveis na MMP-8 no fluido crevicular gengival. Um fator que pode ter sido preponderante para tal achado é a não opção pelo tratamento mecânico não-cirúrgico de raspagem e alisamento radicular na metodologia desse ensaio clínico. A raspagem e o alisamento radicular são de fundamental importância para o tratamento da periodontite e com considerável efeito sobre mediadores inflamatórios da doença, entre eles a MMP-8^{9,35}. Assim, de forma isolada o ALN não foi capaz de reduzir os níveis de MMP-8.

Considerando, os riscos da utilização de bisfosfonatos, o tratamento com ALN apresenta um risco claro da ocorrência de osteonecrose induzida por medicamentos (MRONJ)³⁵. De acordo com a literatura, quanto maior o tempo de tratamento, maior o risco de tal complicaçāo do fármaco. Nessa revisão, nenhum estudo relatou qualquer tipo de complicaçāo oriunda do ALN, bem como não houve relatos de ocorrência de MRONJ^{36,37}. O tempo curto de intervenção e a terapia mecânica não-cirúrgica, podem explicar o baixo risco para ocorrência de MRONJ nesse estudo.

A literatura corrobora a eficácia do ALN na periodontite quando da melhora dos parâmetros da doença. Nessa primeira revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos avaliando o ALN por via oral na periodontite, tem-se a ratificação desse achado. No entanto, o estudo enfrenta limitações como a pouca quantidade de estudos disponíveis e a homogeneidade de metodologias e de análises nos ensaios clínicos incluídos nesse estudo. À luz dos achados nessa revisão, o ALN parece ter um potencial significativo de contra a periodontite através de ações antirreabsortivas via inibição osteoclásticas.

4. CONCLUSÃO

O Alendronato de sódio administrado por via oral é capaz de melhorar parâmetros clínicos da periodontite como profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, mas não parece ter um efeito significativo frente à densidade mineral óssea na doença. Além

disso, o ALN não parecer ser um risco de MRONJ na periodontite. No entanto, mais estudos com metodologias bem detalhadas e avaliação homogênea dos parâmetros periodontais são necessárias para elucidar acerca do alcance do efeito positivo do ALN na periodontite.

REFERÊNCIAS

- 1 - Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., ... & Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S173-S182.
- 2 - Alghamdi, B., Jeon, H. H., Ni, J., Qiu, D., Liu, A., Hong, J. J., ... & Graves, D. T. (2023). Osteoimmunology in periodontitis and orthodontic tooth movement. *Current osteoporosis reports*, 21(2), 128-146.
- 3 - HAJISHENGALLIS, George; LAMONT, Richard J. Polymicrobial communities in periodontal disease: Their quasi-organismal nature and dialogue with the host. **Periodontology 2000**, v. 86, n. 1, p. 210-230, 2021.
- 4 - Loos, B. G., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 26-39.
- 5 - Ming, J., Cronin, S. J., & Penninger, J. M. (2020). Targeting the RANKL/RANK/OPG axis for cancer therapy. *Frontiers in Oncology*, 10, 1283.

- 6 - Guder, C., Gravius, S., Burger, C., Wirtz, D. C., & Schildberg, F. A. (2020). Osteoimmunology: a current update of the interplay between bone and the immune system. *Frontiers in Immunology*, 11, 58.
- 7 - Apolinario Vieira, G. H., Aparecida Rivas, A. C., Figueiredo Costa, K., Ferreira Oliveira, L. F., Tanaka Suzuki, K., Reis Messora, M., ... & Taba Jr, M. (2021). Specific inhibition of IL-6 receptor attenuates inflammatory bone loss in experimental periodontitis. *Journal of periodontology*, 92(10), 1460-1469.
- 8 - Kieser, J. B. (1994). Non-surgical periodontal therapy. In *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology* (pp. 131-158). Germany: Quintessence Publishing Co.
- 9 - Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Berglundh, T., ... & Wennström, J. (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of clinical periodontology*, 47, 4-60.
- 10 - Teughels, W., Feres, M., Oud, V., Martín, C., Matesanz, P., & Herrera, D. (2020). Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 47, 257-281.
- 11 - Ren, J., Fok, M. R., Zhang, Y., Han, B., & Lin, Y. (2023). The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts to periodontal treatment and in periodontal regeneration. *Journal of translational medicine*, 21(1), 149.
- 12 - Silva, M. M. D. (2020). Terapia por bisfosfonatos nitrogenados: avaliação em ratos da estrutura periodontal.
- 13 - Freire, J. O. A., Sá, D. P., Toro, L. F., Rocha, T. E., Ferreira, L. C., Abreu-Costa, L., ... & Ervolino, E. (2018). Análise do processo de reparação tecidual diante de diferentes opções de tratamento da periodontite em ratos sob terapia com Zoledronato. *ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION*, 7.
- 14 - Franco, B. D. S. T., & da Silva, V. R. S. (2019). EFEITOS DO RANELATO DE ESTRÔNCIO NA PERDA ÓSSEA INDUZIDA POR LIGADURA EM RATAS COM DEFICIÊNCIA DE ESTRÓGENO. *Revista Saúde-UNG-Ser-ISSN 1982-3282*, 13(2 ESP), 41-41.
- 15 - Vázquez, F. L., Hernández, S. H., Triguero, C. C., Prado, M. J. A., & Ballesteros, L. C. (2015). Prescription of alendronate and risedronate in men: off-label use in a health area. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 11(2), 64-67.

- 16 - Tricarico, P. M., Girardelli, M., Kleiner, G., Knowles, A., Valencic, E., Crovella, S., & Marcuzzi, A. (2015). Alendronate, a double-edged sword acting in the mevalonate pathway. *Molecular Medicine Reports*, 12(3), 4238-4242.
- 17 - Jung, K., Kim, J., Ahn, G., Matsuda, H., Akane, T., Ahn, M., & Shin, T. (2020). Alendronate alleviates the symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis. *International Immunopharmacology*, 84, 106534.
- 18 - Goes, P., Melo, I. M., Silva, L. M. C. M., Benevides, N. M. B., Alencar, N. M. N., Ribeiro, R. A., & Lima, V. (2014). Low-dose combination of alendronate and atorvastatin reduces ligature-induced alveolar bone loss in rats. *Journal of periodontal research*, 49(1), 45-54.
- 19 - Arena, C., Caponio, V. C. A., Zhurakivska, K., Lo Russo, L., Lo Muzio, L., & Troiano, G. (2022). Added effect of 1% topical alendronate in intra-bony and inter-radicular defects as part of step II periodontal therapy: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Oral Health*, 22(1), 15.
- 20 - Eviö, S., Tarkkila, L., Sorsa, T., Furuholm, J., Välimäki, M. J., Ylikorkala, O., ... & Meurman, J. H. (2006). Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on saliva, periodontal conditions and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in women with osteoporosis. *Oral diseases*, 12(2), 187-193.
- 21 - Rocha, M. L., Malacara, J. M., Sánchez-Marin, F. J., de la Torre, C. J. V., & Fajardo, M. E. (2004). Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of periodontology*, 75(12), 1579-1585.
- 22 - Gupta, S., Mathur, S., Kapoor, A., Vijay, S., Khatri, R. K., & Srivastava, R. (2020). Clinical efficacy of amino bisphosphonate on periodontal disease status in postmenopausal women: Randomized double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(9), 4919-4924.
- 23 - Rocha, M., Nava, L. E., de la Torre, C. V., Sánchez-Marín, F., Garay-Sevilla, M. E., & Malacara, J. M. (2001). Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of periodontology*, 72(2), 204-209.
- 24 - Jurdziński, K. T., Potempa, J., & Grabiec, A. M. (2020). Epigenetic regulation of inflammation in periodontitis: cellular mechanisms and therapeutic potential. *Clinical epigenetics*, 12(1), 186.

- 25 - Zhou, S. Y., Duan, X. Q., Hu, R., & Ouyang, X. Y. (2013). Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF- α , IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. *Chin J Dent Res*, 16(2), 145-51.
- 26 - Jung, K., Kim, J., Ahn, G., Matsuda, H., Akane, T., Ahn, M., & Shin, T. (2020). Alendronate alleviates the symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis. *International Immunopharmacology*, 84, 106534.
- 27 - VRAHNAS, Christina et al. Differing effects of parathyroid hormone, alendronate, and odanacatib on bone formation and on the mineralization process in intracortical and endocortical bone of ovariectomized rabbits. **Calcified Tissue International**, v. 103, p. 625-637, 2018.
- 28 - Ma, X., Xu, Z., Ding, S., Yi, G., & Wang, Q. (2018). Alendronate promotes osteoblast differentiation and bone formation in ovariectomy-induced osteoporosis through interferon- β /signal transducer and activator of transcription 1 pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(1), 182-190.
- 29 – Shetty, B., Karegowda, P., Khan, S. F., Yadalam, U., & Nambiar, M. (2022). 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*, 26(6), 591-599.
- 30 - Teronen, O., Heikkilä, P., Konttinen, Y. T., Laitinen, M., Salo, T., Hanemaaiger, R., ... & Sorsa, T. (1999). MMP inhibition and downregulation by bisphosphonates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 878(1), 453-465.
- 31 - Heikkilä, P., Teronen, O., Moilanen, M., Konttinen, Y. T., Hanemaaiger, R., Laitinen, M., ... & Sorsa, T. (2002). Bisphosphonates inhibit stromelysin-1 (MMP-3), matrix metalloelastase (MMP-12), collagenase-3 (MMP-13) and enamelysin (MMP-20), but not urokinase-type plasminogen activator, and diminish invasion and migration of human malignant and endothelial cell lines. *Anti-cancer drugs*, 13(3), 245-254.
- 32 - Räisänen, I. T., Umeizudike, K. A., Pärnänen, P., Heikkilä, P., Tervahartiala, T., Nwhator, S. O., ... & Sorsa, T. (2020). Periodontal disease and targeted prevention using aMMP-8 point-of-care oral fluid analytics in the COVID-19 era. *Medical hypotheses*, 144, 110276.
- 33 - Hernández, M., Baeza, M., Räisänen, I. T., Contreras, J., Tervahartiala, T., Chaparro, A., ... & Hernández-Ríos, P. (2021). Active MMP-8 quantitative test as an adjunctive tool for early diagnosis of periodontitis. *Diagnostics*, 11(8), 1503.

- 34 - Fatemi, K., Rezaee, S. A., Banihashemrad, S. A., Keyvanfar, S., & Eslami, M. (2020). Importance of MMP-8 in salivary and gingival crevicular fluids of periodontitis patients. *Iranian journal of immunology*, 17(3), 236-243.
- 35 - Konopka, Ł., Pietrzak, A., & Brzezińska-Błaszczyk, E. (2012). Effect of scaling and root planing on interleukin-1 β , interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *Journal of periodontal research*, 47(6), 681-688.
- 36 - Browne, M., Miles, B., & Mackey, J. (2024, March). Efficacy and risk of osteonecrosis of the jaw for pamidronate, zoledronic acid, and denosumab in comparison to alendronate in multiple myeloma patients. In *Baylor University Medical Center Proceedings* (Vol. 37, No. 2, pp. 227-229). Taylor & Francis.
- 37 - Bin, W. S., Hellstein, J. W., & Kalmar, J. R. (2006). Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*, 144(10), 753-761

REFERÊNCIAS

- AGUIRRE, J. I.; CASTILLO, E. J.; KIMMEL, D. B. Preclinical models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). **Bone**, v. 153, p. 116184, 2021.
- APOLINARIO VIEIRA, Gustavo H. et al. Specific inhibition of IL-6 receptor attenuates inflammatory bone loss in experimental periodontitis. **Journal of periodontology**, v. 92, n. 10, p. 1460-1469, 2021.
- ASSALLO, Robert. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. **Journal of dental research**, v. 91, n. 2, p. 142-149, 2012.
- BARTOLD, Mark et al. Mesenchymal stem cells and biologic factors leading to bone formation. **Journal of clinical periodontology**, v. 46, p. 12-32, 2019.
- BARUTTA, Federica et al. Novel insight into the mechanisms of the bidirectional relationship between diabetes and periodontitis. **Biomedicines**, v. 10, n. 1, p. 178, 2022.
- CARE, Diabetes. Care in diabetes—2022. **Diabetes care**, v. 45, p. S17, 2022.

CATON, Jack G. et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. **Journal of periodontology**, v. 89, p. S1-S8, 2018.

DRAKE, Matthew T.; CLARKE, Bart L.; KHOSLA, Sundeep. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. In: **Mayo clinic proceedings**. Elsevier, 2008. p. 1032-1045.

FRANCO, Beatriz da Silva Tavares; DA SILVA, Vanessa Renata Santos. Efeitos do ranelato de estrôncio na perda óssea induzida por ligadura em ratas com deficiência de estrógeno. **Revista Saúde-UNG-Ser**, v. 13, n. 2 ESP, p. 41, 2020.

FREIRE, J. O. A. et al. Análise do processo de reparação tecidual diante de diferentes opções de tratamento da periodontite em ratos sob terapia com Zoledronato. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, v. 7, 2018.

FUKUMOTO, Seiji. Osteocytes and Wnt signaling. **Clinical calcium**, v. 29, n. 3, p. 317-321, 2019.

GOES, P. et al. Low-dose combination of alendronate and atorvastatin reduces ligature-induced alveolar bone loss in rats. **Journal of periodontal research**, v. 49, n. 1, p. 45-54, 2014.

GUDER, Christian et al. Osteoimmunology: a current update of the interplay between bone and the immune system. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 58, 2020.

GRAVES, Dana T. et al. Osteocytes play an important role in experimental periodontitis in healthy and diabetic mice through expression of RANKL. **Journal of clinical periodontology**, v. 45, n. 3, p. 285-292, 2018.

GRAVES, Dana T.; DING, Zhenjiang; YANG, Yingming. The impact of diabetes on periodontal diseases. **Periodontology 2000**, v. 82, n. 1, p. 214-224, 2020.

IPSHITA, Sahu et al. One percent alendronate and Aloe vera gel local host modulating agents in chronic periodontitis patients with class II furcation defects: A randomized, controlled clinical trial. **Journal of Investigative and Clinical Dentistry**, v. 9, n. 3, p. e12334, 2018.

ITO, Hisanori et al. Effect of hypoxia on the expression of CCAAT/enhancer-binding protein β and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand in periodontal ligament cells. **Journal of Oral Science**, v. 60, n. 4, p. 544-551, 2018.

JIANG, Yaling et al. The impact of smoking on subgingival microflora: from periodontal health to disease. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 66, 2020.

JUNG, Kyungsook et al. Alendronate alleviates the symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis. **International Immunopharmacology**, v. 84, p. 106534, 2020.

JURDZIŃSKI, Krzysztof T.; POTEMPA, Jan; GRABIEC, Aleksander M. Epigenetic regulation of inflammation in periodontitis: cellular mechanisms and therapeutic potential. **Clinical epigenetics**, v. 12, n. 1, p. 186, 2020.

KIESER, J. Bernard. Non-surgical periodontal therapy. In: **Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology**. Germany: Quintessence Publishing Co, 1994. p. 131-158.

LOOS, Bruno G.; VAN DYKE, Thomas E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. **Periodontology 2000**, v. 83, n. 1, p. 26-39, 2020.

LÓPEZ ROLDÁN, Andrés; GARCÍA GIMÉNEZ, José Luis; ALPISTE ILLUECA, Francisco. Impact of periodontal treatment on the RANKL/OPG ratio in crevicular fluid. **PLoS One**, v. 15, n. 1, p. e0227757, 2020.

MA, Xiaoqing et al. Alendronate promotes osteoblast differentiation and bone formation in ovariectomy-induced osteoporosis through interferon- β /signal transducer and activator of transcription 1 pathway. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 15, n. 1, p. 182-190, 2018.

MADEIRA, Miguel et al. Prevention and treatment of oral adverse effects of anti-resorptive medications for osteoporosis—A position paper of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Stomatology and Oral Pathology (Sobep), and Brazilian Association for Bone Evaluation and Osteometabolism (Abrasso). **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 64, n. 6, p. 664-672, 2020.

MENEZES, Adriana MA et al. Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. **Journal of periodontology**, v. 76, n. 11, p. 1901-1909, 2005.

MING, Jie; CRONIN, Shane JF; PENNINGER, Josef M. Targeting the RANKL/RANK/OPG axis for cancer therapy. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 1283, 2020.

NICOLATOU-GALITIS, Ourania et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-anti-resorptive medications: a systematic review. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, p. 383-394, 2019.

OLIVEIRA, Fred Lucas Pinto et al. Sodium alendronate is an effective adjunctive therapy for treating periodontitis in male rats treated with anticancer chemotherapy. **Archives of Oral Biology**, v. 155, p. 105794, 2023.

PAPAPANOU, Panos N. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of periodontology**, v. 89, p. S173-S182, 2018.

PARK, Jin Hee; LEE, Na Kyung; LEE, Soo Young. Current understanding of RANK signaling in osteoclast differentiation and maturation. **Molecules and cells**, v. 40, n. 10, p. 706-713, 2017.

REN, Jianhan et al. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts to periodontal treatment and in periodontal regeneration. **Journal of Translational Medicine**, v. 21, n. 1, p. 149, 2023.

SANZ, Mariano et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. **Journal of clinical periodontology**, v. 47, p. 4-60, 2020.

SHARMA, Anuj; RAMAN, Achala; PRADEEP, Avani Raju. Role of 1% alendronate gel as adjunct to mechanical therapy in the treatment of chronic periodontitis among smokers. **Journal of Applied Oral Science**, v. 25, n. 3, p. 243-249, 2017.

SHEOKAND, Vidushi; CHADHA, Vandana Srikrishna; PALWANKAR, Pooja. 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**, v. 9, n. 2, p. 198-203, 2019.

SILVA, Mateus Müller da. Terapia por bisfosfonatos nitrogenados: avaliação em ratos da estrutura periodontal. 2020.

SLOTS, Jørgen. Periodontitis: facts, fallacies and the future. **Periodontology 2000**, v. 75, n. 1, p. 7-23, 2017.

STÖHR, Julia et al. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 13686, 2021.

TEUGHELS, Wim et al. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 47, p. 257-281, 2020.

VÁZQUEZ, Fernando León et al. Prescription of alendronate and risedronate in men: off-label use in a health area. **Reumatología Clínica (English Edition)**, v. 11, n. 2, p. 64-67, 2015.

VRAHNAS, Christina et al. Differing effects of parathyroid hormone, alendronate, and odanacatib on bone formation and on the mineralization process in intracortical and endocortical bone of ovariectomized rabbits. **Calcified Tissue International**, v. 103, p. 625-637, 2018.

WENG, Weidong; LI, Hongming; ZHU, Sheng. An overlooked bone metabolic disorder: cigarette smoking-induced osteoporosis. **Genes**, v. 13, n. 5, p. 806, 2022.

World Health Organization – WHO (2021). **Data and statistics Oral Health**.

ZHANG, Jiaxin et al. The impact of smoking on subgingival plaque and the development of periodontitis: a literature review. **Frontiers in Oral Health**, v. 2, p. 751099, 2021.

ZHOU, Shuang Ying et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF- α , IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. **Chin J Dent Res**, v. 16, n. 2, p. 145-51, 2013.

