



BISFOSFONATOS COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA DA PERIODONTITE

ARTIGO DE REVISÃO

FACHADA, Larissa Ferreira¹

FACHADA, Larissa Ferreira. **Bisfosfonatos como alternativa terapêutica da periodontite**. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano. 07, Ed. 10, Vol. 03, pp. 35-47. Outubro de 2022. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/odontologia/alternativaterapeutica>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/odontologia/alternativa-terapeutica

RESUMO

A periodontite é uma doença imunoinflamatória caracterizada, principalmente, pela perda de osso alveolar, onde os mediadores inflamatórios presentes atuam sobre o processo da osteoclastogênese, interferindo, assim, na remodelação óssea. Nesse contexto, novas alternativas e terapias vêm sendo buscadas com o objetivo de diminuir ou interromper as sequelas da doença periodontal. Dentre elas, destaca-se os Bisfosfonatos (BFs), fármacos que desempenham um papel relevante nas desordens ósseas metabólicas. Ante ao exposto, o presente artigo visou responder: como os bisfosfonatos podem ser utilizados no tratamento de periodontite? Desta forma, tem-se como objetivo revisar a literatura sobre o potencial uso dos BFs na terapia periodontal. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura. Como resultados, verifica-se que a literatura retrata vários resultados positivos quanto à utilização dos bisfosfonatos como alternativa terapêutica da periodontite. Entretanto, não se deve esquecer dos efeitos adversos a seu uso. Por fim, constata-se que os BFs atuam de forma a diminuir a atividade dos osteoclastos, aumentar a mineralização e a matriz óssea, reduzindo, desta forma, a perda óssea em doenças inflamatórias crônicas, tal como a periodontite.

Palavras-chave: Periodontite, Bisfosfonatos, Osteonecrose.

1. INTRODUÇÃO

As doenças periodontais constituem de um grupo de desordens inflamatórias e infecciosas dos tecidos gengivais e do suporte dentário. A patogênese de tais doenças



se relaciona à atributos de virulência de micro-organismos (MADIANOS *et al.*, 2005; TABA JUNIOR *et al.*, 2005).

Nesse contexto, sabe-se que a interação desequilibrada de micro-organismo e hospedeiro, há prejuízo na defesa inata do hospedeiro, oriundo da ação de modulação. No processo, desencadeia-se uma resposta protetora caracterizada por eventos inflamatórios que, paradoxalmente, podem danificar células e estruturas teciduais (TAUBMAN *et al.*, 2005; COCHRAN, 2008; DEO e BHONGADE, 2010).

A exacerbação à essa resposta é essencial para a evolução da gengivite a periodontite, o que torna a alteração da microbiota e o aumento de sua carga, responsáveis pela inflamação patológica e perda óssea. Nesse cenário, a periodontite, especificamente, refere-se à uma inflamação de caráter infeccioso que se estende aos tecidos de suporte, caracterizada pela reabsorção do osso alveolar e, clinicamente, pela formação de bolsa periodontal, recessão gengival, lesão de furca e mobilidade dental (KINANE, 2001; PIHLSTROM *et al.*, 2005; FRODGE *et al.*, 2008), sendo esta uma patologia de alta prevalência e considerada a principal causa de perda dentária em adultos em todo mundo (SHAJU *et al.*, 2011; AL-HARTHI *et al.*, 2013).

Resultantes da periodontite, como: o aumento da permeabilidade e ulceração do epitélio, permitem o ingresso de produtos microbianos, levando a contínua produção de citocinas inflamatórias, com interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa e prostaglandina-E₂.

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 IL-6, IL-17, IL-8, além de ativar o sistema complemento. A ativação dos osteoclastos, produz ácidos e hidrolases ácidas que descalcificam o conteúdo mineral do osso e degradam a matriz orgânica. Junto ao recrutamento de células inflamatórias para o tecido conjuntivo (LIMA *et al.*, 2008; BARTOLD *et al.*, 2010), culminam na principal sequela da periodontite: a perda de osso alveolar.



Apesar da gama de procedimentos cirúrgicos regenerativos com base na utilização de enxertos, bem como em fatores de crescimento (CHEN e JIN, 2010), o desenvolvimento de estudos tem demonstrado bons resultados na utilização de ferramentas farmacológicas que minimizam a perda óssea alveolar, como terapia para a periodontite.

Dessa forma, os bisfosfonatos (BFs) se tornaram uma arma terapêutica para o tratamento de doenças ósseas, devido ao seu mecanismo de ação em diminuir a atividade dos osteoclastos e aumentar a mineralização e a matriz óssea (CHENG *et al.*, 2005; FLEISCH, 2002). Os BFs são alvos de diversas pesquisas, pela possibilidade de reduzir a perda óssea em doenças inflamatórias crônicas, tal como a periodontite (BADRAN, 2009).

Ante ao exposto, o presente estudo trata-se de um artigo de revisão sobre os BFs no tratamento da doença periodontal, sendo norteado pela questão: como os bisfosfonatos podem ser utilizados no tratamento de periodontite? E tendo como objetivo revisar a literatura sobre o potencial uso dos BFs na terapia periodontal. Para isso, adotou-se como metodologia a revisão de literatura.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Na periodontite a reabsorção óssea é regulada pela interação dos osteoblastos com a ativação dos osteoclastos. Os osteoclastos têm a mesma origem do macrófago/monócito, respondendo como tais e produzindo citocinas que regulam as células desta linhagem. Nesse contexto, biomoléculas envolvidas na osteoclastogênese, como o receptor ativador do fator nuclear Kappa-B (RANK) e seu ligante RANK-L, incluindo a OPG, além das citocinas inflamatórias, como citadas anteriormente, regulam a homeostase óssea (DARVEAU, 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 devido ao aumento da proporção RANKL/OPG (DARVEAU, 2010).

Assim, estudos demonstraram 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; justamente por sua função ser de bloqueio do RANK-L ao RANK, impedindo assim a osteoclastogênese (CROTTI *et al.*, 2003).

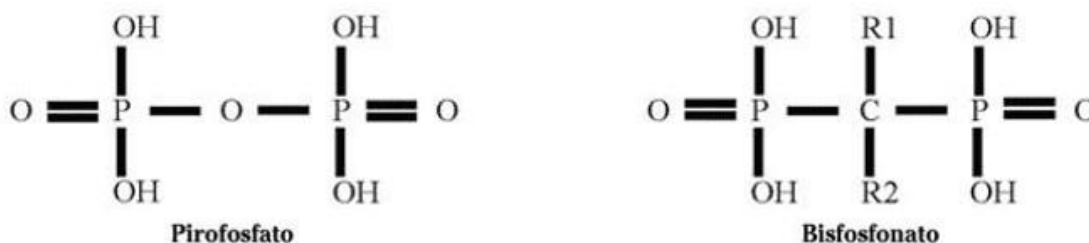
2.1 BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea (LUZ, 2007; ŞALVARCI e ALTINAY, 2015).

Nos bisfosfonatos, o átomo central de oxigênio é substituído por um de carbono, enquanto as cadeias laterais do carbono central fornecem diferentes BFs com a sua afinidade para a hidroxiapatita e as suas potências relativas (ŞALVARCI e ALTINAY, 2015). Isso permite, também, a possibilidade de variações no grupamento fosfato, alterações essas que resultam em mudanças significativas nos efeitos biológico, terapêutico e toxicológico desses fármacos. Ademais, é graças ao fosfato presente na extremidade da cadeia que os BFs possuem grande atração e fixação na superfície do osso. É importante salientar, também, 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.

Devido ao fato de não serem metabolizados no organismo humano, a sua concentração em nível ósseo é mantida por longos períodos interrompendo a reabsorção e diminuindo o *turnover* ósseo (MELO *et al.*, 2011). Além disso, eles exercem efeitos citotóxicos sobre os osteoclastos, diminuem a reabsorção óssea e aumentam a mineralização por inibirem especificamente a atividade dos osteoclastos através de atividade antiosteoclástica e antiangiogênica (NUNES *et al.*, 2010; ŞALVARCI e ALTINAY, 2015).

Figura 1. Estrutura química dos Pirofosfatos e Bisfosfonatos



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, conseqüentemente, o restabelecimento do processo “*turnover ósseo*”, onde sua excreção é feita pelos rins (CHENG *et al.*, 2005; LICATA, 2005).

2.2 CLASSIFICAÇÃO DOS BISFOSFONATOS

Os BFs são classificados em primeira e segunda geração (LUZ, 2007; NUNES *et al.*, 2010; ŞALVARCI e ALTINAY, 2015):

- Primeira geração: correspondem aos bisfosfonatos não-nitrogenados. São drogas menos potentes que se acumulam intracelularmente nos osteoclastos e induzem a apoptose. São eles: Etidronato, Clodronato e Tiludronato.
- Segunda geração: correspondem aos bisfosfonatos nitrogenados. São drogas mais potentes que atingem uma máxima concentração na matriz óssea e possuem uma meia vida longa. São eles: Pamidronato, Alendronato, Ibandronato, Risedronato e Ácido Zoledrônico. O Zoledronato corresponde ao mais potente, com dois átomos de nitrogênio, aumentando, assim, a sua eficácia.



2.3 MECANISMOS DE AÇÃO DOS BISFOSFONATOS

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 – no qual, o alvo final da ação são os osteoclastos, de forma direta ou indireta (FLEISCH, 2002).

Segundo Fleisch (2000), a ação do BFs se dá através de três níveis correlacionados. O primeiro é o nível tecidual, onde acontece a queda da quantidade e atividade dos osteoclastos, tendo como característica principal a diminuição do “*turnover ósseo*”. O segundo é o nível celular. Nesse momento, existe uma inibição no processo de recrutamento, de adesão e de atividade dos osteoclastos, cujo objetivo é que ocorra a apoptose destas células. Por fim, o terceiro nível é o molecular, onde acredita-se que o processo de transdução celular, mecanismo este de emissão de mensageiros secundários, sofre interferência dos BFs, através da reação com um receptor de superfície ou com uma enzima intracelular. Dessa maneira, na periodontite, os BFs atuariam amplificando esse processo e, ainda, inibiriam a ação das enzimas lisossomais, da síntese de PGs e das MMPs.

2.4 EFEITOS ADVERSOS DO USO DOS BISFOSFONATOS

Os efeitos adversos dessa classe de medicamentos dependem da via de administração, quantidade e tempo de utilização do medicamento. Os BFs utilizados por via oral estão relacionados a problemas do sistema gastrointestinal. Já aqueles administrados via intravenosa, podem acarretar elevação da temperatura corporal, como efeito mais brando. Ante a estes efeitos, cita-se a osteonecrose dos maxilares (ONM) induzida por bisfosfonatos, sendo esta uma condição mórbida, descrita pela primeira vez em 2003 por Max em doentes medicados com Pamidronato e Zoledronato (BROZOSKI *et al.*, 2012; VIDAL-REAL *et al.*, 2015; SMITH *et al.*, 2016).

Sua condição clínica resulta de fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea (MELO *et al.*, 2011), sendo definida com uma área de osso



exposto ou necrótico que não cicatriza dentro de oito semanas em pacientes que receberam tratamento com BFs na ausência de radioterapia dos maxilares (KAJIZONO *et al.*, 2015).

Recentemente, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais – AAOMS, ampliou sua definição, reconhecendo que a ONM pode se manifestar sem osso exposto (ACQUAVELLA *et al.*, 2016) e a considerando como um efeito tardio de grande impacto clínico.

Em 2014, o termo osteonecrose associada a medicamentos foi introduzido, substituindo a comum expressão relacionada com osteonecrose associada a bisfosfonatos, considerando que esta condição também pode resultar do tratamento com outras terapias de antiangiogênica e anti absorção, como o denosumabe (KAJIZONO *et al.*, 2015).

A etiopatogenia da ONM se dá através do mecanismo de ação dos BFs, pois estes alteram a homeostase normal do osso, resultando em uma cicatrização demorada, o que pode gerar necrose através da inibição da proliferação endotelial, podendo interromper a circulação intraóssea e o fluxo sanguíneo ósseo (BADROS *et al.*, 2006).

Nesse contexto, a ausência de reparo epitelial das exposições ósseas intraorais secundárias ao uso dos BFs, pode ser atribuída à toxicidade dos mesmos sobre o tecido epitelial provocada pelas altas concentrações do fármaco no tecido ósseo (BROZOSKI *et al.*, 2012). Além disso, o traumatismo da mucosa, a exposição de osso e dos tecidos circundantes à flora microbiana criam um ambiente inflamatório ácido, o que induz os bisfosfonatos a separarem-se do osso, acarretando a inibição das atividades dos osteoclastos e a redução na depuração de detritos ósseos, aumentando, desta forma, o desenvolvimento de osteomielite localizada (BRASIL, 2012).

Entretanto, é válido destacar que apesar de seus efeitos adversos, sobretudo a longo prazo, estes fármacos ainda são bastantes considerados cientificamente devido ao potencial antirreabsortivo que apresentam.



3. DISCUSSÃO

A ação dos BFs sobre a periodontite ocorre de modo a reduzir ou até mesmo prevenir a perda óssea alveolar. Além disso, alguns estudos demonstram que os BFs são capazes, não só de interferir no metabolismo ósseo, culminando na redução da reabsorção óssea, mas também possuem efeito anti-inflamatório (BADRAN *et al.*, 2009).

Nesse contexto, os fármacos intravenosos são indicados por ligarem-se às superfícies naturalmente mineralizadas e inibirem a reabsorção óssea, sendo o Ácido Zoledrônico, o mais potente e o mais utilizado (NUNES *et al.*, 2010; KAJIZONO *et al.*, 2015; LUZ, 2007). Entretanto, o manual da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC, relata que as diretrizes da American Society of Clinical Oncology – ASCO, publicadas em 2003, consideram os dados de superioridade do Zoledronato sobre o Pamidronato insuficientes, e recomendam igualmente a utilização destes dois BFs.

Um estudo realizado por Kaynak *et al.* (2000), a fim de demonstrar a eficácia do Alendronato (ALD) em prevenir a reabsorção óssea alveolar pós-cirúrgica, envolvendo o retalho mucoperiosteal em ratos, relatou que não houve diferenças significativas em relação ao: infiltrado inflamatório, número de osteoclastos e atividade osteoblástica. Porém, histologicamente, as fibras de colágeno foram bem formadas e densamente dispostas no grupo teste (Alendronato). Também, foram observadas alterações morfológicas na estrutura dos osteoclastos do grupo teste. As superfícies dos osteoclastos, nas lacunas de reabsorção, se apresentavam com regiões multinucleadas e achatadas contra o osso trabecular.

Outro estudo, realizado por Rocha *et al.* (2001), demonstra que a administração sistêmica do Alendronato em pacientes diabéticos, aumentou a altura óssea alveolar, reduziu a distância da junção cimento-esmalte ao osso e diminuiu a profundidade de sondagem, sendo esta uma mudança significativa quando comparada ao grupo placebo.



Já, Sharma e Pradeep (2012), testaram a eficácia clínica do gel de Alendronato a 1%, como adjuvante na raspagem e alisamento radicular no tratamento da periodontite agressiva. Observou-se melhora nos parâmetros clínicos periodontais, com redução significativa na profundidade de sondagem e no ganho de inserção clínica, sugerindo benefício no uso de gel de Alendronato em conjunto com o tratamento não-cirúrgico.

Um ano após, Pradeep *et al.* (2013), realizaram outro estudo controlado por placebo, avaliando também o efeito do ALD gel 1% administrado localmente, nas bolsas periodontais em associação com a raspagem e alisamento radicular em pacientes com defeitos classe II de furca. O gel foi administrado no interior dos defeitos periodontais e observou-se que o tratamento foi capaz de melhorar parâmetros clínicos de profundidade de bolsa, sangramento à sondagem e nível de inserção clínica, sem atingir significância estatística. Ainda, verificou-se que este foi capaz de aumentar o preenchimento ósseo.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista a relação de doenças do periodonto com alterações no padrão de remodelação óssea do tecido ósseo alveolar, é de se esperar que fármacos, como os BFs, sejam alvos de estudos na odontologia, especialmente nas áreas da periodontia e implantodontia.

Nesse contexto, o presente artigo, teve como objetivo revisar a literatura sobre o potencial uso dos BFs na terapia periodontal, sendo norteado pela questão: como os bisfosfonatos podem ser utilizados no tratamento de periodontite?

A partir dos estudos relatados, pode-se concluir que os BFs possuem potencial terapêutico no tratamento associado à periodontite, podendo assumir um papel importante na redução de perda óssea alveolar, uma vez que estes fármacos atuam de forma a diminuir a atividade dos osteoclastos, aumentar a mineralização e a matriz óssea, reduzindo, desta forma, a perda óssea em doenças inflamatórias crônicas.

A literatura, também, demonstra vários resultados positivos quanto à utilização dos bisfosfonatos, visando a terapia antirreabsortiva. Porém, existe a necessidade de mais



estudos para o conhecimento da real posologia efetiva e melhor via de administração associados ao seu uso, especialmente no tratamento periodontal.

Por fim, é válido destacar que, devido aos efeitos adversos associados aos BFs, como a osteonecrose, além dos fatores de risco odontológicos, se torna evidente a necessidade de maior atenção e conhecimento dos dentistas, principalmente quanto aos pacientes sistêmicos e suas medicações correspondentes.

REFERÊNCIAS

ACQUAVELLA J.; EHRENSTEIN V.; SCHIØDT M.; HEIDE-JØRGENSEN U.; KJELLMAN A.; HANSEN, S.; WEXELL, C. L.; HERLOFSON, B. B.; NOERHOLT, S. E.; MA, H.; ØHRLING, K.; HERNANDEZ, R. K.; SØRENSEN, H. T. Design and methods for a Scandinavian pharmacovigilance study of osteonecrosis of the jaw and serious infections among cancer patients treated with antiresorptive agents for the prevention of skeletal-related events. **Clinical Epidemiology**, n. 8, p. 267-272, 2016. Disponível em: DOI: 10.2147/CLEP.S107270. Acesso em: 03 out. 2022.

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. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/idj.12002>. Acesso em: 03 out. 2022.

BRASIL. **SB Brasil 2010**: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BADRAN, Z.; KRAEHEMANN, M. A.; GUICHEUX, J.; SOUEIDAN, A. Bisphosphonates in periodontal treatment: a review. **Oral Health Prev Dent**, v. 7, n. 1, p. 3-12, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19408809/>. Acesso em: 03 out. 2022.

BADROS, A.; WEIKEL, D.; SALAMA, A.; GOLOUBEVA, O.; SCHNEIDER, A.; RAPOPORT, A.; FENTON, R.; GAHRES, N.; SAUSVILLE, S.; ORD, R.; MEILLER, T. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. **J Clin Oncol**, vol. 24, n. 6, p. 945-952, 2006. Disponível em: doi: 10.1200/JCO.2005.04.2465. Acesso em: 03 out. 2022.

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. Disponível em: DOI: 10.1111/j.1600-0757.2010.00347.x. Acesso em: 03 out. 2022.



BROZOSKI, M. A.; TRAINAN, A. A.; DEBONIS, M. C. Z.; MARQUES, M. M.; NACLÉRIO-HOMEM, M. da G. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, n. 2, p. 260-270, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/r5V35PrxMJ7xk9PJVyJn3JC/?lang=pt&format=pdf>.

Acesso em: 03 out. 2022.

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. 1955, 2010. Disponível em: DOI: 10.1089/ten.TEB.2009.0562. Acesso em: 03 out. 2022.

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. Disponível em: DOI: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00384.x. Acesso em: 03 out. 2022.

COCHRAN, D. L. Inflammation and bone loss in periodontal disease. **J Periodontol**, v. 79, n. 8, p. 1569-1576, 2008. Disponível em: DOI: 10.1902/jop.2008.080233. Acesso em: 03 out. 2022.

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. Disponível em: DOI: 10.1034/j.16000765.2003.00615.x. Acesso em: 03 out. 2022.

DARVEAU, R. P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. **Macmillan Publisher**, v. 8, p. 481-490, 2010. Disponível em: DOI: 10.1038/nrmicro2337. Acesso em: 03 out. 2022.

DEO, V.; BHONGADE, M. L. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. **Dent Today**, v. 29, n. 9, p. 60-62, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20973418/>. Acesso em: 03 out. 2022.

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. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000200019>. Acesso em: 03 out. 2022.

FLEISCH, H. **Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient**. 4a ed. Academic Press, San Diego, California, 2000.

FLEISCH, H. Development of bisphosphonates. **Breast Cancer Res**, v. 4, n. 1, p. 3034, 2002. Disponível em: DOI: 10.1186/bcr414. Acesso em: 03 out. 2022.

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. Disponível em: DOI: 10.1902/jop.2008.080070. Acesso em: 03 out. 2022.

KAJIZONO, M.; SADA, H.; SUGIURA, Y.; SOGA, Y.; KITAMURA, Y.; MATSUOKA, J.; SENDO, T. Incidence and risk factors of osteonecrosis of the jaw in advanced cancer patients after treatment with zoledronic acid or denosumab: A retrospective cohort study. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, vol. 38, n. 12, p. 1850-1855, 2015. Disponível em: DOI: 10.1248/bpb.b15-00385. Acesso em: 03 out. 2022.

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.; TAUBMAN, 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. Disponível em: DOI: 10.2353/ajpath.2006.060180. Acesso em: 03 out. 2022.

KINANE, D. F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000, v. 25, p. 8-20, 2001. Disponível em: DOI: 10.1034/j.1600-0757.2001.22250102.x. Acesso em: 03 out. 2022.

LICATA, A. A. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. **Am Pharmacother**, v. 39, n. 4, p. 668-677, 2005. Disponível em: DOI:10.1345/aph.1E357. Acesso em: 03 out. 2022.

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. Disponível em: <https://silo.tips/download/r-periodontia-setembrovolume-18-numero-03-4>. Acesso em: 03 out. 2022.

LUZ, A. M. de A. **Avaliação clínica e radiográfica da osteonecrose maxilomandibular associada ao uso de bisfosfonatos em pacientes com câncer**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Brasília, 2007.

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. Disponível em: DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00821.x. Acesso em: 03 out. 2022.

MELO, J. R. de; CETERTICH, A. C.; BORDINI, P. J. Osteonecrose associada aos bisfosfonatos e suas implicações na prática da implantodontia: revisão da literatura. **Innov I Implant J, Biomater Esthet**, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 47-55, set./dez. 2011.



NUNES, V.; LOPES, B.; LORDANI, R. X.; ALVES, J.; ROCHA, R.; MACHADO, W.; OLIVEIRA, L. Uso de bifosfonatos em pacientes com câncer e sua associação com osteonecrose dos ossos maxilares – uma revisão de literatura. **Rev Periodontol**, vol. 20, n. 3, p. 20-7, 2010. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/lil-642343>. Acesso em: 03 out. 2022.

PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. **Lancet**, n. 366, vol. 9499, p. 1809-1820, 2005. Disponível em: DOI: 10.1016/S01406736(05)67728-8. Acesso em: 22 out. 2015.

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, 2013. Disponível em: DOI: 10.1902/jop.2012.110729. Acesso em: 03 out. 2022.

ROCHA, M. L.; MALACARA, J. M.; SÁNCHEZ- MARIN, F. J.; 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. Disponível em: DOI: 10.1902/jop.2004.75.12.1579. Acesso em: 03 out. 2022.

ŞALVARCI, A.; ALTINAY, S. Mandibular osteonecrosis due to bisphosphonate use. **Turk J Urol**, vol. 41, n. 01, p. 43-47, 2015. Disponível em: doi: 10.5152/tud.2015.90277. Acesso em: 03 out. 2022.

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. Disponível em: doi: 10.4103/0972-124X.82261. Acesso em: 03 out. 2022.

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. Disponível em: DOI: 10.1902/jop.2011.110091. Acesso em: 03 out. 2022.

SMITH, J.; BIRKELAND, A. C.; MCHUGH, J. B.; SPECTOR, M. E. Maxilla Osteonecrosis: A Differential Diagnosis in Patients with Metastatic Cancer on Bisphosphonates. **J Case Rep Med**, n. 5, 2016. Disponível em: doi: 10.4303/jcrm/235969. Acesso em: 03 out. 2022.

TABA JUNIOR, 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. Disponível em: DOI: 10.1016/j.cden.2005.03.009. Acesso em: 03 out. 2022.

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. Disponível em: DOI: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2033. Acesso em: 03 out. 2022.



VIDAL-REAL, C.; PÉREZ-SAYÁNS, M.; SUÁREZ-PEÑARANDA, J. M.; GÁNDARAREY, J. M.; GARCÍA-GARCÍA, A. Osteonecrosis of the jaws in 194 patients who have undergone intravenous bisphosphonate therapy in Spain. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, vol. 20, n. 3, 2015. Disponível em: doi: 10.4317/medoral.20092.

Acesso em: 03 out. 2022.

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. Disponível em: DOI: 10.1902/jop.2007.060398. Acesso em: 03 out. 2022.

Enviado: Agosto, 2022.

Aprovado: Outubro, 2022.

¹ Especialista em Periodontia – Cirurgiã-Dentista. ORCID: 0000-0003-4578-0015.