

CENTRO UNIVERSITÁRIO FACVEST - UNIFACVEST
ODONTOLOGIA

BÁRBARA JAQUELINE LIMBERGER BARBOZA

**ALENDRONATO DE SÓDIO: UMA REVISÃO DA
LITERATURA SOBRE SEU USO EM PRÁTICAS
ODONTOLÓGICAS**

Lages
2019

BÁRBARA JAQUELINE LIMBERGER BARBOZA

**ALENDRONATO DE SÓDIO: UMA REVISÃO DA
LITERATURA SOBRE SEU USO EM PRÁTICAS
ODONTOLÓGICAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro
Universitário Facvest - UNIFACVEST, como requisito parcial
para a obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Lessandro Machry.

Lages
2019

BÁRBARA JAQUELINE LIMBERGER BARBOZA

**ALENDRONATO DE SÓDIO: UMA REVISÃO DA
LITERATURA SOBRE SEU USO EM PRÁTICAS
ODONTOLÓGICAS.**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Centro Universitário
Facvest - UNIFACVEST, como parte
dos requisitos para a obtenção do grau
de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Lessandro Machry.

Lages, SC ____/____/2019. Nota _____

Lessandro Machry.

Lages
2019

ALENDRONATO DE SÓDIO: UMA REVISÃO DA LITERATURA SOBRE SEU USO EM PRÁTICAS ODONTOLÓGICAS.

Bárbara Jaqueline Limberger Barboza¹
Lessandro Marchry²

RESUMO

Este estudo objetivou realizar uma revisão bibliográfica englobando os mais diversos usos do alendronato de sódio (ALN), bem como a sua ação nas diferentes formas de administração e áreas da odontologia, determinando sua eficácia em tratamentos dentários. Para a realização do mesmo, foi empregada uma abordagem baseada em estudos realizados na literatura internacional e nacional, através de buscas nas bases de dados primárias (pubmed, Scielo e LILACS), no período de 2013 a 2019. Durante a análise dos dados, verificou-se que o uso sistêmico do alendronato de sódio não demonstrou nenhum efeito negativo na formação óssea após exodontia na maioria dos casos, porém o tecido neoformado apresentou-se semelhante ao tecido ósseo envelhecido. O uso tópico do ALN após exodontias demonstrou ganho de volume e menor perda óssea total. Durante a doença periodontal, levou a diminuição da profundidade de sondagem, melhorando o nível de inserção clínica. Durante o tratamento com implantes dentários, a literatura mostra-se controversa nos resultados. Na ortodontia, o ALN em uso sistêmico e prolongado causa alterações durante a movimentação dentária. O ALN pode ainda ser utilizado de forma tópica durante o reimplante dentário, reduzindo a reabsorção radicular. Demonstrou-se que as diferenças estatísticas ocorreram normalmente após o 2 mês de uso. Carece ainda maiores estudos, avaliando a consequência a longo prazo, bem como a dosagem e modo de utilização.

Palavras-chaves: Alendronato de sódio. Odontologia. Reabsorção óssea. Preenchimento ósseo.

¹ Graduanda em Odontologia, do Centro Universitário UNIFACVEST.

² Coordenador e docente do curso de Odontologia, do Centro Universitário UNIFACVEST.

ALENDRONATE SODIUM: A REVIEW OF THE LITERATURE ON ITS USE IN DENTAL PRACTICES

Bárbara Jaqueline Limberger Barboza¹
Lessandro Machry²

ABSTRACT

This paper conducted a bibliographic review encompassing the most diverse uses of Alendronate Sodium (ALN), such as its action in the different forms of administrations and areas on dentistry. To the accomplishment, an approach based on studies conducted in the international and national literature was used through searches on data bases (Pubmed, SciELO and LILACS), on the period of 2013 to 2019. During the data analysis, it was found that the systemic use of Alendronate Sodium, demonstrate no negative effect on bone formation after extraction in most cases, but the new bone that formed was similar to aged bone tissue. The topical use, after exodontiae demonstrated volume gain and lower total bone loss. During periodontal disease led to decreased probing depth, improving the level of clinical insertion. About dental implant treatment, the literature is controversial in the results. In orthodontics, long term systemic use causes alterations on the tooth movement. It can also be used topically during dental replantation, reducing root resorption. Statistical differences occurred normally after 2 months later of use. It lacks further studies, evaluating long-term consequences, as dosage and mode of use.

Key words: Alendronate Sodium, dentistry, bone resorption, bone formation

¹ Graduanda em Odontologia, do Centro Universitário UNIFACVEST.

² Coordenador e docente do curso de Odontologia, do Centro Universitário UNIFACVEST.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	METODOLOGIA.....	8
3	O ALENDRONATO DE SÓDIO	9
3.1	Alendronato De Sódio Na Odontologia.....	9
3.2	Pós Extrações Dentárias	10
3.2.1	Uso sistêmico do alendronato de sódio	10
3.2.2	Uso local do alendronato de sódio.....	11
3.3	Em Doenças Periodontais.....	12
3.4	Implantodontia E Doença Periimplantar	15
3.5	Ortodontia.....	16
3.6	Dentes Reimplantados	18
4	CONCLUSÃO.....	20
	REFERÊNCIAS.....	21

1 INTRODUÇÃO

O alendronato de sódio é um bifosfonato, sendo este um fármaco empregado para tratar doenças que afetam o metabolismo ósseo, tornando-se um inibidor específico da reabsorção óssea através da mediação dos osteoclastos, impedindo sua remodelação e diminuindo o turnover ósseo. Os bifosfonatos são semelhantes aos pirofosfatos, ou seja, possuem alta afinidade pelo tecido ósseo, tendo capacidade de se ligar a hidroxiapatita presente no osso. (SALAZAR et al., 2015).

A principal ação deste medicamento está na renovação óssea, através da inibição das citocinas. O alendronato tende a evitar que os osteoclastos reabsorvam o tecido ósseo, diminuindo a quantidade de osteoclastos e também alterando a sua forma, deixando-o com a superfície lisa para que este não consiga reabsorver o osso. Sabe-se também que esta medicação modifica a angiogênese, diminuindo o aporte sanguíneo, além de agir no tecido epitelial, diminuindo a cicatrização dos tecidos moles. A utilização deste tem sido amplamente estudada, demonstrando resultados diferentes quando avaliado as variáveis de tempo, forma e administração da droga. (ALENDRONATO DE SÓDIO, ANVISA, 2019).

O efeito do alendronato durante a formação óssea ainda não é tão claro em comparação ao que se sabe quanto a sua ação durante a reabsorção. Estudos preliminares sobre formas de uso do alendronato para o processo de formação óssea estão em desenvolvimento, podendo ser utilizado em combinação com materiais de enxertos, causando uma liberação prolongada da droga. (DE SARKAR et al., 2014).

As principais indicações do alendronato referem-se ao tratamento da osteoporose e osteopenia, com o intuito de prevenir fraturas, onde a medicação é administrada via oral. Em casos de neoplasias malignas de tecido ósseo a droga é administrada via intravenosa, na qual tende a ocorrer casos de osteonecrose. (FRANZONI et al., 2017). Os autores De Sarkar et al. (2014) citam que após a extração dentária, o alendronato combinado em pequenas doses de colágeno e aplicado localmente inibe o processo de reabsorção da crista alveolar, preservando o rebordo. Pode também ser utilizado desta forma para prevenir a perda óssea em pacientes com periodontite.

Segundo o estudo de Kellesarian et al. (2017), o alendronato tem influencia sobre todas as fases do remodelamento ósseo, aumentando a proliferação e diferenciação de osteoblastos e inibindo a função dos osteoclastos, melhorando também a osseointegração em torno do titâneo presente nos implantes. Porém, os efeitos colaterais da administração sistêmica deste fármaco podem ser evitados quando esse for liberado diretamente no implante

e no osso circundante. Já Oliveira et al. (2017) complementam ainda, que em casos onde o paciente apresenta previamente condições de osteoporose, o alendronato interfere positivamente no reparo ósseo osso-implante.

Na ortodontia, o osso alveolar que foi tratado com bifosfonatos anteriormente demonstra-se como um impedimento durante a movimentação dentária, podendo ser explicada pela falta de remodelação ativa, e menor número de vasos sanguíneos. Nestes casos, deve-se tentar acelerar o movimento dentário, sendo a modalidade de tratamento individualizada, observando cada caso (KAIPATUR et al., 2015). Como consequência, o tempo de tratamento torna-se mais longo, causando o não paralelismo das raízes e aumentando as possibilidades de espaços dentários. A força de movimentação deve ainda ser leve, diminuindo assim os efeitos colaterais. (FRANZONI et al., 2017).

Outra forma de utilização do alendronato é por via tópica durante a reimplantação dentária, ou ainda de forma intracanal. Segundo Najeeb et al. (2016) quando este medicamento é utilizado localmente ocorre a proliferação e diferenciação celular na superfície óssea, diminuindo a reabsorção radicular externa em dentes reimplantados. Quanto ao uso intracanal, ainda não há estudos suficientes que comprovem a sua eficácia.

Quando os bifosfonatos são usados em alta quantidade, principalmente por vias intravenosas ou orais, com duração superior a três anos, tratamentos dentários invasivos podem desencadear o risco a osteonecrose. Quanto aos intervalos da droga para a realização de procedimentos odontológicos invasivos, a literatura é controversa, não sabendo se há redução do risco a osteonecrose.

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica englobando os mais diversos usos do alendronato de sódio, bem como a sua ação nas diferentes formas de administração e áreas da Odontologia, determinando sua eficácia em tratamentos dentários. Especificamente, tem o propósito de verificar as formas de uso do alendronato pós exodontias; revisar a utilização do fármaco em terapias com implantes dentários e nos tecidos periimplantares; discorrer sobre a dificuldade de movimentação durante a ortodontia; registrar as vantagens do uso do alendronato em pacientes com doença periodontal e determinar os efeitos antirreabsortivos deste em dentes que sofreram avulsão e necessitaram ser reimplantados.

2 METODOLOGIA

Foi empregada uma abordagem baseada em estudos realizados na literatura internacional e nacional, através de buscas nas bases de dados primárias (pubmed, Scielo e LILACS), no período de 2013 a 2019, onde foram considerados trabalhos nos idiomas português e inglês.

Para a seleção dos artigos, utilizou-se as palavras, em português e inglês, alendronato de sódio (alendronate sodium), uso do alendronato em odontologia (use of alendronate in dentistry), utilização do alendronato em pacientes com periodontite (use of alendronate in patients with periodontitis), uso do alendronato para formação óssea (use of alendronate for bone formation), aplicação do alendronato em situações de doença periimplantar (application of alendronate in situations of periimplant disease), desvantagem do alendronato durante movimentação dentária (the disadvantage of alendronate during dental movement), osteonecrose associada ao uso do alendronato (osteonecrosis associated with the use of alendronate) e alendronato e reimplante dentário (alendronate and dental reimplantation). Foram analisados 24 artigos para a realização deste trabalho.

3 O ALENDRONATO DE SÓDIO (ALN)

Os bifosfonatos são comumente utilizados para o tratamento da osteoporose, principalmente por mulheres, pois devido a menopausa acabam gerando deficiência de estrogênio. Estes medicamentos têm a capacidade de se ligar à hidroxiapatita e, em nível celular, acabam tendo predileção aos locais de reabsorção óssea (ANVISA, 2019).

A estrutura molecular do alendronato de sódio liga-se facilmente com o cálcio, porém apenas 1% é absorvido. Da porção que é absorvida, apenas metade se aloja na matriz óssea, podendo manter a sua meia vida por vários anos, e a outra parte é excretada pelos rins. Pode ainda ocorrer algumas reações adversas ao seu uso, tais como a hipocalcemia, necrose avascular do tecido ósseo, fratura atípica de fêmur, além das reações comuns como febre, mialgia, artralgia e sintomas de gripe (CHAVARRY et al., 2019).

O ALN tem por função suprimir a reabsorção óssea, e dessa forma evitar fraturas. Quando é utilizado de forma tópica, estudos demonstram resultados positivos no preenchimento ósseo (TANOUE et al., 2015).

Devido ao aumento de utilização do alendronato, ocorrem maiores preocupações com possíveis complicações associadas ao fármaco. Entre as principais complicações pode-se citar a irritação esofágica, que pode levar a erosões em caso de refluxo, fibrilação atrial, dor muscular, hipocalcemia e sintomas de gripe (OH et al., 2015).

O exato mecanismo de ação do alendronato de sódio ainda se encontra em estudos, porém sabe-se que são depositados principalmente em locais de lacunas ósseas, e liberados localmente, normalmente no processo de reabsorção, que leva a uma acidez do PH. Afirma-se ainda que o alendronato pode prejudicar a formação do citoesqueleto, pois é capaz de inibir algumas proteínas nos osteoclastos (DE SARKAR et al., 2014).

3.1 ALENDRONATO DE SÓDIO NA ODONTOLOGIA

Alguns estudos citam que os bifosfonatos causam retenção de células mortas dentro do alvéolo dentário. Arrazoa-se ainda que o alendronato de sódio pode permanecer no esqueleto, principalmente no osso alveolar, por cerca de 10 anos após o seu uso (KAIPATUR et al., 2013).

O alendronato tem o efeito de se acumular principalmente em áreas de reparo, especialmente em pontos de microfraturas, sendo o alvéolo dentário um dos locais predominantes. (DE SARKAR et al., 2014). Os autores Chavarry et al. (2019) dizem que nos

ossos maxilares os efeitos do ALN ainda são pouco conhecidos, principalmente após a extração dentária.

É comprovado que a utilização sistêmica e a longo prazo deste medicamento traz maior risco ao desenvolvimento de osteonecrose. Por este motivo, no contexto odontológico, é mais razoável que seja utilizado por via tópica, ou seja, localmente. (AKRAM et al., 2017).

3.2 PÓS EXTRAÇÕES DENTÁRIAS

Atualmente diversos estudos vêm sendo realizados tentando buscar a melhor compreensão sobre as fases da cicatrização que ocorrem após extrações dentárias. O processo de cicatrização divide-se basicamente em 3 fases, sendo a primeira a fase inflamatória onde forma-se o tecido de granulação. A segunda é a proliferativa, onde o tecido de granulação é substituído por tecido osteóide, e a terceira fase é de modelamento e remodelamento ósseo, onde o osso imaturo é substituído por osso lamelar maduro e medula óssea. Este processo pode ter duração de meses até um ano, dependendo das condições biológicas do paciente (CHAVARRY et al., 2019).

Após a extração dentária vários eventos biológicos ocorrem dentro do alvéolo. Entre esses efeitos, os mais importantes são a formação do coágulo e a substituição do sangue por tecido de granulação, o qual fornece uma matriz para o desenvolvimento do tecido ósseo. Alguns estudos mostram que a aplicação local do alendronato de sódio após a extração dentária reduziu a reabsorção óssea, enquanto o uso sistêmico levou a osteonecrose (SAULACIC et al., 2019).

3.2.1 Uso sistêmico do alendronato de sódio

A estabilização óssea após exodontia em pacientes que realizam uso sistêmico de bifosfonatos é uma preocupação geral, devido ao alto risco de desenvolvimento de osteonecrose. Por este motivo, no estudo de Silva et al. (2013), foram utilizados trinta ratos, onde quinze deles receberam diariamente injeções de ALN em uma dosagem elevada (2,5mg/kg), com o intuito de provocar osteonecrose, e o restante recebeu injeções salinas. Após 14 dias foram extraídos os segundos molares inferiores. Os grupos foram analisados em 7, 14 e 21 dias. O ALN demonstrou áreas com sinais de necrose e lacunas vazias de osteócitos. Houve vulnerabilidade para infecções bacterianas, sendo que, alguns autores

consideraram a presença de bactérias um fator determinante para a osteonecrose. O estudo demonstrou menor formação óssea no grupo tratado com alendronato.

Os pesquisadores Hasegawa et al. (2013) realizaram um estudo observacional, onde 201 pacientes (434 dentes) com necessidade cirúrgica e que faziam uso do ALN de forma sistêmica foram incluídos. No primeiro grupo o ALN foi interrompido 3 meses antes da exodontia. Em outro grupo, onde os pacientes não poderiam ficar sem a utilização da medicação, o ALN não foi interrompido. Não há evidências científicas de que a descontinuidade do bifosfonato diminua a chance de osteonecrose. Neste estudo, em ambos os grupos houve atraso na cicatrização, porém no grupo em que não teve intervalo da droga foi observada fistula intraoral e exposição óssea após 120 semanas.

A pesquisa de Tanoue et al. (2015) teve por objetivo provar o benefício do ALN durante o processo de reparação óssea. Para isso, foram utilizados 105 camundongos, divididos em 15 grupos. Foram extraídos os primeiros molares superiores direito. No grupo ALN foi utilizado 100 microgramas/kg/dia, via subcutânea, durante 3, 5, 7, 10 e 21 dias após as extrações. No grupo controle foi utilizado solução salina. Após, os camundongos foram sacrificados e passaram por análise. O grupo ALN demonstrou menor quantidade de osteoclastos e uma proliferação de osteoblastos. O ALN não demonstrou nenhum efeito negativo na formação óssea.

No estudo realizado por Chavarry et al. (2019), foram divididas 25 coelhas em 3 grupos. Em um deles foi realizada uma simulação cirúrgica de ovariectomia seguido da ingestão de placebo, em outro foi feita a ovariectomia e ingestão de placebo e no último grupo a ovariectomia e ingestão de alendronato. Os cálculos para a dosagem do alendronato foi seguido pelo protocolo terapêutico já instituído. As coelhas ovariectomizadas e alimentadas com baixo teor de cálcio e fósforo apresentaram densidade mineral óssea semelhante a mulheres que sofrem de osteoporose durante a menopausa. As extrações dentárias ocorreram 30 dias após o uso da medicação, e outros dentes foram extraídos após 6 semanas. Após 10 semanas as coelhas foram induzidas a óbito. O uso do alendronato reverteu a perda óssea, porém o osso neoformado apresentou características semelhantes ao tecido ósseo envelhecido ou o encontrado em patologias como a diabetes mellitus.

3.2.2 Uso local do alendronato de sódio

Os autores De Sarkar et al. (2014) realizaram um estudo onde 20 pacientes com indicação de exodontia foram divididos em dois grupos, um deles recebeu no lado

esquerdo uma esponja de colágeno e no direito irrigação salina, e o outro do lado esquerdo 20mg/ml de alendronato de sódio embebido em esponja de colágeno e no direito apenas irrigação salina. Foram realizadas radiografias panorâmicas imediatamente após a cirurgia, 1 e 4 meses após o procedimento. Foi observado maior presença de dor e ulceração no grupo que recebeu e a esponja de colágeno com alendronato. Não houve inchaço em nenhum paciente. No pós-operatório de 1 mês o grupo que recebeu a esponja de colágeno apresentou menor perda óssea, porém ao final de 4 meses o grupo contendo colágeno e alendronato obteve menor perda óssea total.

No estudo de Saulacic et al. (2019), foram utilizados 15 cães da raça beagle. As raízes mesiais dos quatro pré-molares inferiores foram preenchidas com guta percha e as distais foram removidas. Foram divididos em quatro grupos, sendo que os três primeiros receberam irrigação local com solução salina de ALN nas respectivas concentrações 0,5, 1 e 2mg/ml durante 15 minutos e enxaguado com solução salina estéril. No quarto grupo o alvéolo foi irrigado apenas com solução salina durante 15 minutos. Posteriormente os cães foram novamente divididos e sacrificados após 1, 2 e 8 semanas. Na primeira semana a distância vertical estava reduzida em ambos os grupos tratados com ALN, além de ter as paredes mais bem preservadas em comparação com o grupo controle, não foi encontrado diferença significativa no total de osso mineralizado. Na segunda semana foi notado a diferença quando comparada a distancia vertical, onde no grupo de ALN 0,5 houve um aumento, no ALN 1 e 2 não houve mudanças e no grupo controle houve diminuição, porém também não foi encontrado nenhuma mudança morfológica entre os grupos. Na oitava semana os grupos ALN 1 e ALN 2 tiveram aumento na distância vertical, enquanto o grupo controle permaneceu estável. Os grupos ALN 1 e ALN 2 tiveram maior volume de osso mineralizado em comparação com o grupo ALN 0,5 e controle.

Ambos os estudos citados anteriormente demonstraram um ganho de volume quando utilizado o alendronato de forma tópica, seja em solução irrigadora ou juntamente com a esponja de colágeno. Os artigos tiveram análises diferentes, dificultando a comparação dos mesmos. Estudos mais precisos devem ser realizados a fim de verificar a dosagem e a melhor maneira de utilização do alendronato em via tópica, bem como garantir a segurança para o paciente durante seu uso.

3.3 EM DOENÇAS PERIODONTAIS

Para Akram et al. (2017) em sua revisão literária, concluíram que 75% dos

estudos demonstraram a eficácia do ALN como adjuvante nas doenças periodontais. Deve ainda ser discutido a forma de uso e a dosagem ideal para cada caso.

A doença periodontal é descrita pela destruição dos tecidos de suporte, como o ligamento periodontal e osso alveolar. Ocorre com maior incidência na população adulta. Há um alto interesse em mecanismos que possam auxiliar a cicatrização de feridas periodontais. Os resultados para a utilização do alendronato local em doenças periodontais ainda é controverso, porém não foram relatados nenhum tipo de efeitos adversos. (DUTRA et al., 2017).

A terapia periodontal mecânica é o principal tratamento para as doenças periodontais, porém em alguns casos pode ser necessário a utilização de agentes químicos adjuvantes. O ALN é um potente inibidor da reabsorção óssea, impedindo o recrutamento dos osteoclastos e causando apoptose dos mesmos, além de estimular a formação de precursores de osteoblastos. (SHARMA et al., 2017).

Já Dutra et al. (2017) realizaram um estudo onde utilizaram pacientes com doença periodontal moderada a severa. Os pacientes deveriam contar com a presença de dois dentes contralaterais em contato com o dente adjacente e apresentar defeito ósseo. Não poderia haver lesão de furca, presença de contato prematuro ou próteses. Foram excluídos ainda pacientes comprometidos sistemicamente ou que fizessem uso de alguma medicação que possa intervir nos resultados. Foi aplicado localmente gel de alendronato de sódio a 1% e no contralateral gel placebo. Foi concluído que o uso do alendronato de sódio beneficiou o nível de inserção clínica dos dentes, podendo ser utilizado como adjuvante na terapia periodontal.

Os autores Sharma et al. (2017) realizaram um estudo com pacientes fumantes, onde os pacientes foram divididos em fumantes, ex-fumantes e não fumantes. Foi realizado a raspagem subgingival em todos os pacientes e aplicado diretamente na bolsa periodontal o gel de alendronato de sódio a 1% ou gel placebo. O gel de ALN 1% mostrou preenchimento ósseo significativo em comparação com o grupo placebo. O ALN foi encontrado no fluido gengival no primeiro mês e ausente no segundo.

Outro estudo que cita o uso do ALN 1% em lesões de furca é o realizado por Ipshita et al. (2018), onde 90 pacientes com lesão de furca grau II participaram da pesquisa. Foram excluídos pacientes com doenças sistêmicas, baixo índice de higiene oral e dentes não vitais ou cariados. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em 3 grupos: Placebo, ALN ou Aloe Vera. Em todos os grupos foi realizado a raspagem e alisamento radicular. Foi injetado 0,1mL da solução escolhida dentro da bolsa. Os resultados iniciais não

mostraram diferença significativa entre as técnicas, porém, ao final do estudo, o grupo do ALN mostrou melhoras significativas em todos os parâmetros analisados.

Devido a dificuldade de instrumentação em lesões de furca, Wanikar et al. (2019) realizaram um estudo com 20 pacientes. Primeiro foi efetuado a raspagem e alisamento radicular, e foram selecionados os pacientes que tiveram profundidade de sondagem maior ou igual a 5mm, nível de inserção clínica maior ou igual a 3mm e dentes contralaterais com lesão de furca grau II. Os critérios para exclusão foram os mesmos utilizados por Ipshita (2018). Foi realizado um retalho muco-periostal, removido o tecido de granulação e realizado o aplainamento radicular manual. Em um grupo foi colocado o plasma rico em fibrina e em outro grupo a combinação do plasma rico em fibrina mais a solução de ALN 1% diretamente no defeito da furca. Foi prescrito antibiótico e analgésico para os pacientes. Novamente os resultados iniciais não mostraram variação significativa entre os dois grupos, porém ao final de 6 meses houve melhores resultados para o grupo que recebeu o ALN 1%.

Tratamentos adjuvantes à terapia periodontal de suporte vem sendo amplamente estudados. Limitações físicas causam dificuldade em alcançar o aplainamento radicular, que em muitos casos é impossível apenas com a instrumentação manual. O ALN tem sido avaliado com o propósito de auxiliar na terapia periodontal, buscando melhores resultados clínicos, a tabela 1.1 mostra os resultados principais dos estudos citados acima.

Tabela 1 – Comparação dos resultados da utilização do ALN em doenças periodontais

Autor / tempo	Profundidade de sondagem (mm)		Nível de inserção Clínica (mm)		Preenchimento do defeito ósseo (6 meses)	
	ALN	Placebo	ALN	Placebo	ALN	Placebo
SHARMA/ 2 e 6 meses	7,84 – 3,68	7,62 – 5,57	6,43 – 2,49	6,19 – 4,41	41,05%	2,5%
DUTRA/ 3 e 6 meses	4,3 – 4,3	4,4 – 4,4	4,3 – 3,6	5,1 – 4,3	3,8mm	4,9mm
WANIKAR/ 3 e 6 meses	3,65 – 2,85	4,1 – 3,45	4,25 – 3,35	4,45 – 3,9	4,37mm	7,14mm
IPSHITA/ 6 e 12 meses	3,0 – 4,1	1,53 – 1,86	3,63 – 2,36	5,06 – 4,76	38,09%	2,12%

Fonte: próprio autor (2019).

Durante a doença periodontal, o alendronato de sódio tem a capacidade de inibir a reabsorção óssea, diminuindo os osteoclastos e aumentando o numero de osteoblastos. Esses fatores levam a diminuição da profundidade de sondagem e melhora do nível de inserção clínica. (AKRAM et al., 2017).

Os dados revelam que, em grande parte dos estudos, a terapia de apoio com o alendronato vem sendo de grande valia. Porém, a gama de estudos a cerca da dosagem e forma de aplicação deste é baixa, não havendo estudos que comprovem o seu benefício a longo prazo, tornando-se uma terapia ainda discutível.

3.4 IMPLANTODONTIA E DOENÇA PERIIMPLANTAR

Com o passar dos anos, os tratamentos reabilitadores com implantes dentários vêm se difundido. Um dos principais empecilhos para este tipo de reabilitação é que, na maioria dos casos, os pacientes que buscam este tratamento encontram-se com mais de 60 anos, e muitos possuem osteoporose. Alguns estudos tem demonstrado que o osso osteoporótico é semelhante ao osso tipo IV. Alguns autores defendem que não é indicado a utilização de implantes nesse osso, enquanto outros afirmam que devido ao diâmetro do implante, tratamento de superfície e maior espera para aplicação de carga protética o tipo ósseo não irá interferir na integração (OLIVEIRA et al., 2017).

Os autores Oh et al. (2015) realizaram um estudo no qual verificou-se os efeitos do alendronato nos tecidos peri-implantares em ratos. 36 ratos participaram do estudo. Foram extraídos os primeiros molares superiores. Após 4 semanas os ratos receberam injeções subcutâneas de alendronato de sódio ou soro fisiológico, 2 vezes na semana durante 8 semanas. Após a quarta semana de injeções os ratos receberam implantes dentários. Estes foram sacrificados em grupos com 4, 8 e 12 semanas após a colocação dos implantes. Foi realizado análise microscópica e não foram notadas diferenças estatísticas relevantes. A pesquisa teve por objetivo demonstrar que o ALN diminuiria o número de lacunas ósseas durante a remodelação, porém não houve diferença entre o grupo tratado com ALN ou com soro fisiológico.

Já Verzola et al. (2014) usaram em seu estudo 160 ratos fêmeas, os quais foram divididos em dois grupos. O grupo ALN recebeu 1 mg/kg/semana de alendronato de sódio via subcutânea. O grupo controle recebeu solução salina por via subcutânea, uma vez na semana. Após 120 dias foram colocados um implante em cada tibia. Os animais foram sacrificados em 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 e 60 dias após a instalação do implante. O grupo ALN superou o grupo controle apresentando uma densidade mineral óssea estatisticamente maior, mais elevada força máxima de fratura, tenacidade e torque a remoção, porém, não melhorou a deformação elástica. O uso do ALN, neste estudo, acelerou a osseointegração nos implantes.

Na pesquisa realizada por Oliveira et al. (2017) 42 ratos foram divididos em 3 grupos. No grupo controle os ratos foram submetidos a uma falsa ovariectomia, alimentados com dieta balanceada e tratados com solução salina. No outro grupo os ratos foram submetidos a ovariectomias bilaterais, alimentados com dieta pobre em cálcio e tratado com solução salina e o último grupo seguiu o segundo, porém foram tratados com ALN, 8 dias após a cirurgia (0,1mg/kg/dia). Implantes de titânio foram instalados nas tíbias dos ratos. Após 42 dias estes foram sacrificados e o osso submetido a análise. O grupo tratado com alendronato de sódio obteve maior volume ósseo, melhor padrão de reparo e maior maturação.

Já Frizzera et al. (2018) realizaram um estudo onde 70 ratos fêmeas com três meses de idade foram divididas em 2 grupos. O grupo controle recebeu solução salina enquanto o grupo analisado recebeu 1mg/kg de alendronato, ambos uma vez na semana durante 4 meses. O tratamento com alendronato foi suspenso para 50 ratos. Foram novamente divididos para a colocação dos implantes, que ocorreu no dia zero, 7, 14, 25 e 45 após a suspensão do alendronato. Outro grupo recebeu o medicamento até o dia de colocação do implante. Os animais foram sacrificados após 28 dias. O tratamento com o ALN não influenciou na cicatrização. O grupo que não foi interrompido o ALN demonstrou dimensão vertical de oclusão aumentada em todas as regiões analisadas. Verificou-se ainda que a osseointegração foi menor em todos os grupos tratados com o ALN em comparação ao grupo controle, principalmente após 73 dias da interrupção.

O uso do alendronato em via sistêmica para a melhor osseointegração em implantes dentários segue em aberta. Grande parte dos estudos realizados são em animais (ratos), o que pode interferir quando comparado a fisiologia humana.

3.5 ORTODONTIA

A busca ao tratamento ortodôntico em todas as idades tem se difundindo ao longo do tempo. Os ortodontistas necessitam de conhecimento a cerca das doenças decorrentes do envelhecimento humano. O tratamento da osteoporose pode influenciar o tratamento ortodôntico. A utilização do alendronato de sódio por esses pacientes pode dificultar o tratamento ortodôntico, diminuindo as taxas de movimentações dentárias. (SALAZAR et al., 2015).

O estudo de Kaipatur et al. (2013) utilizou 20 ratos fêmeas, que foram divididas em 4 grupos. No grupo controle foi administrado solução salina, no grupo 2 foi administrado 0,015mg/kg de ALN duas vezes na semana durante 8 semanas simultaneamente

ao tratamento ortodôntico. O terceiro e quarto grupo receberam durante 12 semanas antes da ortodontia e 8 semanas após, o primeiro solução salina e o outro ALN, consecutivamente. Foi utilizado um dispositivo de ancoragem para facilitar a movimentação ortodôntica. O uso prévio do alendronato de sódio inibiu a movimentação dentária em 77% após 4 semanas e cerca de 86% após 8 semanas.

No estudo de Salazar et al. (2015) foram utilizados 48 ratos (fêmeas), que passaram pela remoção dos ovários. Após foram divididas em 4 grupos, ovariectomia, ovariectomia mais 1mg de ALN duas vezes durante a semana, ovariectomia mais 2mg de ALN duas vezes na semana e o último foi operado por simulação e usado como controle. Após 3 meses foi instalado um aparelho ortodôntico para a movimentação dentária. Os animais foram eutanasiados no quinto e sétimo dia. Foi constatado que o grupo com maior movimentação foi onde os ratos receberam a ovariectomia porém não receberam o ALN. Não houve diferença estatística entre as duas dosagens do fármaco.

Para a pesquisa de Kaipatur et al. (2015), foram incluídos 30 ratos fêmeas, que foram divididos em 4 grupos e alimentados de uma forma padrão. Dois grupos foram tratados com ALN durante 12 semanas, sendo que em um desses foi realizado a corticomia alveolar seletiva. Os outros dois grupos foram tratados com soro fisiológico, e um destes realizado também a corticomia alveolar seletiva. Após foram instalados os aparelhos ortodônticos. Os animais que não foram tratados com o alendronato e passaram pela cirurgia não obtiveram aumento significativo de movimentação dentária. O estudo demonstrou ainda que quando o osso alveolar é carregado com ALN ocorre uma significativa diminuição do movimento dentário. O grupo que recebeu a terapia com ALN e a cirurgia teve um aumento no movimento dentário após 4 semanas, porém, esse aumento não permitiu ainda o processo normal de remodelação, levando a grande perda óssea interproximal.

Um estudo de ampla importância foi realizado por Franzoni et al. (2017), onde foram utilizados 15 ratos machos divididos em 3 grupos. O primeiro foi administrado 205mg/kg de ALN via subcutânea, por 25 dias antes do início do tratamento ortodôntico e por 10 dias após. O segundo foi administrado ácido zoledrônico (o qual não é de relevância para este estudo) e o grupo controle recebeu injeções de solução salina. Os resultados mostraram que ocorreram distúrbios em células responsáveis pelo reparo e integridade dos tecidos periodontais durante a movimentação ortodôntica. Indica-se ainda uso de forças leves a pacientes que fizeram o uso de ALN, buscando diminuir os efeitos adversos.

Torna-se claro que o alendronato de sódio, em uso sistêmico e prolongado causa alterações durante a movimentação ortodôntica. Cabe aqui novos estudos, buscando

novas alternativas que visem diminuir a quantidade de tempo de tratamento, além dos efeitos adversos que podem ocorrer durante a terapia ortodôntica.

3.6 DENTES REIMPLANTADOS

A avulsão dentária em dentes permanentes ocorre em aproximadamente dezesseis por cento dos traumas dentários. Muitas avulsões tem seu prognóstico afetado devido a resposta inflamatória do indivíduo. Em muitos casos, a avulsão leva a reabsorções radiculares, e pode induzir a exodontia do elemento. Por este motivo, o estudo de agentes que possam ser eficazes aos efeitos colaterais do avulsionamento dentário torna-se de grande valia. Alguns estudos citam que o alendronato de sódio, no seu uso tópico, pode interferir nos efeitos adversos da reimplantação dentária. (MARTINS et al., 2015).

Para avaliar os efeitos do ALN em dentes reimplantados, Komatsu et al. (2013) testaram um modelo de reimplante. Foram extraídos 35 molares de ratos e imersos em ALN 1mM 5 minutos e reposicionados. No grupo de controle os dentes não foram extraídos. Os animais foram sacrificados e o osso dissecado nos dias 1, 4 7 e 56 e passou por análise histomorfológica. Os resultados mostraram significativa formação óssea em torno dos dentes reimplantados com ALN.

Já Martins et al. (2015) realizaram um estudo in vitro. Foram coletados fibroblastos do ligamento periodontal humano, os quais foram retirados de biópsias de dentes permanentes saudáveis. As células foram aderidas a uma placa e incubadas com alendronato de sódio durante 24 horas. No segundo grupo as células foram expostas ao ALN por 96 horas. Foi adicionado a proteína RANKL (essencial na biologia dos osteoclastos, sendo necessária para a sua diferenciação) e foram cultivadas por mais cinco dias. O estudo demonstrou que a utilização em dosagens altas pode levar a falha terapêutica na reimplantação, porém, se for utilizado em concentrações muito baixas torna-se um inibidor dos osteoblastos sem causar efeitos adversos nos tecidos periapicais, ajudando assim a evitar a reabsorção após o reimplante dentário.

Os autores Najeeb et al. (2016) realizaram um artigo de revisão de literatura, onde 10 estudos com animais foram revisados. Foi constatado que, o uso local do alendronato causa a redução da reabsorção radicular em dentes de animais, porém, deve-se discutir a quantidade segura de uso e também a sua eficácia em tratamentos intracanaís.

Nota-se que a utilização deste fármaco em reimplantes dentários é uma situação promissora, o qual vem demonstrando excelentes resultados a nível laboratorial.

Falta ainda estudos que demonstrem sua eficácia a longo prazo, bem como a sua utilização em humanos e a dosagem adequada.

4 CONCLUSÃO

Torna-se claro que o uso do alendronato de sódio nas mais diversas situações odontológicas ainda deverão passar por maiores experimentos, principalmente referente a sua consequência a longo prazo. Durante a análise dos experimentos, ficou explícito que o uso do ALN tem diferenças significativas a partir do 2 mês de uso. Este achado é explicado devido a degradação do medicamento no corpo, ocorrer entre a sexta e oitava semana de colocação.

É verídico que, a maioria dos estudos sobre a utilização do ALN em procedimentos odontológicos é realizado em ratos. Esses modelos experimentais possuem algumas limitações quando comparado aos humanos. Além de seu crescimento a maturação serem mais rápidas, algumas mudanças ósseas e de cicatrização também são evidentes. Porém, os ratos são fáceis de manusear e também tem baixo custo de manutenção, sendo assim os mais utilizados para estes fins.

Novos estudos elucidarão a mais correta forma de uso e dosagem do ALN. Tornou-se evidente também que o ALN quando aplicado localmente favorece a formação óssea. Os estudos demonstraram também que ocorre uma maior prevalência de osseonecrose nos pacientes que fazem uso do alendronato de forma intravenosa, quando comparado aos que recebem por via oral. Isso é esclarecido devido a absorção do ALN, que é cerca de 50% maior quando administrada de forma intravenosa. Outro fato de suma importância diz que, a osseonecrose aparece apenas quando ocorre contaminação bacteriana, o que também encontra-se em discussão.

REFERÊNCIAS

AKRAM, Z.; ABDULJABBAR, T.; KELLESARIAN, S.; HASSAN, M.; JAVED, F.; VOHRA, F. **Efficacy of Bisphosphonate as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in the Management of Periodontal Disease: A Systematic Review.** The Journal of Clin Pharmacology, 2017.

ALENDRONATO DE SÓDIO. São Paulo: Biosintética Farmacêutica Ltda. Bula de remédio. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=441472018&pIdAnexo=10421741. Acesso em: 18/06/2019.

CHAVARRY, N.; PERRONE, D.; FARIAS, M.; SANTOS, B.; DOMINGOS, A.; SCHANAIDER, A.; FERES-FILHO, E. **Alendronate improves bone density and type I collagen accumulation but increases the amount of pentosidine in the healing dental alveolus of ovariectomized rabbits.** Bone, 120, p. 9-19, 2019.

DE SARKAR, A.; SINGHVI, N.; SHETTY, J. N.; RAMAKRISHNA, T.; SHETYE, O.; ISLAM, M.; KEERTHY, H. **The Local Effect of Alendronate with Intra-alveolar Collagen Sponges on Post Extraction Alveolar ridge Resorption: A Clinical Trial.** The Association of Oral and Maxillofacial Surgeons of India, 2014.

DUTRA, B.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, P.; MANZI, F.; CORTELLI, S.; COTA, L.; COSTA, F. **Effect of 1% sodium alendronate in the non-surgical treatment of periodontal intraosseous defects: a 6-month clinical trial.** Journal of Applied Oral Science, 2017.

FRANZONI, J.; SOARES, F.; ZANIBONI, E.; VEDOVELLO FILHO, M.; SANTAMARIA, M.; DOS SANTOS, G.; ESQUISATTO, M.; FELONATO, M.; MENDONCA, F.; FRANZINI, C.; SANTAMARIA JR, M. **Zoledronic acid and alendronate sodium and the implications in orthodontic movement.** Orthodontics e Craniofacial Research. 1-6, 2017.

FRIZZERA, F.; VERZOLA, M.; MOLON, R.; OLIVEIRA, G.; GIRO, G.; SPOLIDORIO, L.; PEREIRA, M.; TETRADIS, S.; CIRELLI, J.; ORRICO, S. **Evaluation of bone turnover after bisphosphonate withdrawal and its influence on implant osseointegration: an in vivo study in rats.** Clinical Oral Investigations, 2018.

HASEGAWA, T.; RI, S.; UMEDA, M.; KOMATSUBARA, H.; KOBAYASHI, M.; SHIGETA, T.; YOSHITOMI, I.; IKEDA, H.; SHIBUYA, Y.; ASAHINA, I.; KOMORI, T. **The observational study of delayed wound healing after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy.** Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 41, p. 558-563, 2013.

IPSHITA, S.; KURIAN, I.; DILEEP, P.; SINGH, P.; PRADEEP, A. **One percent alendronate and aloe vera gel local host modulating agents in chronic periodontitis patients with class II furcation defects: A randomized, controlled clinical trial.** Journal of Investigative and Clinical Dentistry, 2018.

KAIPATUR, N.; MAJOR, P.; STEVENSON, T.; PEHOWICH, D.; ADEEB, S.; DOSCHAK, M. **Impact of selective alveolar decortication on bisphosphonate burdened alveolar bone during orthodontic tooth movement.** Archives of Oral Biology, 60, 1681-1689, 2015.

KAIPATUR, N.; WU, Y.; ADEEB, S.; STEVENSON, T.; MAJOR, P.; DOSCHAK, M. **Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model: A pilot study.** American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2013.

KELLESARIAN, S.; ABDULJABBAR, T.; VOHRA, F.; MALIGNAGGI, V.; MALMSTROM, H.; ROMANOS, G.; JAVED, F. **Role of local alendronate delivery on the osseointegration of implants: a systematic review and meta-analysis.** International Journal of Oral Maxillofacial Surgery, p. 10, 2017.

KOMATSU, K.; SHIMADA, A.; SHIBATA, T.; WADA, S.; IDENO, H.; NAKASHIMA, K.; AMIZUKA, N.; NODA, M.; NIFUJI, A. **Alendronate promotes bone formation by inhibiting protein prenylation in osteoblasts in rat tooth replantation model.** Journal of Endocrinology, 2013.

MARTINS, C.; LEYHAUSEN, G.; VOLK, J.; GEURTSSEN, W. **Effects of Alendronate on Osteoclast Formation and Activity In Vitro.** Journal of endodontics, 2015.

NAJEEB, S.; SIDDIQUI, F.; KHURSHID, Z.; ZOHAIB, S.; ZAFAR, M.; ANSARI, S. **Efeito dos bisfosfonatos na reabsorção radicular após o replante dentário - uma revisão sistemática.** Dental Traumatology, vol 33, 2 ed, 2016.

OH, K.; MOON, H.; LEE, J.; PARK, Y.; KIM, J. **Effects of alendronate on the peri-implant bone in rats.** Oral Diseases, 2015.

OLIVEIRA, D.; HASSUMI, J.; GOMES-FERREIRA, P.; POLO, T.; FERREIRA, G.; FAVERANI, L.; OKAMOTO, R. **Short term sodium alendronate administration improves the periimplant bone quality in osteoporotic animals.** Journal of Applied Oral Science, 2017.

SALAZAR, M.; HERNANDES, L.; RAMOS, A.; SALAZAR, B.; MICHELETTI, K.; PARANHOS, L.; MENDONÇA, M.; CUOGHI, O. **Effect of alendronate sodium on tooth movement in ovariectomized rats.** Archives of oral biology, 60, 776-781, 2015.

SAULACIC, N.; MUÑOZ, F.; KOBAYASHI, E.; CHAPPUIS, V.; CANTALAPIEDRA, A.; HOFSTETTER, W. **Effects of local application of alendronate on early healing of extraction socket in dogs.** Clinical oral investigations, 2019.

SHARMA, A.; RAMAN, A.; PRADEEP, A. **Role of 1% alendronate gel as adjunct to mechanical therapy in the treatment of chronic periodontitis among smokers.** J Appl Oral Sci, 2017.

SILVA, F.; CORREA, V.; LIMA, L.; CHAVEZ, V. **Ultrastructural and Immunohistochemical Study of Early Repair of Alveolar Sockets After the Extraction of Molars From Alendronate-Treated Rats.** Microscopy Research Technique, 2013.

TANOUE, R.; KOIL, K.; YAMASHITA, J. **Effect of Alendronate on Bone Formation during Tooth Extraction Wound Healing.** Journal of Dental Research, Vol. 94(9) 1251–1258 2015.

VERZOLA, M.; FRIZZERA, F.; DE OLIVEIRA, G.; PEREIRA, R.; RODRIGUES-FILHO, U.; NONAKA, K.; ORRICO, S. **Effects of the long-term administration of alendronate on the mechanical properties of the basal bone and on osseointegration.** Clinical Oral Implants Research, 00, 1-10, 2014.

WANIKAR, I.; RATHOD, S.; KOLTE, A. **Clinico-radiographic evaluation of 1 % Alendronate gel as an adjunct and smart blood derivative platelet rich fibrin in grade II furcation defects.** Journal of Periodontology, 2019.