

O USO ADJUVANTE DE BISFOSFONATOS PROMOVE MELHORIAS ADICIONAIS NOS PARÂMETROS CLÍNICOS PERIODONTAIS? REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

**CONRADO RICHEL GOULART¹; THIAGO MARCHI MARTINS²; BERNARDO FRANCO DA SILVA³; TACIANE MENEZES DA SILVEIRA⁴;
FRANCISCO WILKER MUSTAFA GOMES MUNIZ⁵**

¹Universidade Federal de Pelotas – conradogoulart@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – thiagoperio@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas - behfsilva97@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – tacianesvs@hotmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – wilkermustafa@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A periodontite é causada por comunidades bacterianas subgengivais, que compõem um biofilme e podem causar danos ao tecido, gerando respostas imunes e consequente destruição tecidual (ARMITAGE; ROBERTSON, 2009). O tratamento da periodontite é baseado na remoção desta microbiota patogênica por raspagem e alisamento radicular (RAR), juntamente com o controle supragengival do biofilme e manutenção periodontal periódica (KALDAHL; KALKWARF; PATIP, 1993). No entanto, algumas condições podem exigir abordagens cirúrgicas ou uso de substâncias adjuvantes.

Nesse contexto, o uso de medicamentos anti-reabsortivos, como os bisfosfonatos (BF), podem fornecer uma terapia adjuvante alternativa eficaz para a periodontite. Os BF exercem um potente efeito inibitório na reabsorção óssea (GRAZIANI et al., 2009; RUSSELL et al., 2008), pois apresentam alta afinidade pelo tecido ósseo e se ligam fortemente aos cristais de hidroxiapatita (AKRAM et al., 2017; RUSSELL et al., 2008). Consequentemente, levam ao aumento da densidade mineral óssea (ALLEN, 2011) e indução de osteoblastos à deposição óssea (AKRAM et al., 2017).

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre o efeito dos BF como adjuvantes à terapia periodontal mecânica não cirúrgica, na redução da profundidade da bolsa de sondagem, nos ganhos de inserção clínica e na resolução de defeitos intraósseos, em comparação à terapia periodontal mecânica isolada ou em associação com placebo.

2. METODOLOGIA

A questão focada do presente estudo foi: “Em pacientes adultos com periodontite, o uso adjuvante de BF na terapia periodontal mecânica não cirúrgica promove melhorias adicionais nos parâmetros clínicos periodontais em comparação com a terapia periodontal mecânica não cirúrgica isolada ou associada a placebo?”. A questão PICO incluiu pacientes adultos com periodontite (P), tratamento periodontal mecânico não cirúrgico com uso adjuvante de BP (I), em comparação com tratamento periodontal mecânico não cirúrgico isolado ou em associação com placebo (C), em relação aos ganhos do nível de inserção clínica (NIC), alterações de profundidade de sondagem de bolsa (PS) e alterações radiográficas (RADIO) (O).

Três bancos de dados, MEDLINE-PubMed, Scopus e Embase, foram pesquisados a fim de detectar ensaios clínicos randomizados potencialmente relevantes, envolvendo adultos com periodontite. Foi realizada também busca manual nos seguintes periódicos: Journal of Periodontology, Journal of Clinical Periodontology e Journal of Periodontal Research. A referência de todos os estudos selecionados e revisões relacionadas também foram pesquisados para elegibilidade (AKRAM et al., 2017; BADRAN; KRAEHENMANN, 2009; CHEN et al., 2016).

Para seleção dos estudos, o título, resumo e leitura do texto completo foram selecionados de forma independente para elegibilidade por dois pesquisadores. Para ambas as fases, quaisquer discrepâncias foram resolvidas por extensa discussão entre os pesquisadores. Caso isso não fosse possível, um terceiro pesquisador era envolvido. No grupo de teste, se mais de uma terapia adjuvante fosse aplicada, o estudo era excluído. Restrições de envolvimento sistêmico do paciente, de idioma ou data de publicação do trabalho não foram impostas.

Quanto a extração dos dados, foi realizada de forma independente por dois pesquisadores em uma planilha Excel desenvolvida especificamente para este estudo. Nesse processo, um terceiro pesquisador era envolvido caso alguma discrepância fosse detectada.

Foram realizadas meta-análises separadas para BF administrados via local, com análises de subgrupos (saúde sistêmica, com diabetes e exposição ao fumo) e via sistêmica. Foi calculada a diferença média (DM) entre a consulta inicial e 6 meses após a terapia para os parâmetros NIC e PS, para ambos os tipos de administração. Para a avaliação do RADIO nos estudos dos BF utilizados via sistêmica, também foi calculado a DM entre o início e 6 meses após a terapia. Além disso, nos estudos que usaram BF de administração local, diferentes avaliações de RADIO foram realizadas. Portanto, a diferença média padrão (SDM) foi calculada. O software RevMan 5.3 foi usado para realizar todas as meta-análises, usando um modelo de efeitos aleatórios.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os 2.116 estudos selecionados, 13 foram incluídos. A maioria dos estudos incluiu indivíduos sistemicamente saudáveis e não fumantes com periodontite, mas dois estudos avaliaram pacientes com diabetes tipo 2 (PRADEEP et al., 2012; ROCHA et al., 2001). Três estudos avaliaram os efeitos do BF adjuvante sobre tratamento periodontal em fumantes (GRAZIANI et al., 2009; SHARMA; RAMAN; PRADEEP, 2017; SHEOKAND; SRIKRISHNA; PALWANKAR, 2018). De acordo com o tratamento com BF, três estudos utilizaram a aplicação sistêmica (GRAZIANI et al., 2009; ROCHA et al., 2001, 2004), enquanto os demais estudos utilizaram a aplicação local (DUTRA; CORTELLI; COSTA, 2017; GUPTA et al., 2018; IPSHITA et al., 2018; PRADEEP et al., 2012, 2013, 2016; PRADEEP; SHARMA, 2012; SHARMA; PRADEEP, 2012a; SHARMA; RAMAN; PRADEEP, 2017; SHEOKAND; SRIKRISHNA; PALWANKAR, 2018).

Na meta-análise para alterações no NIC, dez estudos foram incluídos (DUTRA; CORTELLI; COSTA, 2017; GUPTA et al., 2018; IPSHITA et al., 2018; PRADEEP et al., 2012, 2013, 2016; SHARMA; PRADEEP, 2012a, 2012b; SHARMA; RAMAN; PRADEEP, 2017; SHEOKAND; SRIKRISHNA; PALWANKAR, 2018). No geral, mostrou-se uma DM de 1,44 mm (IC 95%: 1,08 - 1,79), favorecendo os grupos que usaram BF administrados localmente. Nas análises de

subgrupos, resultados semelhantes foram encontrados para não fumantes sistematicamente saudáveis ou com diabetes (DM: 1,39; IC de 95%: 0,99 – 1,79 e DM: 1,98; IC de 95%: 1,52 – 2,44, respectivamente). Em contraste, os estudos que incluíram apenas fumantes não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (DM: 1,37; IC 95%: 0,17 – 2,91). Na metanálise para alteração do NIC nos estudos que utilizaram BF sistêmicos apenas dois estudos foram incluídos nesta análise (ROCHA et al., 2001, 2004). Foi evidenciado uma DM de 0,51 mm (IC 95%: 0,19 – 0,83), favorecendo o grupo teste.

Na meta-análise para alterações de PS, quanto aos BF administrados localmente, os mesmos dez estudos foram incluídos. Uma redução maior do PS estatisticamente significativa foi detectada no grupo de teste (DM: 1,52; IC 95%: 0,97 – 2,07). Nas análises de subgrupos, uma tendência semelhante de resultados foi detectada para não fumantes, sejam sistematicamente saudáveis ou com diabetes. Em contraste, nenhuma diferença significativa entre os grupos foi detectada para fumantes (DM: 1,35 - IC 95%: - 0,13 - 2,83). Dois estudos foram incluídos na análise da alteração do PS nos estudos que utilizaram BF sistêmicos (ROCHA et al., 2001, 2004). Essa análise mostrou um DM agrupado de 0,40 mm (IC 95%: 0,21 - 0,60), favorecendo os grupos de teste.

Quanto as meta-análises para alterações nas análises radiográficas, quando aos BF administrados via local, os mesmos dez estudos também foram incluídos. A análise geral mostrou melhora significativa na avaliação RADIO, favorecendo o grupo teste (DM: 4,34; IC 95%: 2,94 - 5,74). A meta-análise para avaliação de RADIO nos estudos que usaram BF sistêmico incluiu dois estudos (ROCHA et al., 2001, 2004). Ambos os estudos avaliaram a DI e mostraram um DM combinado de 1,05 mm (IC 95%: 0,80 - 1,31), favorecendo o grupo BF.

4. CONCLUSÕES

Concluiu-se que a administração adjuvante de BF promove melhorias significativas nos parâmetros periodontais. Estudos com maior tempo de acompanhamento são necessários para aumentar a aplicabilidade clínica dos BF no tratamento periodontal.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- AKRAM, Z. et al. Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in the management of periodontal disease: a systematic review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 3, p. 444–454, 2017.
- ALLEN, M. R. The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling , tissue properties , and extraction healing. **Odontology**, v. 99, p. 8–17, 2011.
- ARMITAGE, G. C.; ROBERTSON, P. B. The Biology, Prevention, Diagnosis and Treatment of Periodontal Diseases. **The Journal of the American Dental Association**, v. 140, n. September, p. 36S-43S, 2009.
- BADRAN, Z.; KRAEHENMANN, M. A. Bisphosphonates in Periodontal Treatment: A Review. **Oral health & preventive dentistry**, n. February, p. 3–12, 2009.
- CHEN, J. et al. Effectiveness of alendronate as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontitis : a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Journal of Periodontal & Implant Science**, v. 46, n. 6, p. 382–395, 2016.
- DUTRA, B. C.; CORTELLI, S. C.; COSTA, F. O. Effect of 1 % sodium alendronate in the non-surgical treatment of periodontal intraosseous defects : a 6-month clinical trial Abstract. **Journal of Applied Oral Science**, v. 25, n. 3, p. 310–317,

2017.

GRAZIANI, F. et al. Lack of short-term adjunctive effect of systemic neridronate in non-surgical periodontal therapy of advanced generalized chronic periodontitis: an open label- randomized clinical trial. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 36, p. 419–427, 2009.

GUPTA, A. et al. A randomized controlled clinical trial evaluating the efficacy of zoledronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and radiological correlation. **National Journal of Maxillofacial Surgery**, v. 8, n. 1, p. 22–32, 2018.

IPSHITA, S. 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. **J Invest Clin Dent**, v. 12334, n. January, p. 1–7, 2018.

KALDAHL, W. B.; KALKWARP, K. L.; PATIP, K. D. A Review of Longitudinal Studies That Compared Periodontal Therapies. **J Periodontol**, v. 64, n. 4, p. 243–253, 1993.

PRADEEP, A. R. et al. Local Drug Delivery of Alendronate Gel for the Treatment of Patients With Diabetes Mellitus: A Double-Masked Controlled Clinical Trial. **J Periodontol**, v. 83, n. 10, p. 1322–1328, 2012.

PRADEEP, A. R. et al. 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, p. 307–315, 2013.

PRADEEP, A. R. et al. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1 % alendronate versus 1 . 2 % atorvastatin gel in treatment of chronic periodontitis : a randomized placebo-controlled clinical trial *. **Journal of Investigative and Clinical Dentistry**, v. 0, p. 1–7, 2016.

PRADEEP, A. R.; SHARMA, A. Clinical Efficacy of 1 % Alendronate Gel in Adjunct to Mechanotherapy in the Treatment of Aggressive Periodontitis : **J Periotontol**, v. 83, n. January, p. 19–26, 2012.

ROCHA, M. et al. Clinical and Radiological Improvement of Periodontal Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated. **J Periodontol**, v. 72, n. 2, p. 204–209, 2001.

ROCHA, M. L. et al. Effect of Alendronate on Periodontal Disease in Postmenopausal Women: A Randomized Placebo-Controlled Trial. **J Periodontol**, v. 75, n. 12, p. 1579–1585, 2004.

RUSSELL, R. G. G. et al. Mechanisms of action of bisphosphonates : similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. **Osteoporos Int**, v. 19, p. 733–759, 2008.

SHARMA, A.; PRADEEP, A. R. Clinical Efficacy of 1 % Alendronate Gel as a Local Drug Delivery System in the Treatment of Chronic Periodontitis : A. **J Periodontol**, v. 83, n. 1, p. 11–18, 2012a.

SHARMA, A.; PRADEEP, A. R. Clinical Efficacy of 1 % Alendronate Gel in Adjunct to Mechanotherapy in the Treatment of Aggressive Periodontitis : **J Periodontol**, v. 83, n. 1, p. 19–26, 2012b.

SHARMA, A.; RAMAN, A.; PRADEEP, A. R. 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, V.; SRIKRISHNA, V.; PALWANKAR, P. 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, 2018.