

BERNARDO DE CARVALHO DUTRA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E POR IMAGEM DO EFEITO DO TRATAMENTO
PERIODONTAL MECÂNICO NÃO CIRÚRGICO ASSOCIADO À APLICAÇÃO
TÓPICA DE ALENDRONATO DE SÓDIO A 1% NO REPARO PERIODONTAL:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO**

FACULDADE DE ODONTOLOGIA - UFMG

Belo Horizonte

2014

Bernardo de Carvalho Dutra

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E POR IMAGEM DO DO EFEITO DO TRATAMENTO
PERIODONTAL MECÂNICO NÃO CIRÚRGICO ASSOCIADA À APLICAÇÃO
TÓPICA DE ALENDRONATO DE SÓDIO A 1% NO REPARO PERIODONTAL:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação, em nível de Mestrado, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Oliveira Costa

Coorientadora: Profa. Dra. Alcione Maria Soares Dutra Oliveira

FACULDADE DE ODONTOLOGIA - UFMG

Belo Horizonte – Minas Gerais

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

D978a 2014 T	<p>Dutra, Bernardo de Carvalho. Avaliação clínica e por imagem do efeito do tratamento periodontal mecânico não cirúrgico associado à aplicação tópica de alendronato de sódio a 1% no reparo periodontal : ensaio clínico randomizado controlado. / Bernardo de Carvalho Dutra. – 2014.</p> <p>61 f. : il. Orientador: Fernando de Oliveira Costa Co-Orientadora: Alcione Maria Soares Dutra Oliveira Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia. 1. Alendronato. 2. Periodontite crônica. 3. Reabsorção óssea. 4. Difosfonatos. I. Costa, Fernando de Oliveira. II. Oliveira, Alcione Maria Soares Dutra. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.</p> <p>BLACK D047</p>
--------------------	---

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da Faculdade de Odontologia – UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO BERNARDO DE CARVALHO DUTRA

Realizou-se, no dia 29 de agosto de 2014, às 14:00 horas, FACULDADE DE ODONTOLOGIA, SALA 3418, Av. Antonio Carlos, 6.627 - Pampulha, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **AVALIAÇÃO CLÍNICA E POR IMAGEM DO EFEITO DA TÉCNICA DE RASPAGEM E ALISAMENTO RADICULAR ASSOCIADA À APLICAÇÃO TÓPICA DE ALENDRONATO DE SÓDIO A 1% NO REPARO ÓSSEO PERIODONTAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO.**, apresentada por BERNARDO DE CARVALHO DUTRA, número de registro 2012778032, graduado no curso de ODONTOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em ODONTOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Fernando de Oliveira Costa - Orientador (UFMG), Prof(a). Allyson Nogueira Moreira (UFMG), Prof(a). Flavio Ricardo Manzi (Puc-Minas), Prof(a). Alcione Maria Soares Dutra Oliveira (Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 29 de agosto de 2014.

Prof(a). Fernando de Oliveira Costa (Orientador)

Prof(a). Allyson Nogueira Moreira (Doutor)

Prof(a). Flavio Ricardo Manzi (Doutor)

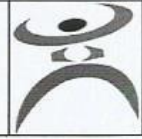
Prof(a). Alcione Maria Soares Dutra Oliveira (Doutora)

Confere com o original
29 / 08 / 2014
Elizabeth Soares Teles
Secretária do Colegiado do Programa
de Pós-Graduação em Odontologia-FO/UFMG
SIAPE 0921131



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

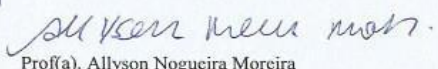
AVALIAÇÃO CLÍNICA E POR IMAGEM DO EFEITO DA TÉCNICA DE RASPAGEM E ALISAMENTO RADICULAR ASSOCIADA À APLICAÇÃO TÓPICA DE ALENDRONATO DE SÓDIO A 1% NO REPARO ÓSSEO PERIODONTAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO.

BERNARDO DE CARVALHO DUTRA

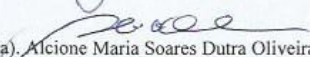
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em ODONTOLOGIA, área de concentração PERIODONTIA.

Aprovada em 29 de agosto de 2014, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Fernando de Oliveira Costa – Orientador
UFMG


Prof(a). Allyson Nogueira Moreira
UFMG


Prof(a). Flavio Ricardo Manzi
Puc-Minas


Prof(a). Alcione Maria Soares Dutra Oliveira
Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Belo Horizonte, 29 de agosto de 2014.

**Dedico esta dissertação à minha família,
aos professores Alcione, Fernando e Peterson e
à minha namorada Cristiane,
que me apoiaram em toda a caminhada.**

AGRADECIMENTOS

Aos **meus pais** por todo ensinamento, amor, carinho e incentivo. Ao meu irmão Fred pelo companheirismo e amizade. À **Cris** por toda ajuda, companheirismo e amor.

Ao meu orientador **Fernando de Oliveira Costa**, pela confiança e tempo dedicado à minha formação ética, pessoal e profissional.

Ao professor **Luís Otávio Miranda Cota**, pela ajuda e ensinamentos.

Aos meus tios **Peterson** e **Alcione** que estiveram presentes em todos os momentos desta árdua caminhada, sendo cobrando, ajudando e, principalmente, incentivando. Sem vocês nada disso seria possível.

Aos meus **amigos e familiares** que mais uma vez estiveram presentes nesta nova etapa da minha vida, proporcionando momentos felizes e de descontração.

A todos os **professores do curso** pelos ensinamentos e amizade.

Aos meus **colegas de mestrado e doutorado**, que compartilharam os momentos difíceis, de muito trabalho e trocas de conhecimento.

À **Juliana Oliveira, Sérgio Antonucci, e Filipe Jaeger**, pela amizade e companheirismo, o que facilitou e tornou o curso mais prazeroso.

RESUMO

O alendronato de sódio é utilizado, na área médica, no tratamento da osteoporose e outras doenças ósseas. Nos últimos anos alguns estudos avaliaram o efeito do uso sistêmico do alendronato, principalmente, em defeitos ósseos decorrentes da evolução da doença periodontal inflamatória. Todavia, o uso sistêmico e prolongado do alendronato tem sido associado à osteonecrose dos maxilares. O objetivo deste ensaio clínico controlado randomizado foi avaliar o efeito do tratamento periodontal mecânico não cirúrgico, associado à aplicação tópica de alendronato de sódio a 1%, em indivíduos com periodontite. Para tanto, 16 indivíduos com periodontite crônica foram selecionados nas clínicas de Periodontia do Departamento de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, no período de abril de 2013 a maio de 2014. Foi realizado exame periodontal completo 3 e 6 meses após o exame basal com registro dos seguintes parâmetros clínicos: profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), sangramento à sondagem (SS) e índice de placa (IPL). A avaliação dos defeitos ósseos foi realizada pelas técnicas de subtração radiográfica e tomografia computadorizada de feixe cônico no exame basal e 6 meses após o tratamento periodontal não cirúrgico. Após o exame clínico periodontal, os indivíduos foram submetidos aos procedimentos de raspagem e alisamento radicular por quadrante (RAR-Q). Posteriormente, dois sítios com defeitos ósseos verticais, proximais e bilaterais foram selecionados aleatoriamente para aplicação do gel de alendronato de sódio a 1% (lado teste) ou gel contendo placebo (lado controle) de forma cega. Para comparar os parâmetros clínicos periodontais e os exames tomográficos utilizou-se o teste de Wilcoxon e McNemar quando adequado. Para comparar os resultados da subtração foi realizado o teste Exato de Fisher. Os resultados mostraram que o tratamento periodontal não cirúrgico associado à aplicação tópica do gel de alendronato de sódio a 1% resultou em melhora significativa da profundidade de sondagem e maior preenchimento dos defeitos ósseos verticais quando comparado com a aplicação do gel placebo.

Palavras-chave: Alendronato. Periodontite crônica. Reabsorção óssea. Bisfosfonatos.

ABSTRACT

Alendronate Sodium is medically used in the treatment of osteoporosis and other bone diseases. In the past few years, studies have evaluated the effect of systemic use of Alendronate Sodium, especially in the treatment of structural bone defects caused by the evolution of periodontal inflammatory diseases. However, the prolonged and systemic use of Alendronate Sodium has been associated with the treatment of osteonecrosis of the maxilla. The objective of this randomized and controlled clinical trial was to evaluate the effect of non-surgical mechanical periodontal treatment, associated with the topical application of Alendronate Sodium at 1%, to individuals presenting cases of periodontitis. To the case, 16 individuals presenting chronic periodontitis were selected in the periodontal clinics of the Odontology department from the Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, in the period of April of 2013 to May of 2014. A complete periodontal exam was performed three and six months after the base exam, registering the following clinical parameters: probing depth, measured insertion loss, bleeding on probing, plaque index. The evaluation of the bone defects was performed using the technics of subtraction radiography and cone beam computerized tomography in the base exam and six months after the non-surgical periodontal treatment. After the periodontal clinical exam, the individuals were submitted to the scaling and root planning procedures by quadrant. Subsequently, two sites presenting vertical, bilateral and interproximal bone defects were randomly selected for the applying of the Alendronate Sodium Gel at 1% (east side) or the Placebo Gel (control side). For comparing the clinical periodontal parameters and image exams, the Wilcoxon and McNemar tests were used when needed. To compare the results of subtracting the Fisher Exact test was performed. The results showed that non-surgical periodontal treatment associated with topical application of alendronate sodium 1% gel resulted in significant improvement in probing depth and increased filling of vertical bone defects when compared with the application of the placebo gel.

Keywords: Alendronate. Chronic periodontitis. Bone resorption. Biphosphonate.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ALN	- Alendronato de Sódio
DBM	- Matriz óssea desmineralizada
DP	- Doença periodontal
ELISA	- Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay
IP	- Índice de placa
K	- Teste Kappa
LPS	- Lipopolisacarídeo
MM	- Milímetros
NIC	- Medida de perda de inserção
OC	- Osteocalcina
OPG	- Osteoprotegerina
PS	- Profundidade de Sondagem
PCR	- Proteína C- reativa
PUCMG	- Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
RAR	- Raspagem e alisamento radicular
SS	- Sangramento à sondagem
T0	- Baseline
T1	- 3 meses
T2	- 6 meses
UFMG	- Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aplicação subgingival do gel no sítio selecionado.....	31
Figura 2. Fluxograma do Estudo.....	32
Figura 3. Frascos contendo gel A e B	33
Figura 4. Imagens tomográficas T0 e T2	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Índice de Placa (%)	40
Gráfico 2. Sangramento à sondagem (%).....	40
Gráfico 3. Comparação da profundidade de sondagem no sítio analisado entre o gel de ALN e placebo nos diferentes tempos de avaliação.....	42
Gráfico 4. Medidas do defeito ósseo pelo exame tomográfico de acordo com o gel aplicado(*).....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra de acordo com as variáveis demográficas e dentes analisados	38
Tabela 2. Condição Periodontal global dos indivíduos nos diferentes tempos do estudo	39
Tabela 3. Comparação da profundidade de sondagem do sítio analisado entre o gel nos diferentes tempos de avaliação (*).....	41
Tabela 4. Avaliação do resultado da técnica de subtração de acordo com o gel aplicado(*).....	43

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Doenças periodontais	16
2.1.1 Aspectos conceituais e etiopatogênicos	16
2.2 Bisfosfonatos	17
2.2.1 Definição e aspectos farmacológicos	17
2.2.2 Indicações e efeitos adversos.....	18
2.3 Estudos relacionados ao Alendronato de Sódio	19
3 OBJETIVOS.....	25
3.1 Objetivo geral	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
4 HIPÓTESE	27
5 MATERIAL E MÉTODOS	29
5.1 Seleção da amostra.....	29
5.2 Critérios de inclusão	29
5.3 Critérios de exclusão	30
5.4 Desenho do estudo	30
5.5 Critérios para definição do diagnóstico periodontal.....	32
5.6 Formulação do gel de Alendronato de sódio a 1% e gel placebo	33
5.7 Critérios para obtenção e análise dos exames por imagem	34
5.8 Treinamento / Calibração.....	36
5.9 Mascaramento	36
5.10 Análise estatística	36
6 RESULTADOS.....	38
7 DISCUSSÃO	45
8 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS.....	51
ANEXO A - Termo de consentimento Livre e Esclarecido.....	56
ANEXO B - Comitê de Ética	57
ANEXO C - Ficha Periodontal.....	58
ANEXO D - Ficha Controle de Placa	59

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é reconhecida como um processo inflamatório de origem infecciosa caracterizada pela perda dos tecidos de inserção do dente. Esta doença está associada à presença de periodontopatógenos no ambiente subgengival e a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro. A periodontite crônica tem alta prevalência na população e ocorre, frequentemente, em adultos, mas pode ser encontrada em jovens (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2000).

Um dos principais problemas da progressão da doença periodontal é a perda dos tecidos de inserção dos dentes representados pelo cemento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar (ARMITAGE, 1999). Estudos recentes têm demonstrado a possibilidade de recomposição parcial ou reparo do periodonto de inserção (McCLAIN; SCHALLHORN, 1999). Estas evidências tem gerado um grande interesse no conhecimento dos fatores e células responsáveis pela formação e reparação dos tecidos periodontais, embora muitos dos aspectos envolvidos não estejam completamente elucidados. Tem sido relatado que o reparo ou regeneração de defeitos ósseos podem ocorrer após tratamento cirúrgico (SCHRAD; TUSSING, 1986), terapias não cirúrgicas (QUIRYNEN et al., 1995) e procedimentos cirúrgicos associados à biomateriais (KOOP; MERHEB; QUIRYNEN, 2012). Medicamentos de uso sistêmico, como os bisfosfonatos (BFs), primariamente, utilizados no tratamento da osteoporose, têm sido relacionados com a diminuição da velocidade da perda óssea alveolar abrindo novas perspectivas de utilização deste fármaco como auxiliar na terapia da doença periodontal (MADRID; SANZ, 2009).

Os bisfosfonatos, também chamados difosfonatos, são medicamentos antireabsortivos, que retardam ou interrompem o processo natural de reabsorção, resultando na manutenção ou aumento da densidade óssea. Os BFs inibem a diferenciação das células precursoras dos osteoclastos e a atuação dos osteoclastos plenamente diferenciados, além de induzir a apoptose dessas células (SOUSA et al., 2008). Além de seu emprego no tratamento da osteoporose de várias origens estes medicamentos também são indicados para pacientes portadores da síndrome de Paget, osteogênese imperfeita, indivíduos portadores de metástase ósseas de câncer de mama e próstata e mieloma múltiplo (DEANE et al., 2007; STATZ et al., 2007; BAGAN et al., 2007).

Atualmente, o alendronato de sódio (ALN), um bisfosfonato de segunda geração, está sendo avaliado em estudos experimentais (YAFFE et al., 1999; GIRO et al., 2007; KILLEEN et al., 2012) e em humanos para aplicação em periodontia. Isto ocorre particularmente em casos de defeitos ósseos periodontais associados a intervenções cirúrgicas ou ao tratamento periodontal não cirúrgico (LANE et al., 2005; REDDY; KUMAR; VEENA, 2005; VEENA; PRASAD, 2010). Um dos pilares da terapia regenerativa dos tecidos é o emprego de moléculas bioativas por meio de veículos conhecidos como agentes carreadores (CHEN; JIN, 2010). O alendronato de sódio tem afinidade com os constituintes do tecido ósseo e apresenta-se como um promissor carreador de biomoléculas relacionadas ao reparo ósseo periodontal (ISHIZAKI et al., 2009). Geralmente, esta substância é utilizada na forma de gel, na concentração de 1% com o intuito de dificultar a reabsorção ou estimular a neoformação óssea (KILLEEN et al., 2012).

Os exames radiográficos convencionais quando tecnicamente corretos fornecem informações limitadas da altura e da configuração do osso alveolar. Entretanto, representam um exame útil na avaliação da reabsorção e distribuição da perda óssea alveolar. O desenvolvimento de técnicas radiográficas digitais possibilitou um avanço rápido em busca de meios que melhoram a avaliação dos tecidos periodontais de suporte. Na atualidade, a técnica de subtração radiográfica e a tomografia computadorizada por feixe cônico representam recursos por imagem utilizados com a finalidade de avaliar o preenchimento ósseo após o tratamento periodontal cirúrgico e/ou conservador. A tomografia computadorizada possui vantagens quando comparadas aos exames radiográficos convencionais, pois fornece uma imagem tridimensional, apresenta maior especificidade e sensibilidade, permitindo uma avaliação mais próxima a real (JEFFCOAT, 1992; MISCH et al., 2006; BUENO et al., 2007).

A ocorrência de osteonecrose dos maxilares, uma condição potencialmente debilitante, foi associada ao uso sistêmico e prolongado de bisfosfonatos (FICARRA et al., 2005; BORROMEO et al., 2011). Entretanto, HUNTER et al. (2011) não encontraram resíduos deste medicamento em aloenxertos ósseos de doadores que fizeram uso contínuo do alendronato.

O uso tópico do gel de Alendronato de Sódio tem demonstrado eficácia na melhora dos parâmetros clínicos periodontais, como sangramento à sondagem, nível

clínico de inserção e preservação do osso alveolar (REDDY; KUMAR; VEENA, 2005; HUNTER et al. 2011).

Estudos têm sido realizados com o intuito de avaliar o uso sistêmico e local de alendronato de sódio em defeitos ósseos periodontais (KAYNAK et al., 2003; REDDY; KUMAR; VEENA, 2005). Entretanto, não existe na literatura um consenso sobre a eficácia deste bisfosfonato para este propósito, sendo o número de estudos reduzidos e com diferenças metodológicas significativas, o que não permite ainda, a indicação clínica deste fármaco para esta aplicabilidade.

Assim, este estudo se justifica pela necessidade de maiores conhecimentos sobre a eficácia da aplicação tópica do alendronato de sódio, como coadjuvante aos procedimentos de raspagem e alisamento radicular, no tratamento de defeitos ósseos alveolares decorrentes da progressão da doença periodontal.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doenças periodontais

2.1.1 Aspectos conceituais e etiopatogênicos

A doença periodontal é reconhecida como um processo inflamatório que, geralmente, apresenta um caráter evolutivo crônico. A etiopatogenia da periodontite é de característica multifatorial determinada pela presença de espécies bacterianas anaeróbias, gram-negativas, que colonizam o ambiente subgengival, modulada por fatores da resposta imunológica, comportamental e hereditária do hospedeiro (SOCRANSKY; HAFFAJEE, 2002; TEUGHELIS et al., 2009).

As diversas categorias diagnósticas da doença periodontal incluem dois grandes grupos, as gengivites e as periodontites (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2000). A gengivite é caracterizada pela resposta inflamatória da gengiva frente ao biofilme dental sem a presença de perda de inserção. Manifesta-se com sinais clínicos de edema, eritema e sangramento, um importante aspecto com relação à gengivite se relacionada ao seu caráter reversível. As periodontites são alterações inflamatórias destrutivas que afetam os tecidos de sustentação dos dentes podendo comprometer a função e levar a perda dental (ARMITAGE, 1999).

O diagnóstico e a determinação do grau da destruição dos tecidos causados pela doença periodontal inflamatória baseiam-se fundamentalmente nas alterações de parâmetros clínicos de sangramento à sondagem, presença de supuração, profundidade de sondagem, nível de inserção, bem como na perda óssea alveolar avaliada a partir de exames por imagem. A conjugação destes critérios forma a base para uma avaliação adequada da condição periodontal e, assim, ajuda a estabelecer o diagnóstico, prognóstico e planejamento do tratamento (MANDEL, 1997).

O tratamento periodontal tem como objetivo restaurar a compatibilidade biológica das superfícies radiculares contaminadas e controlar o processo inflamatório (WENNSTRÖM et al., 2005). Convencionalmente, o tratamento periodontal é dividido em fases que incluem modalidades cirúrgicas e não cirúrgicas.

A terapia não cirúrgica é caracterizada pela remoção do biofilme dental supra e subgingival com procedimentos de raspagem e alisamento radicular associado a orientações de medidas de higiene bucal. Vários estudos demonstraram a eficácia dos procedimentos de raspagem de forma não cirúrgica no controle da periodontite (VAN DER WEIJDEN; TIMMERMAN, 2002; EBERHARD et al., 2008).

O tratamento periodontal cirúrgico constitui-se de um acesso, em campo aberto, para descontaminação da superfície radicular com utilização, ou não, de técnicas regenerativas que podem resultar em reparo e/ou regeneração dos tecidos do periodonto de inserção. Apesar dos avanços recentes do entendimento do processo cicatricial dos tecidos periodontais e do comportamento biológico de materiais para regeneração periodontal, diversos aspectos permanecem pouco compreendidos. Reconhece-se que a previsibilidade do reparo/regeneração de defeitos ósseos depende, dentre outros fatores, da morfologia dos defeitos, da possibilidade de estabilização do coágulo e da exclusão seletiva dos tecidos moles na dinâmica da cicatrização periodontal. Assim, diversas técnicas têm sido propostas nos últimos anos utilizando enxertos ósseos, regeneração tecidual guiada, aplicação tópica de fatores de crescimento (REYNOLDS et al., 2003) e de agentes antireabsorptivos ou uma combinação de destes procedimentos (BARBOZA, 2001).

O reparo do tecido ósseo lesado compreende uma sequência complexa de eventos que começam com recrutamento e proliferação de células progenitoras, seguido da diferenciação celular (SRISUBUT et al., 2007). No *turnover* ósseo, pequenas áreas do esqueleto são destruídas por osteoclastos e reconstruídas por osteoblastos. Uma variedade de sinais e fatores moleculares regulam estas duas atividades. A estrutura óssea, em um determinado local de remodelação, não é estática e dependente do equilíbrio entre os dois processos (KAYNAK et al., 2003).

2.2 Bisfosfonatos

2.2.1 Definição e aspectos farmacológicos

Os bisfosfonatos têm alta afinidade pelo cálcio e se ligam fortemente ao osso, particularmente na superfície de lacunas de reabsorção. As moléculas de alendronato são absorvidas por osteoclastos ativos, inibindo sua atividade pela alteração de vários processos celulares, reduzindo o recrutamento de novas células

de reabsorção óssea e induzindo a produção do fator inibidor de osteoclastos (HUNTER et al., 2011). Em virtude destas características iniciou-se o estudo do emprego desta medicação no tratamento de patologias ósseas e periodontais. Sua administração pode ser por via oral ou intravenosa, sendo bem distribuído no plasma e, em parte (50%), absorvido pelo osso e o restante excretado sem modificação pelos rins (DANNEMANN et al., 2007).

O alendronato de sódio é um bisfosfonato de segunda geração, denominado aminobiosfosfato. É liberado pela acidificação da superfície óssea efetuada pelos osteoclastos, ligando-se preferencialmente a hidroxiapatita. É absorvido pelos osteoclastos, inibindo a capacidade de reabsorver o tecido ósseo. Os bisfosfonatos possuem uma estrutura similar ao pirofosfato, um composto normalmente produzido pelo metabolismo humano. Esta similaridade confere a afinidade destas medicações pelo osso, permanecendo neste tecido por alguns anos e apresenta-se como um promissor carreador de biomoléculas relacionadas ao reparo ósseo periodontal (VILLAS BOAS, 2006; ISHIZAKI et al., 2009). Os bifosfonatos inibem a reabsorção do osso, estimulando a apoptose dos osteoclastos, ou morte celular, atrasando assim a perda óssea (WELLS et al., 2008; WEINSTEIN; ROBERSON; MANOLAGAS, 2009). Podem inibir diretamente múltiplas etapas na via do mevalonato para colesterol e lípidos isoprenóides, tais como geranylgeranyl difosfato, que são requeridos para a prenilação de várias proteínas importantes para a função do osteoclasto (PINTO et al., 2006).

Atualmente, o uso tópico de alendronato de sódio a 1% na formulação em gel vem sendo utilizado na área odontológica, principalmente nas especialidades que envolvem a exposição do tecido ósseo (LANE et al., 2005; REDDY; KUMAR; VEENA, 2005).

2.2.2 Indicações e efeitos adversos

Além de seu emprego no tratamento da osteoporose de várias origens, estes medicamentos também são indicados para pacientes portadores da síndrome de Paget, osteogênese imperfeita, indivíduos portadores de metástase ósseas, de câncer de mama e próstata e mieloma múltiplo (BAGAN et al., 2007; DEANE, et al., 2007; STATZ et al., 2007).

A ocorrência de osteonecrose dos maxilares, uma condição potencialmente debilitante, foi associada ao uso sistêmico e prolongado de bisfosfonatos (FICARRA et al., 2005; BORROMEO et al., 2011). Entretanto, Hunter et al. (2011) não encontraram resíduos deste medicamento em aloenxertos ósseos de doadores que fizeram uso contínuo do alendronato.

Madrid & Sanz (2009) realizaram uma revisão sistemática para analisar o risco de osteonecrose mandibular em indivíduos medicados com bisfosfonatos orais ou intravenosos, e que receberam tratamento com implantes orais. Os dados mostraram uma taxa de sobrevivência dos implantes que variou entre 95% a 100% e nenhuma ocorrência de osteonecrose na população estudada.

Lo et al. (2010) avaliaram a prevalência de osteonecrose dos maxilares em indivíduos com histórico de uso prolongado de bisfosfonatos orais. Os resultados demonstraram uma taxa de prevalência de 0,10% com uma ocorrência de 1 caso de osteonecrose em 952 indivíduos analisados.

2.3 Estudos relacionados ao Alendronato de Sódio

Yaffe et al. (1999) investigaram a eficácia da absorção de alendronato de sódio marcado radiotivamente e aplicado no sítio cirúrgico na região de molares da mandíbula do rato. Uma aplicação tópica de alendronato a 20% com duração de dez e sessenta minutos foi testada apenas no sítio cirúrgico do lado direito. Os animais foram submetidos à análise de radioatividade para a quantificação de alendronato absorvido na área cirúrgica, no sítio contra lateral à cirurgia e no osso da tíbia. Os resultados relativos à aplicação de sessenta minutos mostraram absorção de 10% do alendronato no osso do sítio cirúrgico, 2% no sítio contra lateral e 0,2% no osso da tíbia. No grupo de animais submetidos à aplicação de alendronato por dez minutos ocorreu absorção de apenas 3% nos sítios cirúrgicos. Estes achados demonstraram a absorção do alendronato tanto no sítio cirúrgico quanto em áreas distantes do local de aplicação tópica durante procedimentos cirúrgicos em ratos.

O experimento de Buduneli et al. (2005) realizado em 47 ratos com periodontite induzida analisou o efeito da administração sistêmica de baixa dose de doxiciclina e alendronato nos níveis séricos de interleucina-1B (IL-1b), osteocalcina (OC) e proteína C-reativa (PCR). Os animais foram divididos em 5 grupos (LPS - lipopolisacarídeo, LPS + doxiciclina, LPS + alendronato, LPS + doxiciclina +

alendronato e controle). Após uma semana, as amostras de sangue foram obtidas e os animais sacrificados. As amostras de soro foram analisadas para IL-1b, OC e as concentrações de PCR foram avaliadas a partir do método de ELISA. Os resultados mostraram que os grupos que receberam alendronato, isoladamente ou em combinação com a doxiciclina, mostraram pequena diminuição na reabsorção óssea alveolar. O aumento significativo dos níveis séricos de osteocalcina observado no grupo LPS + doxiciclina + alendronato sugere que a administração combinada de alendronato e doxiciclina pode aumentar a remodelação óssea e, assim, inibir a progressão da reabsorção óssea alveolar, em ratos.

Reddy, Kumar & Veena (2005) realizaram um estudo com 5 indivíduos diagnosticados com periodontite crônica. Para a inclusão no estudo, os indivíduos deveriam apresentar defeitos verticais infraósseos e profundidade de sondagem > 5mm. Dois defeitos ósseos por indivíduo foram selecionados e divididos em sítio experimental e área de controle. Em um dos sítios foi realizado a técnica cirúrgica de retalho para raspagem e alisamento associado à aplicação do gel de alendronato de sódio a 1%, enquanto o outro foi submetido, exclusivamente, a raspagem. Os indivíduos foram reavaliados clínica e radiograficamente após 3 e 6 meses e os resultados mostraram melhora significativa nos parâmetros clínicos periodontais e aumento na formação óssea.

Pinto et al. (2006) induziram osteoporose em 120 ratos a partir da administração do glicocorticoide dexametasona (Azium Solução®-Schering-Plough S/A), por via intramuscular, na dose de 7 mg/kg de peso corporal, uma vez por semana, durante cinco semanas. Os animais foram divididos em 5 grupos: G1- controle, não foi submetido à aplicação de dexametasona, G2 - recebeu apenas dexametasona, G3 - recebeu dexametasona e tratamento diário com alendronato de sódio na dose de 0,1 mg/kg + atorvastatina cálcica na dose de 0,6 mg/kg, G4 - recebeu dexametasona e tratamento diário com alendronato de sódio na dose de 0,1 mg/kg + ipriflavona na dose de 50 mg/kg e G5 - recebeu dexametasona e tratamento diário com atorvastatina cálcica na dose de 0,6 mg/kg + ipriflavona na dose de 50 mg/kg. Através da análise da densidade trabecular óssea foi possível constatar a eficácia da indução da osteoporose pelo glicocorticoide, bem como monitorar o tecido ósseo após a administração dos fármacos. Todas as combinações testadas apresentaram efeitos positivos nos animais osteoporóticos, porém os grupos que receberam alendronato de sódio mostraram maior densidade

do trabeculado ósseo, cujos valores foram superiores, inclusive, aos dos animais do grupo controle.

Koch et al. (2010) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito dos bisfosfonatos na expressão do gene receptor ativador de NF-kB ligante (RANKL) e osteoprotegerina (OPG), in vitro. Bisfosfonatos contendo nitrogênio e sem nitrogênio foram comparados. Osteoblastos humanos foram estimulados com zoledronato e ibandronato em concentrações de 5×10^{-5} M, 5×10^{-6} M e 5×10^{-7} M ao longo do período experimental de 14 dias. Em concentrações elevadas, a expressão do gene OPG foi maior quando estimulado pelo zoledronato, em comparação ao grupo controle, que não recebeu nenhum estímulo. O ibandronato também aumentou a expressão dos osteoblastos alcançando o nível máximo de 575% no 10º dia. Os resultados sugerem uma maior expressão gênica de RANKL / OPG após a estimulação com bisfosfonatos.

O efeito da aplicação local e sistêmica do alendronato associado à sinvastatina foi avaliado em defeitos ósseos criados em raízes mandibulares de 65 ratos. Foram aplicadas três injeções semanais ao redor do defeito ósseo contendo 0,5 mg de sinvastatina em etanol (SIM-EtOH), 0,5 mg de sinvastatina em conjugado de ciclodextrina e alendronato (SIM-ALN-CD), EtOH or ALN-CD somente, ou sem aplicações (grupo controle). Vinte e quatro animais foram avaliados para mensurar a largura da neoformação óssea em torno do defeito 21 dias após as injeções (curto prazo), enquanto 41 ratos foram avaliados após 48 dias (longo prazo). Dois grupos de ratos avaliados no longo prazo, também, foram submetidos a 2 semanas de aplicação sistêmica diária de alendronato, após 3-4 semanas das injeções de Sinvastatina em Etanol. Foram analisadas amostras para comparar a largura de neoformação óssea entre os grupos. Todos os grupos mostraram preenchimento ósseo de, aproximadamente, 100%, sem diferenças entre os grupos no curto prazo. Os animais que foram avaliados após 48 dias e receberam aplicação de alendronato sistêmico mostraram 2-3 vezes mais neoformação óssea quando comparados com aqueles submetidos à aplicação local de sinvastatina / alendronato ou injeções de SIM-EtOH em curto prazo. Os achados demonstraram que a utilização do alendronato sistêmico associado com a sinvastatina tem um grande potencial para promover a neoformação em defeitos ósseos (KILLEEN et al., 2012).

Pradeep et al. (2012) analisaram a eficácia da aplicação local do gel de alendronato a 1% associado aos procedimentos de raspagem e alisamento

radicular em defeitos intra-ósseos de indivíduos com periodontite crônica e diabetes do tipo 2 em comparação com um gel placebo. 70 defeitos intra-ósseos foram tratados com gel de alendronato 1% ou gel placebo no caso do grupo controle. Os parâmetros clínicos periodontais foram mensurados no exame basal, 2 e 6 meses após o tratamento, enquanto a avaliação radiográfica foi realizada no exame basal e 6 meses após. Verificou-se que a média de redução da profundidade de sondagem e de ganho de inserção foi maior no grupo que recebeu alendronato em comparação ao grupo placebo, tanto na avaliação de 2 quanto na de 6 meses após o tratamento. A avaliação radiográfica mostrou maior preenchimento nas regiões com defeitos ósseos tratados com alendronato. Os autores sugerem que o alendronato quando associado à raspagem e alisamento radicular pode ser um coadjuvante no tratamento da doença periodontal.

No mesmo ano, Pradeep et al. (2012) conduziram um estudo em que 60 lesões de furca grau II, em molares inferiores, de 57 indivíduos com periodontite foram avaliados. Os parâmetros clínicos periodontais foram registrados no exame basal, 3, 6 e 12 meses após o tratamento periodontal. Avaliação radiográfica foi realizada 6 e 12 meses após o exame por imagem inicial. O tratamento periodontal incluiu raspagem e alisamento radicular associado à aplicação de gel de alendronato de sódio a 1% no grupo teste, enquanto o grupo controle foi submetido à raspagem e aplicação de um gel placebo. Os resultados mostraram que o grupo em que o alendronato de sódio foi aplicado apresentou melhora significativa no ganho de inserção clínica e na redução da profundidade de sondagem quando comparado ao grupo controle, nas avaliações de 3, 6 e 12 meses após o tratamento periodontal. Na análise dos parâmetros radiográficos, o grupo teste apresentou maior preenchimento dos defeitos ósseos quando comparado ao grupo controle.

Devido aos relatos de associação do uso de bisfosfonatos com a ocorrência de osteonecrose maxilar, Hunter et al. (2011) realizaram um estudo com o intuito de avaliar se o alendronato permanece na matriz óssea desmineralizada de doadores com histórico de utilização de bisfosfonato oral e analisar se o processo de desmineralização remove o alendronato do aloenxerto ósseo. Um gás de espectrometria de cromatografia de massa foi desenvolvido e validado para quantificar o alendronato residual em aloenxerto ósseo. Níveis de alendronato em matriz óssea desmineralizada adquiridos dos doadores com histórico de uso de bisfosfonato oral foram comparados com os de doadores sem história de uso de

bisfosfonatos. Além disso, osso mineralizado e desmineralizado foram embebidos em alendronato nas concentrações de 0,002, 2,0, e 2,000 ng/mg e analisados para o efeito do processo de desmineralização. As análises das amostras não identificaram alendronato residual na matriz óssea desmineralizada em nenhum dos grupos.

Veena & Prasad (2010) avaliaram o efeito da aplicação local do gel de alendronato de sódio como coadjuvante no tratamento periodontal. A amostra constituiu de 15 indivíduos com periodontite crônica que apresentaram profundidade de sondagem ≥ 5 mm e defeitos ósseos bilaterais na região de molares mandibulares. Após o exame basal, um defeito ósseo, do mesmo indivíduo, foi tratado com cirurgia à retalho para a realização de raspagem e alisamento radicular com aplicação do gel de alendronato de sódio, enquanto outro sítio contralateral foi submetido à cirurgia à retalho para raspagem e aplicação do gel placebo. Os parâmetros clínicos e radiográficos foram avaliados no exame basal, 3 e 6 meses após o tratamento periodontal. Verificou-se que os sítios que receberam o alendronato de sódio apresentaram melhora significativa nos parâmetros clínicos e radiográficos. Os autores relataram que a aplicação do gel não desencadeou nenhum efeito adverso no local.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito do tratamento periodontal mecânico não cirúrgico, associado à aplicação tópica de alendronato de sódio a 1%, em defeitos ósseos verticais interproximais, por meio de parâmetros clínicos e por imagem, em indivíduos com periodontite crônica moderada e avançada.

3.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico, associado ou não à aplicação tópica de alendronato de sódio, nos parâmetros clínicos de sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS), níveis de inserção clínica (NIC) além do índice de placa (IPL) em indivíduos com periodontite crônica.
- b) Comparar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico, associado ou não à aplicação tópica de alendronato de sódio a 1% em defeitos ósseos verticais interproximais, por meio das técnicas de subtração radiográfica e tomografia computadorizada por feixe cônico.

HIPÓTESE

4 HIPÓTESE

Sítios com bolsas periodontais e defeitos ósseos verticais interproximais submetidos aos procedimentos de raspagem e alisamento radicular associado à aplicação tópica de gel de alendronato de sódio a 1% apresentarão maiores níveis de ganho de inserção clínica e do preenchimento ósseo alveolar, em comparação àqueles tratados pela técnica de raspagem e alisamento radicular associado à aplicação de gel de placebo.

MATERIAL E MÉTODOS

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Seleção da amostra

A população deste estudo do tipo ensaio clínico randomizado, triplo cego de boca dividida, foi constituída por 16 indivíduos com diagnóstico de periodontite crônica moderada e avançada, segundo critérios da Academia Americana de Periodontia (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2000), encaminhados para tratamento na clínica de Periodontia do Departamento de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), no período de novembro de 2012 a julho de 2013. Todos os indivíduos foram convidados a participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG) sob parecer nº: CAAE- 22493714.5.0000.5149 (ANEXO B) e o projeto devidamente registrado como ensaio clínico em <http://prsinfo.clinicaltrials.gov/>.

Foi estimada uma amostra final de 12 a 20 indivíduos por grupo de tratamento, quando se realizou um cálculo amostral com poder de 80% e nível de significância de 5%, de acordo com desfechos de redução da profundidade de sondagem e ganho no nível clínico de inserção de estudos anteriores (LANE et al., 2005; VEENA; PRASAD, 2010; PRADEEP et al., 2012).

5.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão adotados no estudo foram:

- a) indivíduos com diagnóstico de periodontite crônica moderada/avançada;
- b) presença de dois sítios bilaterais com profundidade de sondagem (PS) \geq 5mm associada a defeitos ósseos verticais proximais, em dentes não retentores de prótese;
- c) faixa etária de 30 a 60 anos.

5.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os indivíduos que apresentaram pelo menos uma das seguintes condições:

- a) indivíduos que fizeram uso de antibióticos ou submetidos ao tratamento periodontal nos últimos 6 meses;
- b) grávidas e lactantes;
- c) indivíduos com histórico de reação alérgica a bisfosfonatos;
- d) indivíduos imunologicamente deprimidos;
- e) indivíduos diabéticos;
- f) fumantes;
- g) indivíduos que fazem uso de aparelho ortodôntico e/ou prótese removível;
- h) indivíduos com osteoporose.

5.4 Desenho do estudo

A população de estudo foi do tipo conveniência, sendo arrolados 16 indivíduos com periodontite crônica que apresentaram dois defeitos ósseos verticais interproximais e bilaterais, caracterizando um modelo de estudo de boca dividida com 32 unidades amostrais. Os dois dentes analisados em cada indivíduo tinham o mesmo número de raízes e o sítio selecionado apresentava profundidade de sondagem $\geq 5\text{mm}$ e NIC $\geq 4\text{mm}$, sendo que a superfície do dente contralateral não poderia apresentar diferenças de PS maior do que 2mm no exame basal.

Após os exames basais, avaliação clínica periodontal e por imagem (T0), os indivíduos foram submetidos aos procedimentos de raspagem e alisamento radicular em todos os sítios com bolsa periodontal, índice de placa bacteriana, polimento coronário e orientações sobre higiene bucal realizados em sessões com periodicidade semanal. Para os procedimentos de raspagem e alisamento radicular foram utilizados instrumentos ultrassônicos e curetas manuais do tipo Gracey 1-2, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14 e Mc Call 13/14 e 17/18 (Hu-Friedy®), sob anestesia local.

Uma semana após o término das raspagens, os sítios selecionados (unidades amostrais) receberam a aplicação subgengival da formulação do gel A ou B, de forma aleatória (Figura 1). Para evitar o extravasamento do material foi colocado cimento cirúrgico (Coepack®) durante 24 horas nos sítios em que foram aplicados os géis. Os indivíduos foram monitorados 30 dias após as intervenções quando foram realizadas novas orientações sobre higiene bucal e polimento coronário.

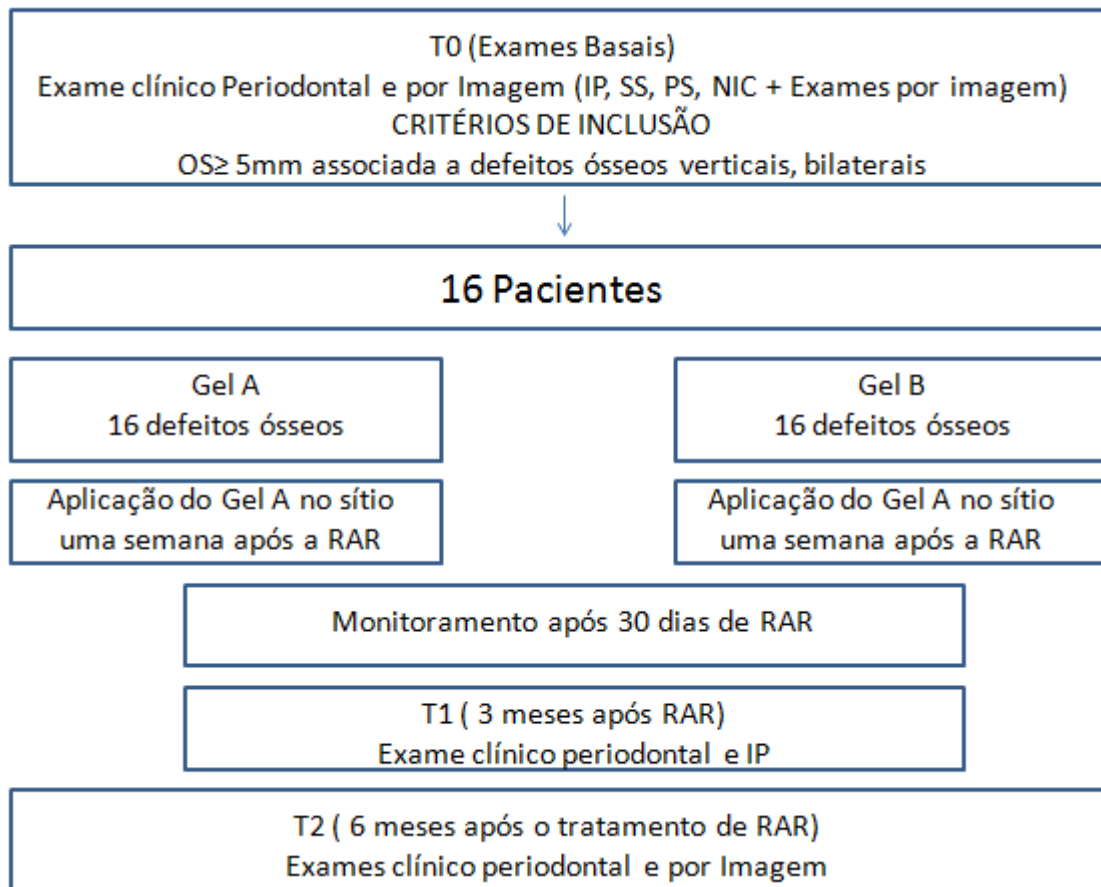
Figura 1. Aplicação subgengival do gel no sítio selecionado



Fonte: Elaborado pelo autor

Três meses após a conclusão do tratamento periodontal os indivíduos foram reavaliados com relação aos parâmetros clínicos (T1), e seis meses após foram submetidos a novos exames por imagem e reavaliação clínica periodontal (T2) (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma do Estudo de boca dividida



Fonte: Elaborado pelo autor

5.5 Critérios para definição do diagnóstico periodontal

Os indivíduos foram submetidos a um exame periodontal completo e os seguintes parâmetros clínicos avaliados e registrados: profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NIC) e sangramento à sondagem (SS) e índice de placa (IPL) (ANEXO C).

A mensuração da PS foi realizada em seis sítios por dente, nas posições méso, médio e distovestibular; méso, médio e distolingual, por meio de sonda periodontal manual (PCPUNC 15 Hu-Friedy®, MG Coo Inc. Chicago, USA) sendo anotado aquele de maior valor como representativo da superfície, totalizando quatro medidas por dente. O nível de inserção clínica foi avaliado e registrado a maior medida das superfícies analisadas. As avaliações de PS e NIC foram realizadas em todos os dentes presentes com exceção dos terceiros molares.

O escore de sangramento gengival foi avaliado de forma dicotômica nos sítios em que foi mensurada a profundidade de sondagem. Foram considerados sítios positivos aqueles que apresentaram sangramento gengival entre 30 a 60 segundos após a avaliação da profundidade de sondagem (CARRANZA; TAKEI, 2004).

Para avaliação do índice de placa foi utilizada substância evidenciadora, solução de fucsina básica a 0,5%. O método adotado foi modificado com base no índice de Silness & Løe (1964) com uma escala de 0 a 3, em que, 0- representa a ausência de placa; 1- presença de placa cobrindo até 1/3 da superfície do dente; 2- presença de placa cobrindo até 2/3 da superfície do dente e 3 - mais de 2/3. Foram analisadas as superfícies vestibulares dos dentes superiores e a lingual dos dentes inferiores. A média do índice de placa foi obtida pela soma das pontuações dividida pelo número de dentes examinados (ANEXO D).

5.6 Formulação do gel de Alendronato de sódio a 1% e gel placebo

Utilizou-se a formulação do gel de alendronato segundo Reddy e Veena, 2005. O conteúdo das seringas com o gel A e B tinham o mesmo aspecto relativo ao odor, cor, consistência, fluidez e foram manipulados e acondicionados, de forma estéril, em ampolas descartáveis de 3ml pelo laboratório INJECTA CENTER ® (Ribeirão Preto- Brasil) (Figura 3).

Figura 3. Frascos contendo gel A e B



Fonte: Elaborado pelo autor

5.7 Critérios para obtenção e análise dos exames por imagem

A avaliação dos sítios com defeitos ósseos verticais foi realizada a partir da tomografia computadorizada de feixe cônico e da técnica de subtração radiográfica digital. Para mensuração do defeito ósseo nas imagens tomográficas do T0 e T2 foi utilizado como parâmetro a distância entre o limite amelocementário e o fundo do defeito ósseo (Figura 4). Para as tomografias computadorizadas cone beam, foi utilizado o aparelho Kodak 9000C 3D® (Carestream Health, Inc.), operando com 62 Kv, 10 mA e 10,8 segundos de exposição. O escaneamento foi realizado com 5,0 cm x 3,7cm de colimação (FOV). O conjunto de dados foi exportado em formato DICOM, e o tamanho do voxel isotrópico foi de 76 x 76 x 76 μm . A imagem volumétrica foi analisada em cortes com 0,076 mm de espessura.

Figura 4. Imagens tomográficas T0 e T2



Fonte: Elaborado pelo autor

As radiografias digitais foram padronizadas pela utilização de posicionadores durante a aquisição das imagens pela técnica periapical do paralelismo. Foi utilizado o aparelho radiográfico Kodak 2200 Intraoral X-Ray System® (Carestream Health, Inc.), operando com 60 Kv e 7 mA. O método digital escolhido para a captação das imagens foi o sistema digital fósforoativado (PSP), (Scan-X Due, Air Techniques), com 22 pl/mm de resolução espacial. Os tempos de exposição foram de 0,3 e 0,4 segundos, para as regiões de dentes anteriores e posteriores, respectivamente.

As imagens foram manipuladas pelo software EMAGO® (Oral Diagnostic Systems, Amsterdam, Netherlands). Para a realização da subtração digital,

primeiramente, foi realizado a calibração da escala de cinza entre a primeira e a segunda radiografia pelo comando correção gama. Este procedimento é necessário para diminuir a influência de fatores energéticos, se caso houver, no intervalo entre a obtenção das duas radiografias. Também foi realizada a calibração geométrica entre as imagens pelo comando reconstrução geométrica. Para isso, foram marcados 4 pontos de referência na região do dente avaliado (ponta de cúspide, limites amelocementário mesial e distal e ápice radicular) em ambas as imagens e, posteriormente, o programa reproduz um par de imagem com fatores geométricos idênticos da área de interesse mapeando as informações contidas nas imagens iniciais, chamadas de imagens reconstruídas. Para a padronização do estudo, estes procedimentos de calibração da imagem foram realizados por um pesquisador treinado (BITTAR-CORTEZ et al., 2006).

Foram realizadas dois tipos de subtração digital, linear e logarítmica. A subtração logarítmica é semelhante à linear, exceto pelo aumento das pequenas diferenças das imagens, com aumento do ruído da imagem. As imagens radiográficas digitais são constituídas por pixels. A representação digital de densidade em cada pixel é mais comumente representada por 2^8 bits, onde as numerações variam de 0 a 256, sendo o número 0 a cor preta e o 256 a cor branca (BALTER, 1993). Na subtração radiográfica digital, a subtração de dois pixels iguais resulta no número 0, o que fornece uma imagem preta. Para que isso não ocorra, o sistema, automaticamente, adiciona a cada subtração, pixel a pixel, o valor 128, o que resulta em uma imagem com um tom de cinza médio. E, nas áreas em que a subtração dos pixels não for 0, o valor pode ser acima de 128, resultando em uma área mais clara, ou abaixo de 128, resultando em uma área mais escura. Assim, esta técnica digital consiste em subtrair as estruturas que não mostraram alteração entre os dois exames radiográficos, tendo como resultado uma imagem envolta por um fundo cinza neutro. Áreas de perda de tecido mineral são convencionalmente mostradas por um cinza escuro, enquanto áreas de ganho aparecem como cinza claro. Desta forma, cada defeito ósseo interproximal foi classificado como ganho de tecido mineralizado quando aparecia cinza claro (+1), perda de tecido mineralizado quando aparecia cinza escuro (-1) e sem alterações (0).

5.8 Treinamento / Calibração

Um estudo piloto com 5 indivíduos foi realizado para o treinamento do pesquisador para os procedimentos relativos aos exames clínicos e tratamento periodontal. As medidas de PS obtidas durante o estudo piloto foram registradas e repetidas no período de uma semana. Posteriormente os dados de PS foram testados através do teste de Kappa (K) e os resultados demonstraram valores satisfatórios de 0,82. Para a avaliação dos parâmetros tomográficos foi realizado o treinamento entre os dois observadores e o teste Kappa, também, se mostrou satisfatório (0,84%).

5.9 Mascaramento

Todos os exames periodontais e sessões de tratamento foram executados por um único operador (BCD), devidamente treinado e calibrado para as variáveis clínicas analisadas no estudo. O examinador/operador, a população do estudo bem como os avaliadores dos exames por imagem não tinham conhecimento de qual ampola, previamente selecionada, continha o gel placebo ou o gel com alendronato de sódio. As seringas foram rotuladas com a marcação gel A e gel B.

5.10 Análise estatística

Os parâmetros clínicos periodontais e tomográficos foram comparados pelo teste de Wilcoxon e McNemar, quando adequado. A unidade amostral utilizada foram sítios com bolsa periodontal e defeitos ósseos verticais tratados e não tratados com gel de Alendronato de sódio a 1%. Para comparar os resultados da subtração foi realizado o teste Exato de Fisher. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas. O software estatístico utilizado na análise foi o R versão 3.0.1

RESULTADOS

6 RESULTADOS

A Tabela 1 mostra a caracterização da amostra de acordo com as variáveis demográficas e dentes analisados. Pode-se verificar que a idade média foi de 44,9 anos e 62,5% dos indivíduos são do sexo feminino. Os dentes inferiores representaram 56,3% das unidades amostrais analisadas e 87,50% eram posteriores.

Tabela 1. Caracterização da amostra de acordo com as variáveis demográficas e dentes analisados

Variáveis		N	%
Idade	Média (dp)	44,9	(7,9)
	Feminino	10	62,50%
Gênero	Masculino	6	37,50%
	< 8 anos	6	37,50%
Escolaridade	8 a 12 anos	9	56,25%
	> 12 anos	1	6,25%
	Inferior	18	56,30%
Localização do dente	Superior	14	43,80%
	Região do dente	Anterior	4
Posterior		28	87,50%

A Tabela 2 informa os dados dos parâmetros do exame periodontal de toda boca em relação aos períodos analisados. Na avaliação da média da PS pode-se observar a diminuição significativa entre o exame basal (T0) e os demais momentos de avaliação (T1 e T2). Na avaliação da porcentagem de sítios com PS <4, verifica-se aumento significativo da proporção no tempo T1 e T2 se comparado ao T0. Para as bolsas com PS de 4 a 6mm nenhuma diferença foi encontrada entre os períodos de análise. Já para as porcentagens de bolsas >6mm observa-se redução significativa entre o exame basal (T0) e os demais momentos de avaliação (T1 e T2). A média das medidas de NIC não mostrou diferenças durante os períodos analisados e a mesma tendência foi demonstrada na avaliação categórica de NIC >4mm. Os indicadores do índice de placa e de sangramento à sondagem

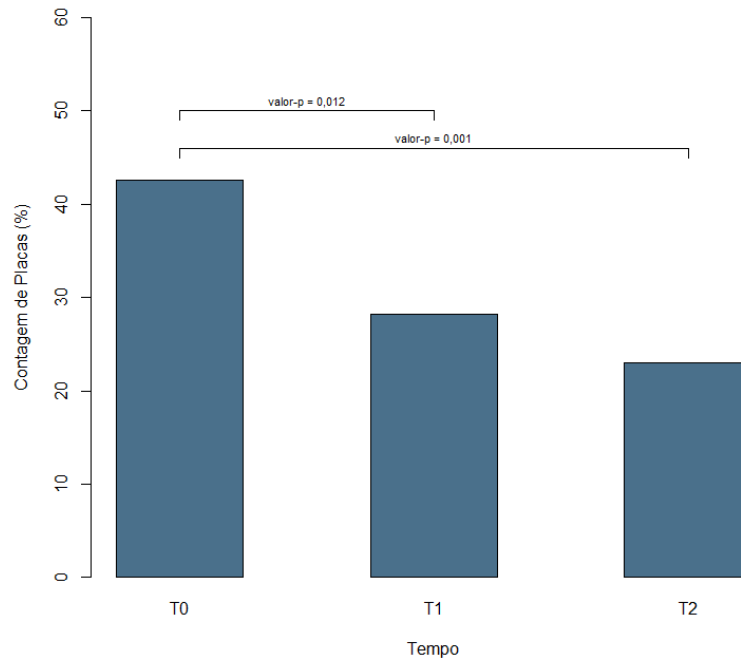
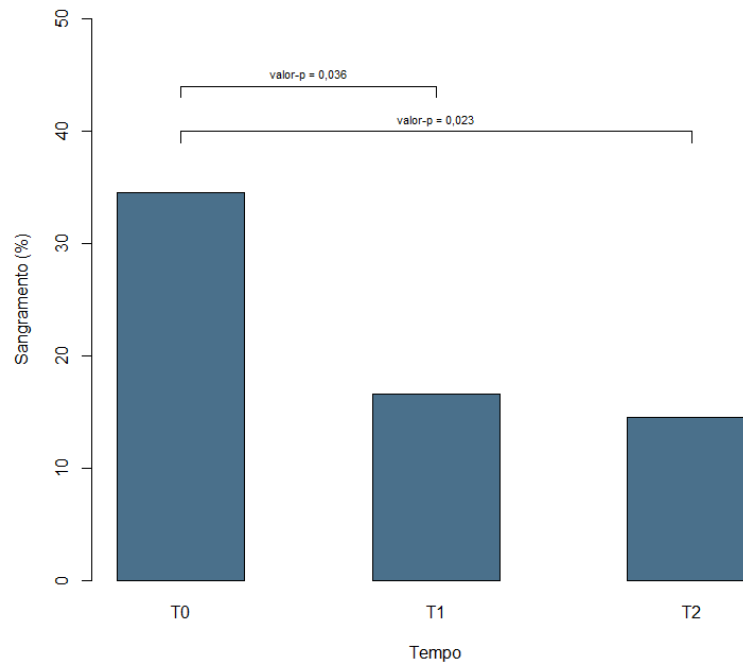
apresentaram diminuição significativa entre o T0 e as avaliações em T1 e T2 (Gráficos 1 e 2).

Tabela 2. Condição Periodontal Global dos indivíduos nos diferentes tempos do estudo

Variáveis	Tempo		
	T0	T1	T2
Profundidade de Sondagem	3,94 ^{ab} ± 0,93	2,91 ^a ± 0,76	2,88 ^b ± 0,70
Profundidade de Sondagem (%) - (< 4)	50,00 ^{ab}	73,44 ^a	75,00 ^b
Profundidade de Sondagem (%) - (4 a 6)	31,25	23,44	23,44
Profundidade de Sondagem (%) - (> 6)	18,75 ^{ab}	3,12 ^a	1,56 ^b
Nível de Inserção clínica	1,75 ± 1,76	1,97 ± 2,16	2,19 ± 2,24
Nível de Inserção clínica (%) - (≥ 4)	25,00	18,75	18,75
Índice de Placa (%)	42,53 ^{ab} ± 14,55	28,17 ^a ± 14,35	23,02 ^b ± 8,39
Sangramento à sondagem (%)	34,5 ^{ab} ± 25,00	16,66 ^a ± 11,65	14,52 ^b ± 9,77

Para as variáveis categóricas foi apresentado o valor relativo e para variáveis quantitativas a média e desvio padrão.

^a: T0≠T1, ^b: T0≠T2, ^c: T1≠T2

Gráfico 1. Índice de Placa (%)**Gráfico 2. Sangramento à sondagem (%)**

A tabela e o gráfico 3 mostram os resultados referentes ao parâmetro PS dos sítios selecionados para aplicação do gel. Observa-se que o tratamento de raspagem e alisamento radicular reduziu significativamente a média de PS no tempo

T1 e T2 se comparado ao T0, independentemente do tipo de gel utilizado. Entretanto, os sítios que receberam a aplicação do gel de ALN mostraram diminuição significativa na média de PS na avaliação T1 realizada após 3 meses da intervenção ($p=0,000$), sendo que este comportamento de redução se manteve de forma significativa no período entre 3 e 6 meses ($p=0,015$). Já nos sítios que foram submetidos à aplicação do gel placebo verifica-se diminuição significativa de PS entre o exame basal (T0) e avaliação T1 ($p=0,000$), enquanto a comparação no período entre 3 e 6 meses não mostrou redução significativa.

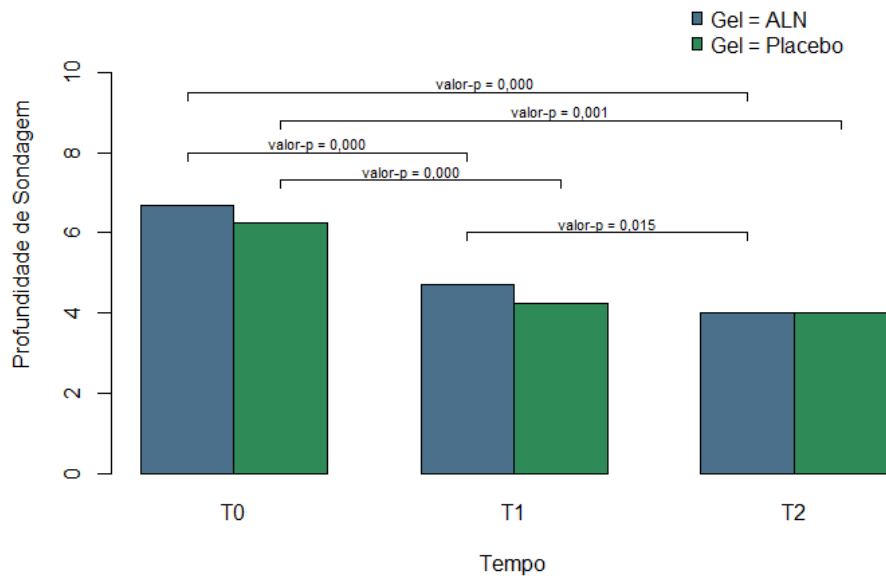
Tabela 3. Comparação da profundidade de sondagem do sítio analisado entre o gel nos diferentes tempos de avaliação (*)

Paciente	ALN			Placebo		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
1	8	3	4	8	6	5
2	7	3	3	7	2	4
3	6	5	4	6	4	3
4	6	5	5	7	7	7
5	7	3	3	7	5	5
6	7	4	4	5	2	5
7	9	8	7	7	5	5
8	7	6	3	5	5	5
9	7	6	5	6	3	3
10	7	7	6	7	6	5
11	8	4	3	7	4	3
12	5	4	3	5	4	3
13	7	5	5	5	3	3
14	5	2	2	5	1	1
15	6	5	4	5	5	4
16	6	5	3	8	6	3
Média	6,75^{ab}	4,69^{ac}	4,00^{bc}	6,25^{ab}	4,25^a	4,00^b

* Teste de Wilcoxon

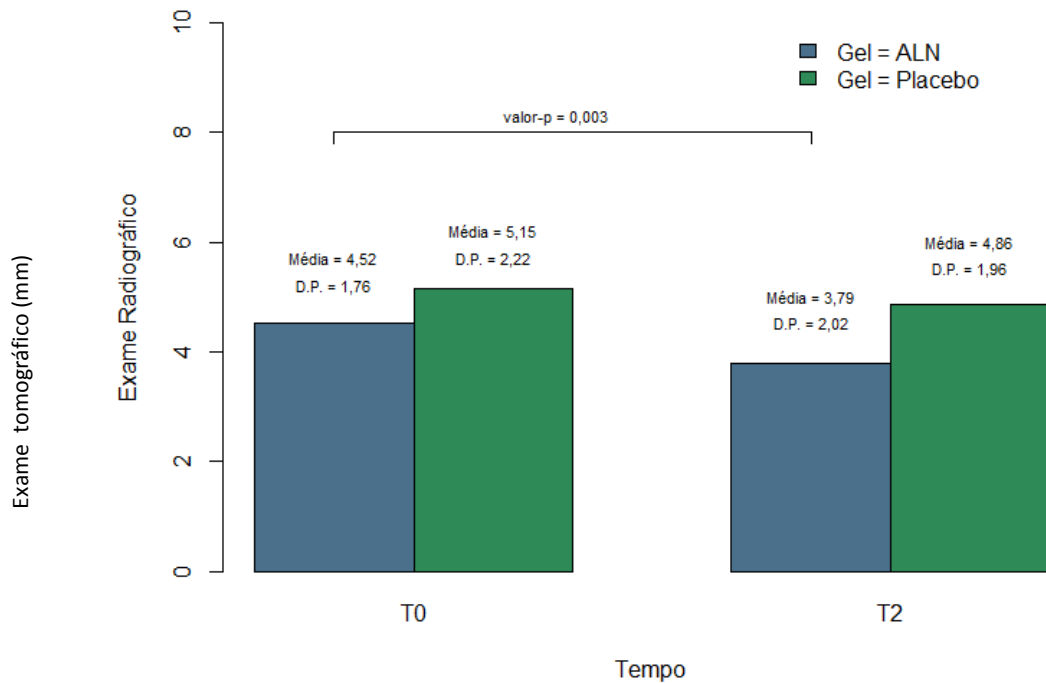
^a: T0≠T1, ^b: T0≠T2, ^c: T1≠T2, ^d: ALN≠Placebo

Gráfico 3. Comparação da profundidade de sondagem no sítio analisado entre o gel de ALN e placebo nos diferentes tempos de avaliação



A avaliação das medidas dos defeitos ósseos obtidas a partir dos exames tomográficos realizados nos tempos T0 e T2 são apresentados no gráfico 4. Observa-se que nos sítios que foram aplicados o gel de ALN houve redução significativa nas médias das mensurações (distância do limite amelo-cementário ao fundo do defeito) ($p=0,003$) enquanto nos sítios que receberam o gel placebo nenhuma diferença foi encontrada entre os dois tempos avaliados.

Gráfico 4. Medidas do defeito ósseo pelo exame tomográfico de acordo com o gel aplicado (*)



(*) Distância limite amelo-cementário ao fundo do defeito

A análise dos resultados das imagens dos defeitos ósseos realizada pela técnica de subtração radiográfica não constatou diferença significativa em relação ao tipo de gel aplicado (TABELA 4).

Tabela 4. Avaliação do resultado da técnica de subtração de acordo com o gel aplicado (*)

Variável	ALN		Placebo		Total	Valor-p
Subtração	-1	3	19%	2	13%	5
	0	1	6%	3	19%	4
	1	12	75%	11	69%	23
Total	16	100%	16	100%	32	-

(*) Contigência e Teste Exato de Fisher

DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

Um dos principais problemas da progressão da doença periodontal é a perda dos tecidos de inserção dos dentes (ARMITAGE, 1999). Os bifosfonados, largamente utilizado no tratamento da osteoporose, têm sido relacionados com a diminuição da velocidade da perda óssea alveolar, abrindo novas perspectivas de utilização deste fármaco como auxiliar na terapia da doença periodontal (MADRID; SANZ, 2009). Este ensaio clínico randomizado teve como objetivo avaliar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico, associado à aplicação tópica de ALN a 1% nos sítios com bolsas e defeitos ósseos verticais, de indivíduos com periodontite crônica moderada/avançada a partir de avaliações clínicas e de exames por imagem.

Os mecanismos de ação do ALN sob o tecido ósseo ainda não são completamente compreendidos sendo esse fármaco reconhecido como inibidor da reabsorção óssea osteoclástica. O mecanismo de ação proposto é que após sua ingestão, o ALN é incorporado ao tecido ósseo e, posteriormente, devido à ação química dos osteoclastos na acidificação da superfície óssea, a medicação é absorvida pela célula resultando na inibição de sua capacidade de reabsorção (VILLAS BOAS, 2006). Outro mecanismo sugerido relaciona-se com uma possível propriedade osteoindutora desta medicação (PRADEEP et al., 2012). Estudos em animais com periodontite induzida sugerem que o ALN previne a redução da fosfatase alcalina e da perda óssea alveolar, reduzindo o infiltrado inflamatório (GÓES et al., 2012). Em adição, o uso tópico do ALN, utilizado primeiramente por Yaffe et al. (1997) reduziu a perda óssea após cirurgia à retalho mucoperiosteal em ratos (BINDERMAN; YAFEE, 2000), melhorou a qualidade óssea periimplantar em ratas com osteoporose (GIRO et al., 2007) e, sua aplicação em defeitos críticos de calota em ratos demonstrou aumento do número de osteoblastos quando conjugado com enxerto ósseo autógeno (TOKER et al., 2012).

Entretanto, poucas pesquisas relataram o uso tópico do ALN em humanos (REDDY; KUMAR; VEENA, 2005; PRADEEP et al., 2012; SHARMA; PRADEEP, 2012), que apesar de utilizarem metodologias diferentes, mostraram efeito positivo, representados pela diminuição da profundidade de sondagem, ganho de inserção clínica e preenchimento de defeitos ósseos verticais nos sítios que receberam a aplicação do ALN, em comparação com o placebo. Pradeep et al. (2012) demonstraram a eficácia do ALN a 1% associado à raspagem e alisamento radicular

em defeitos intra-ósseos de indivíduos diabéticos com periodontite crônica. Em outro estudo, Sharma & Pradeep (2012) relataram os mesmos aspectos positivos no tratamento de indivíduos com periodontite agressiva.

Nossos achados estão em concordância com os resultados dos estudos que demonstraram o efeito benéfico, exclusivamente dos procedimentos mecânicos de RAR, nos parâmetros clínicos periodontais (VAN DER WEIJDEN; TIMMERMAN, 2002; EBERHARD et al., 2008), bem como das pesquisas que utilizaram o uso tópico do ALN (REDDY; KUMAR; VEENA, 2005; PRADEEP et al., 2012; SHARMA & PRADEEP, 2012). Em adição, verificamos que a melhora nos parâmetros clínicos ocorreu, independentemente do tipo de gel utilizado, realçando a importância do tratamento periodontal não cirúrgico no controle do processo inflamatório periodontal. Entretanto, deve-se considerar o fato de que os sítios que receberam a aplicação do gel placebo não mostraram diminuição significativa na média de PS entre as avaliações de 3 e 6 meses enquanto, nos sítios que foram aplicados o ALN, essa média de PS continuou apresentando redução significativa entre as avaliações T1 e T2. Esse resultado sugere um efeito prolongado da medicação também na última fase do estudo. Deve-se ainda realçar que a aplicação tópica do gel de ALN não causou nenhum efeito adverso nos locais administrados. Este fato reforça as vantagens da aplicação tópica da medicação na prevenção de reações adversas, decorrentes da via sistêmica de administração, contribuindo assim, para uma melhor adesão dos indivíduos ao tratamento.

Nesta investigação, a mensuração do defeito ósseo foi realizada a partir do exame tomográfico no qual a distância do limite amelo-cementário ao fundo do defeito ósseo foi medida no exame basal e 6 meses após o tratamento periodontal. Os resultados mostraram que os sítios que receberam a aplicação do gel de ALN reduziram significativamente as médias das mensurações, enquanto nenhuma diferença foi encontrada nos locais em que o gel placebo foi administrado, demonstrando um efeito positivo do gel de ALN no preenchimento do defeito ósseo. Os relatos dos estudos de Reddy Kumar & Veena (2005); Pradeep et al. (2012); Sharma & Pradeep (2012), também reportaram um maior preenchimento dos defeitos ósseos associados ao gel de alendronato, apesar de diferenças metodológicas nos recursos de imagem utilizados para mensuração dos defeitos.

Outra forma de avaliação do defeito ósseo utilizada neste estudo foi à técnica de subtração radiográfica, que permite a identificação de alterações ocorridas na

densidade do tecido ósseo. Nossos resultados referentes à subtração das imagens obtidas nos tempos T1 e T2 não constataram diferença significativa em relação ao tipo de gel aplicado. Este aspecto pode ser decorrente do baixo grau de mineralização do osso neoformado durante o período de seis meses de comparação entre as imagens.

Uma consideração importante que deve ser feita com relação à metodologia do presente estudo é que as mensurações do defeito ósseo foram realizadas a partir do exame de tomografia computadorizada por feixe cônico e pela técnica de subtração radiográfica. Esses métodos apresentam maior especificidade e sensibilidade para identificar pequenas alterações dimensionais no tecido ósseo (JEFFCOAT, 1992; MISCH; YI; SARMENT, 2006; BUENO et al., 2007).

Devido à afinidade com os constituintes do tecido ósseo, o ALN apresenta-se como um promissor carreador de biomoléculas relacionadas ao reparo ósseo periodontal (ISHIZAKI et al., 2009), abrindo novas perspectiva para o tratamento da periodontite. Essa condição é considerada uma das doenças mais prevalentes, em diferentes populações, em todo o mundo. Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que a aplicação do gel de ALN a 1% pode representar um coadjuvante eficiente no tratamento periodontal, reduzindo a necessidade de intervenções cirúrgicas e ampliando o atendimento de pacientes com necessidades de tratamento periodontal. Entretanto, deve-se ressaltar a necessidade de desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados que permitam um melhor entendimento do efeito do ALN no metabolismo ósseo alveolar.

CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo, demonstraram que o tratamento periodontal mecânico não cirúrgico associado à aplicação tópica do gel de ALN a 1%, nas bolsas periodontais de indivíduos com periodontite crônica moderada e avançada resultou em melhora significativa da profundidade de sondagem e maior preenchimento dos defeitos ósseos verticais quando comparado com a aplicação do gel placebo.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Parameters of care. **Journal of Periodontology**, v.71, n.5, p. 847-883, May 2000.

ARMITAGE, G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Annals of Periodontology**, v.4, p. 1-6, 1999.

BAGAN, J. et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal**, v.12, p. 336-340, 2007.

BALTER, S. Fundamental properties of digital imagens. **Radiographics**, v.13, n.1, p. 129-141, 1993.

BARBOZA, E.P. Treatment of a Human transosseous mandibular defect by guided bone regeneration. **Journal of Clinical Periodontology**, v.72, n.4, p. 538-541, Apr. 2001.

BITTAR-CORTEZ, J.A. et al. Comparison of hard tissue density changes around implants assessed in digitized conventional radiographs and subtraction images. **Clinical Oral Implants Research**, v.17, n.5, p. 560-564, Oct. 2006.

BORROMEIO, G.L. et al. A review of the clinical implications bisphosphonates in dentistry. **Australian Dental Journal**, v.56, n.1, p. 2-9, 2011.

BINDERMAN, M.; YAFFE, A. Effectiveness of local delivery of Alendronate in Reducing Alveolar Bone Loss Following Periodontal Surgery in rats. **Journal of Periodontology** v.71, p 1236-1240, 2000.

BUDUNELI, E. et al. Systemic low-dose doxycycline and alendronate administration and serum interleukin-1beta, osteocalcin, and creactive protein levels in rats. **Journal of Periodontology**, v.76, p. 1927-1933, 2005.

BUENO, M.R. et al., Cone-beam computed tomography: revolution of Dentistry. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, v.61, n.5, p. 354-363, Sept/Out. 2007.

CARRANZA, F.A.; TAKEI, H.H. O plano de tratamento. In: CARRANZA, F.A. et al. **Carranza Periodontia Clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 35, p. 447-449.

CHEN, F.M.; JIN, Y. Periodontal tissue engineering and regeneration: current approaches expanding opportunities. **Tissue Engineering Part B**, v.16, p. 219-255, 2010.

DANNEMANN, C. et al. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy a severe secondary disorder. **Bone**, v.40, p. 828-834, 2007.

- DEANE, A. et al. The impact of vitamin D status on changes in bone mineral density during treatment with bisphosphonate and after discontinuation following long-term use in post-menopausal osteoporosis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v.8, p. 3, 2007.
- EBERHARD, J. et al. Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. **Journal of Clinical Periodontology**, v.35, n.7, p. 591-604, 2008.
- FICARRA, G. et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. **Journal of Clinical Periodontology**, v.82 p. 281-286, 2005.
- GIRO, G. et al. Osseointegrated Titanium Implants in Ovariectomized Rats. **Journal of Periodontology**, v.78, p. 1316-1321, 2007.
- GOES, P. et al. Effect of alendronate on bone-specific alkaline phosphatase on periodontal bone loss in rats. **Archives of Oral Biology**, v.57, n.11, p. 1537-1544, Nov. 2012.
- HUNTER, S.A. et al. Demineralization removes residual Alendronate in allograft bone procured from donors with a history of Bisphosphonate use. **Journal of Periodontology**, v.82, p. 281-286, 2011.
- ISHIZAKI, J. et al. Selective drug delivery bone using acidic oligopeptides. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v.27, p. 1-8, 2009.
- JEFFCOAT, M.K. Radiographic methods for the detection of progressive alveolar bone loss. **Journal of Periodontology**, v.63, p. 367-372, 1992.
- KAYNAK, D. et al. A histopathological investigation on the effect of systemic administration of the bisphosphonate alendronate resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the rat mandible. **Journal of Periodontology**, v.74, p. 1348-1354, 2003.
- KILLEEN, A.C. et al. Impact of local and systemic Alendronate on Simvastatin-induced new bone around periodontal defects. **Journal of Periodontology**, v.83, n.12, p. 1463-1471, Dec. 2012.
- KOCH, F.P. et al. Influence of bisphosphonates on the osteoblast RANKL and OPG gene expression *in vitro*. **Clinical Oral Investigations**, v.16, p. 79-86, 2012.
- KOOP, R.; MERHEB, J.; QUIRYNEN, M. Periodontal Regeneration With Enamel Matrix Derivative in Reconstructive Periodontal Therapy: A Systematic Review. **Journal of Periodontology**, v.83, n.6, p. 707-720, June 2012.
- LANE, N. et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. **Journal of Periodontology**, v.76, p. 1113-1122, 2005.

- LO, J.C. et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.68, n.2, p. 243-253, 2010.
- MADRID, C.; SANZ, M. What impact do systemically administration bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. **Clinical Oral Implants Research**, v.20, n. Suppl 4, p. 87-95, 2009.
- MANDEL, I.D. Overview of clinical Trials of Periodontal Diagnosis Methods and Devices. **Journal of Periodontology**, v.2, n.1, p. 98-107, Mar. 1997.
- McCLAIN, P.K., SCHALLHORN, R.G. The use of combined periodontal regenerative techniques. **Journal of Periodontology**, v.70, n.1, p. 102-104, Jan. 1999.
- MISCH, K.A.; YI, E.S.; SARMENT, D.P. Accuracy of Cone Beam Computed Tomography for periodontal defect measurements. **Journal of Periodontology**, Chicago, v.77, p. 1261-1266, 2006.
- PINTO, A.S. et al. Efeitos de tratamento combinado de alendronato de sódio, atorvastatina cálcica e ipriflavona na osteoporose induzida com dexametasona em ratas. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.42, n.1, jan./mar. 2006.
- PRADEEP, A.R. et al. Local drug delivery of alendronate gel for the treatment of patients with chronic periodontitis with Diabetes Mellitus: a double-masked controlled clinical trial. **Journal of Periodontology**, v.83, p. 1322-1328, 2012.
- QUIRYNEN, M. et al. Full-vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. **Journal of Dental Research**, v.74, n.8, p. 1459-1467, 1995.
- REDDY, G.T.; KUMAR, T.M.; VEENA, K.M. Formulation and evaluation of alendronate sodium gel for the treatment of bone resorptive lesions in periodontitis. **Drug Delivery**, v.12, p. 217-222, 2005.
- REYNOLDS, M.A. et al. The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review. **Annals of Periodontology**, v.8, n.1, p. 227-265, Dec. 2003.
- SCHRAD, S.C.; TUSSING, G. J. Human Allografts of Iliac Bone and Marrow in Periodontal Osseous Defects. **Journal of Clinical Periodontology**, v.57, n.4, p. 205-210, Apr. 1986.
- 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. **Journal of Periodontology**, v.83, p. 11-18, 2012.
- SILNESS, J.; LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. **Acta Odontologica Scandinavica**, v.22, p. 121-135, 1964.

SOCRANSKY, S.S.; HAFFAJEE, A.D. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. **Periodontology** 2000, v.28, p. 12-55, 2002.

SOUSA, F. et al. Osteonecrosis Associated to the use of Bisphosphonates. **Pesquisa Brasileira de Odontopediatria Clínica Integrada**, João Pessoa, v.8, n.3, p. 375-380, 2008.

SRISUBUT, S. et al. Effect of local delivery of alendronate on bone formation in bioactive glass grafting in rats. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, v.104, n.4, p. e11-e16, 2007.

STATZ, J.M.; GUTHMILLER, L.A.; HUMBERT, G.K.J. Intravenous bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **Journal of Periodontology**, v.78, n.11, p. 2203-2208, 2007.

TEUGHEL, W. et al. One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? **Periodontology** 2000, v.50, p. 39-51, 2009.

TOKER, H. et al. Alendronate enhances osseous healing in a rat calvarial defect model. **Archives of Oral Biology**, v.57, n.11, p. 1545-1550, Nov. 2012.

VAN DER WEIJDEN, G.A.; TIMMERMAN, M.F. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v.29, n.Suppl. 3, p. 55-57, 2002.

VEENA, H.R.; PRASAD, D. Evaluation of an amino bisphosphonate (alendronate) in the management of periodontal osseous defects. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v.14, n.1, p. 40-45, 2010.

VILLAS BOAS, L.K. **Influência do uso local de alendronato de sódio ou sinvastatina na densidade demográfica após a realização de defeitos ósseos em maxila de ratos**. 2006. 55p. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Taubaté, São Paulo.

WELLS, G.A. et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.23, n.1, CD001155, Jan. 2008.

WEINSTEIN, R.S.; ROBERSON, P.K.; MANOLAGAS, S.C. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. **The New England Journal of Medicine**, v.360, n.1, p. 53-62, Jan. 2009.

WENNSTRÖM, J.L. et al. Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planning as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v.32, n.8, p. 851-859, 2005.

YAFFE, A. et al. Disposition of alendronate following local delivery in a rat jaw. **Journal of Periodontology**, v.70, p. 893-895, 1999.

ANEXOS

ANEXO A - Termo de consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Bernardo de Carvalho Dutra, sou dentista e aluno do curso de Mestrado em Periodontia da Faculdade de Odontologia da UFMG. Estou realizando uma pesquisa em pacientes portadores de periodontite crônica. Gostaria que você participasse. Para isso será necessário preencher uma ficha, realizar exames radiográficos antes e após 6 meses. Você será submetido a 4 sessões de raspagem (limpeza dos dentes) e aplicação de medicação em forma de gel (Alendronato de Sódio a 1%) que só será aplicada no sulco da gengiva com o objetivo de diminuir a perda do osso que sustenta os dentes. Todos os exames são simples e não apresentam qualquer risco para a saúde. Caso seja encontrada alguma alteração, você será imediatamente informado(a) e encaminhado(a) para tratamento.

Todas as informações que eu colher terão finalidade exclusivamente científica e serão mantidas em sigilo. EM hipótese alguma o seu nome será divulgado. A sua participação é voluntária. Você pode desistir de participar ou cancelar seu o seu consentimento em qualquer momento da pesquisa. A desistência ou não aceitação em fazer parte dessa pesquisa não irá interferir no seu tratamento.

Este documento tem como objetivo propor a participação neste estudo e esclarecê-los dos seus objetivos.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE

Eu, _____,

RG: _____, aceito participar deste estudo de forma voluntária. Sei que posso desistir a qualquer momento sem que isso acarrete qualquer prejuízo para o meu tratamento odontológico.

Afirmo que fui devidamente esclarecido quanto aos objetivos da pesquisa, quanto a preservação da minha imagem e quanto ao destino dos dados coletados.

Belo Horizonte, _____ de _____ 2014.

Assinatura

ANEXO B - Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

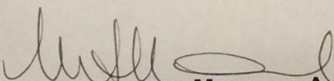
Projeto: CAAE – 22493714.5.0000.5149

Interessado(a): Prof. Fernando de Oliveira Costa
Departamento de Odontologia Restauradora
Faculdade de Odontologia- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 20 de junho de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação clínica, radiográfica e tomográfica da terapia de raspagem e alisamento radicular por quadrante, associada à aplicação tópica de Alendronato de Sódio a 1%**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO C - Ficha Periodontal

FICHA PERIODONTAL

Nome: _____ Reg. No.: _____

Data do exame: ___/___/___

Dente	Sangramento à sondagem				Profundidade de sondagem				Perda de inserção				Dente	
	D	V	M	L	D	V	M	L	D	V	M	L		
17														17
16														16
15														15
14														14
13														13
12														12
11														11
21														21
22														22
23														23
24														24
25														25
26														26
27														27
37														37
36														36
35														35
34														34
33														33
32														32
31														31
41														41
42														42
43														43
44														44
45														45
46														46
47														47

Diagnóstico:

ANEXO D - Ficha Controle de Placa

	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
SERVICAL															
MÉDIO															
INICIAL															

DATA
_ / _ / _

	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
SERVICAL															
MÉDIO															
INICIAL															

DATA
_ / _ / _

	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
SERVICAL															
MÉDIO															
INICIAL															

DATA
_ / _ / _

VOLUNTÁRIO N: _____