

DOI: 10.33947/1982-3282-v17n1-4732
BIFOSFONATO COMO ADJUNTO NA TERAPIA PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BIPHOSPHONATE AS AN ADJUNCT IN NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY: LITERATURE REVIEW

BIFOSFONATO COMO ADJUNTO EN TERAPIA PERIODONTAL NO QUIRÚRGICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Michelle Carregosa Andrade¹, Maria Luisa Silveira Souto², Tito Marcel Lima Santos²

RESUMO

Introdução: A periodontite é uma doença inflamatória provocada pela resposta imune a microrganismos no biofilme dentário. O tratamento periodontal não cirúrgico procura alterar o ambiente bacteriano. Vários tratamentos são propostos para aumentar a eficácia dessa terapia, sendo os bifosfonatos (BFs) bastante estudados. *Objetivo:* Analisar a eficácia do bifosfonato no tratamento periodontal não cirúrgico. *Método:* Os artigos originaram-se das bases PUBMED e BIREME. Os critérios de inclusão foram estudos clínicos em seres humanos, publicados entre 2010-2020, nas línguas portuguesa e inglesa, abordando a relação entre bifosfonatos e doença periodontal. E de exclusão foram artigos anterior ao período estabelecido, em idioma diverso dos citados e abordagem laboratorial com estudos em animal ou amostras in vitro. *Resultados:* Os estudos testam, principalmente, duas formas de administração dos BFs: local e sistêmico, inibindo a atividade osteoclástica. *Conclusão:* Ainda não é possível definir um protocolo clínico, embora seja observado efeitos benéficos no resultado do tratamento periodontal.

PALAVRAS-CHAVE: Bifosfonatos; Doenças Periodontais; Perda Óssea Periodontal.

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is an inflammatory disease caused by the immune response to microorganisms in the dental biofilm. Non-surgical periodontal treatment seeks to change the bacterial environment. Several treatments are proposed to increase the effectiveness of this therapy, with bisphosphonates (BFs) being widely studied. *Objective:* To analyze the effectiveness of bisphosphonate in non-surgical periodontal treatment. *Method:* The articles originated from the PUBMED and BIREME databases. Inclusion criteria were clinical studies in humans, published between 2010-2020, in Portuguese and English, addressing the relationship between bisphosphonates and periodontal disease. And of exclusion were articles prior to the established period, in a different language from those cited and laboratory approach with studies in animals or in vitro samples. *Results:* The studies mainly test two ways of administering BFs: local and systemic, inhibiting osteoclastic activity. *Conclusion:* It is not yet possible to define a clinical protocol, although beneficial effects on the results of periodontal treatment have been observed.

KEYWORDS: Bisphosphonates; Periodontal diseases; Periodontal Bone Loss.

RESUMEN

Introducción: La periodontitis es una enfermedad inflamatoria causada por la respuesta inmune a los microorganismos del biofilm dental. El tratamiento periodontal no quirúrgico busca cambiar el entorno bacteriano. Se proponen varios tratamientos para aumentar la eficacia de esta terapia, siendo los bisfosfonatos (BF) ampliamente estudiados. *Objetivo:* Analizar la efectividad del bisfosfonato en el tratamiento periodontal no quirúrgico. *Método:* Los artículos se originaron en las bases de datos PUBMED y BIREME. Los criterios de inclusión fueron estudios clínicos en humanos, publicados entre 2010-2020, en portugués e inglés, que abordan la relación entre los bisfosfonatos y la enfermedad

¹ Discente do Curso de Graduação em Odontologia, UniAGES – Paripiranga/BA.

² Docente do Curso de Graduação em Odontologia, UniAGES - Paripiranga/BA.

periodontal. Y de exclusión fueron artículos anteriores al período establecido, en un idioma diferente al citado y enfoque de laboratorio con estudios en animales o muestras in vitro. *Resultados:* Los estudios prueban principalmente dos formas de administración de BF: local y sistémica, inhibiendo la actividad osteoclástica. *Conclusión:* Aún no es posible definir un protocolo clínico, aunque se observan efectos beneficiosos sobre el resultado del tratamiento periodontal.

DESCRIPTORES: *Bisfosfonatos; Enfermedades periodontales; Pérdida de hueso periodontal.*

INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória provocada pela resposta imune a microrganismos presentes no biofilme dentário¹. A principal consequência da periodontite é a perda de inserção clínica, sendo esse o fator patognomônico da doença². A periodontite é ainda citada pelas modificações no contexto microbiano, variações na resposta imunoinflamatória e elevação no estresse oxidativo³.

O tratamento periodontal não cirúrgico visa suprimir o processo inflamatório da doença, sendo que a raspagem e o alisamento radicular constituem essa terapia⁴. Essa fase da terapia periodontal permite extinguir as bactérias e o cálculo presentes na superfície radicular. A raspagem subgingival mostra-se efetiva no que diz respeito à redução da profundidade de bolsas periodontais e ganho de nível clínico de inserção⁵. No entanto, há uma dificuldade desse procedimento em dentes posteriores com envolvimento de furca, a depender da gravidade da doença periodontal⁶. A fim de aumentar a eficácia da terapia periodontal não cirúrgica, vários tratamentos complementares foram propostos. Entre eles, estão: antibióticos locais e sistêmicos, lasers e terapia fotodinâmica, assim como uso de bifosfonatos^{7, 8, 9, 10, 11}.

Recentemente, estudos clínicos mostraram que o uso adjunto dos bifosfonatos (BFs) pode aumentar a resposta da terapia periodontal não cirúrgica com uma maior redução da profundidade à sondagem e ao ganho de inserção. Esse efeito benéfico pode ser explicado pelo fato de os BFs possuírem afinidade pelo cálcio, e, portanto, procuram localizar-se nos locais de remodelação óssea ativa¹². Eles atuam principalmente nos osteoclastos e, conseqüentemente, reduzem a reabsorção óssea, por meio das ações inibitórias dos osteoclastos maduros. Sendo assim, os BFs ligam-se ao mineral ósseo e inibem a atividade dos osteoclastos¹³.

É certo que esse assunto se trata de uma nova evidência e que serão necessárias mais pesquisas que denotem o poder efetivo nesse processo. Porém, até o momento, os resultados mostram-se bastante promissores, já que os atuais estudos evidenciam sua eficácia quando associados ao tratamento periodontal não cirúrgico^{14, 15, 16, 17}. Dado que esse composto farmacêutico trabalha na regulação da reabsorção óssea, inibindo a reabsorção óssea guiada por osteoclastos, ele pode possuir efeito bastante desejável no tratamento das doenças periodontais. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão, analisando a eficácia do uso do bifosfonato como adjunto ao tratamento periodontal não cirúrgico. Serão elucidados os seguintes pontos: as opções de administração dos bifosfonatos na terapia periodontal; o tempo empregado na metodologia de cada estudo, a fim de avaliar os efeitos a longo prazo; e a terapia mais adequada para esse tratamento.

MÉTODO

Estudo de revisão bibliográfica realizado no período entre janeiro e julho de 2020, com busca por artigos nas bases de dados online PUBMED e na plataforma BIREME, que permitiu a análise das palavras-chaves nas bases LILACS, BBO e MEDLINE, utilizando as palavras-chaves: ((bisphosphate OR Bisphosphonates)) AND (periodontitis OR periodontal disease OR bone loss or attachment loss or clinical attachment loss or clinical attachment level)) AND (periodontal treatment OR periodontal therapy OR scaling).

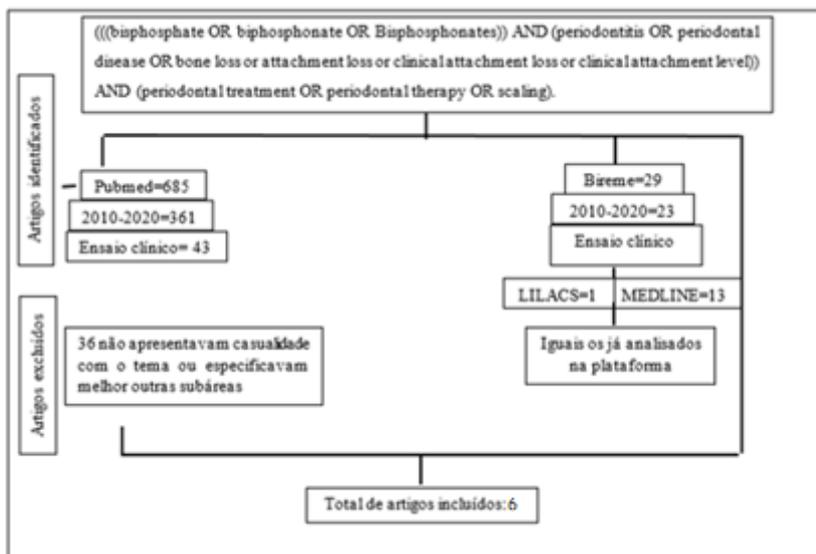
Na plataforma PUBMED, foi encontrado um resultado de 685 artigos. Após a identificação do período de 2010-2020, na plataforma PUBMED, houve uma queda no quantitativo, sendo encontrados, então, 361 artigos científicos. Depois, foram selecionados aqueles que se tratavam de ensaio clínico, resultando em 43 artigos científicos. Desses, apenas 7 apresentavam relação causal entre os bifosfonatos e a doença periodontal.

Na plataforma BIREME, por outro lado, foram encontrados 29 artigos científicos. Quando feita a seleção dos tópicos para os últimos 10 anos, houve uma redução para 23 artigos; e quando selecionados apenas ensaios clínicos, o resultado foi de 14 artigos, havendo também a redução na quantidade de plataformas, restando, então, 13 no MEDLINE e 1 no LILACS. Todos esses eram repetidos em relação aos já analisados no PUBMED, sendo que 7 já estavam sendo utilizados na revisão.

Quando comparados entre as plataformas BIREME e PUBMED, eram repetidos. Portanto, continuamos com a mesma quantidade de artigos selecionados para a revisão de literatura. Logo, restaram 7 artigos, dos quais os detalhes estão descritos no fluxograma a seguir (figura 1).

Esses 7 artigos traziam em suas proposições a relação causal do bifosfonato e da doença periodontal, assim como aspectos mais direcionados para o tema em questão dessa revisão. Além disso, tratavam-se de estudos realizados em seres humanos, por isso obtivemos esse número reduzido. Desses artigos selecionados, contemplaram pesquisas em humanos (n=7), os quais apresentaram relação direta do uso dos bifosfonatos, sendo n=1 com administração sistêmica e n=6 com administração local em pacientes que apresentavam problemas periodontais.

Figura 1- Fluxograma de triagem e seleção de artigos



Fonte: os autores, 2022

RESULTADOS

Dos 6 artigos que contemplavam os critérios de inclusão, os quais remetiam aos seguintes tópicos: deviam ser escritos na língua portuguesa e/ou inglesa e artigos na íntegra, indexados no período de 2010 a 2020, que abordassem a relação causal entre bifosfonatos e doença periodontal. Ademais, esses artigos precisavam ser estudos clínicos em seres humanos. Foram excluídos os estudos que não apresentavam associação direta da utilização dos bifosfonatos em relação à doença periodontal, assim como também foram retirados aqueles artigos que apresentavam resumos escritos em idioma diferente do português ou inglês, e os estudos de abordagem laboratorial com estudos em animal ou amostras in vitro. A descrição e caracterização do estudos inseridos nas análises estão expressos na tabela 1.

Tabela 1- Caracterização do estudos inseridos nas análises

Autor/Ano	Tipo de estudo	Título	N (amostra)
PRADEEP et al. (2012)	Ensaio clínico	Local drug delivery of alendronate gel for the treatment of patients with chronic periodontitis with diabetes mellitus: a double-masked controlled clinical trial	43 indivíduos
SHARMA & PRADEEP (2012)a	Ensaio clínico	Clinical efficacy of 1% alendronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial	73 pacientes
SHARMA & PRADEEP (2012)b	Ensaio clínico	Clinical Efficacy of 1% Alendronate Gel in Adjunct to Mechanotherapy in the Treatment of Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial	17 pacientes
DUTRA et al. (2017)	Ensaio clínico	Effect of 1% sodium alendronate in the non-surgical treatment of periodontal intraosseous defects: a 6-month clinical trial	20 pacientes
IPSHITA et al. (2018)	Ensaio clínico	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	90 pacientes
BHAVSAR et al. (2016)	Ensaio clínico	Clinical and radiographic evaluation of effect of risedronate 5 mg as an adjunct to treatment of chronic periodontitis in postmenopausal women (12-month study)	22 pacientes

Fonte: os autores, 2022

Na Periodontia, sobretudo no tratamento de raspagem e alisamento radicular, os bifosfonatos podem ser administrados de forma local ou sistêmica, havendo pesquisas nesses dois âmbitos.

Administração local

O estudo realizado com administração do Alendronato (ALN) a 1% localmente, em conjunto com o tratamento de raspagem e alisamento radicular em pacientes com periodontite crônica e diabetes tipo 2. Houve, nesse sentido, uma média significativa de preenchimento ósseo em comparação ao grupo placebo no período de seis meses, o que permitiu uma maior diminuição da profundidade de sondagem e ganho no NIC¹⁵

No estudo realizado utilizando gel de alendronato 1% em conjunto com raspagem e alisamento radicular foi realizado o acompanhamento de seis meses. Nesse estudo, o ALN foi injetado subgengivalmente, não necessitando de elevação do retalho mucoperiosteal, com 73 pacientes que apresentavam periodontite crônica e defeitos intraósseos. Os pacientes foram separados em dois grupos (placebo e uso do ALN). No início da pesquisa, não foram observadas diferenças em nenhum dos grupos, somente a partir do segundo mês foram analisadas diferenças. Ao final do estudo, foi observada melhora significativa no grupo que fez uso do ALN, apresentando redução na profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica, além de um maior preenchimento ósseo quando comparado com o grupo placebo radiograficamente¹⁶.

No acompanhamento com 17 pacientes que apresentavam defeitos intraósseos, foram tratados com gel de ALN a 1%, em acompanhamento de seis meses, seguido do tratamento com raspagem e alisamento radicular. O estudo destacou a eficácia da administração local do gel de ALN a 1% nas bolsas periodontais quando comparado ao grupo placebo, havendo, portanto, melhora na profundidade de sondagem, no nível clínico de inserção e no preenchimento ósseo¹⁷.

Um outro estudo foi utilizado fibrina rica em plaquetas (PRF) e 1% ALN gel em pacientes com defeito de furca grau II submetidos ao tratamento de raspagem e alisamento radicular, sendo divididos três grupos. No primeiro grupo, foi realizado apenas tratamento de raspagem; no segundo, raspagem + PRF e, no terceiro, raspagem + PRF + ALN. Houve uma melhora significativamente maior em nove meses, em parâmetros clínicos e radiográficos no terceiro grupo, com ganho de inserção clínica e diminuição na profundidade de sondagem¹⁸.

Em estudo realizado com de 20 pacientes que apresentavam periodontite passaram por acompanhamento no período de seis meses. Eles passaram por terapia periodontal não cirúrgica e foram divididos em dois grupos (placebo e o que fez uso do gel de alendronato 1%) para tratamento de defeitos intraósseos. No decorrer do estudo, foi observada redução na profundidade de sondagem em ambos os grupos, todavia, aquele grupo que fez uso do ALN teve uma resposta mais efetiva em se tratando do ganho de inserção clínica, sendo que apenas esse grupo do ALN apresentou preenchimento significativo de defeitos ósseos¹⁹.

No estudo realizado analisando a eficácia do gel de alendronato 1% com o gel de aloe vera em pacientes com periodontite crônica e com defeitos de furca grau II na região de mandíbula, foram selecionados 90 pacientes, sendo divididos em 3 grupos (1. Passou por raspagem e alisamento radicular em conjunto com o placebo; 2. Raspagem e alisamento radicular com o ALN e 3. Raspagem e alisamento radicular com o gel de aloe vera), sendo analisados no período entre seis e 12 meses. No acompanhamento, foi observada uma melhora clínica e radiográfica em todos os grupos, sobretudo no grupo do ALN e do aloe vera, porém, o grupo que fez uso do ALN teve um resultado mais satisfatório em relação ao que fez uso do gel de aloe vera ou do placebo, no que diz respeito à profundidade de sondagem, ao ganho de inserção clínica e, sobretudo, aos defeitos de furca²⁰.

Administração sistêmica

Em um estudo avaliando 22 mulheres osteopênicas e osteoporóticas apresentavam doença periodontal de moderada a grave. Foram realizadas sessões de raspagem e alisamento radicular associadas ao uso do BF.

Risedronato 5mg uma vez ao dia, de suplemento vitamínico e mineral (Citrato de Cálcio 250mg) e do composto Vitamina D3 400 UI. O acompanhamento dessas pacientes foi realizado no intervalo de três, seis e 12 meses. Destacou-se que a medida associativa entre BF com raspagem e alisamento radicular nas mulheres pós-menopausa com periodontite crônica possibilitou estabilidade quanto à perda óssea após um ano de acompanhamento, sendo que a densidade óssea periodontal apresentou aumento quando observado nas tomografias²¹.

DISCUSSÃO

O acúmulo de biofilme promove inflamação no tecido conjuntivo e, portanto, modificações inflamatórias caracterizadas como gengivite. Essa, se não controlada, é sucedida por outros agravos, visto que, no momento em que o processo inflamatório atinge as estruturas de suporte, acontece o que se denomina de periodontite²². O processo inflamatório decorrente do acúmulo de biofilme nos tecidos periodontais acarreta em perda de inserção do tecido conjuntivo e perda óssea alveolar²¹⁻²³.

Um possível quadro associativo entre a osteoporose e a periodontite foi relatado em alguns estudos, uma vez que esses dois fenômenos coincidem com a perda óssea²⁴. Inclusive, foi observado que há uma predisposição maior de perda óssea alveolar em mulheres na osteoporose pós-menopausa²⁵. Grande parte das destruições advindas da periodontite é resultado de perda de inserção clínica e perda óssea alveolar²⁶. Todavia, há relatos de que a perda óssea sistêmica poderia promover a destruição periodontal, em virtude do acometimento da densidade mineral óssea diminuída, consentindo, portanto, para uma reabsorção óssea alveolar²⁷.

Em um estudo vê-se que mulheres na pós-menopausa e que apresentavam fraturas decorrentes da osteoporose possuíam ainda uma quantidade maior de dentes perdidos, bem como maior perda de inserção²⁸. Ademais, nota-se que aquelas que fazem uso de terapia com vitamina D e cálcio apresentavam uma qualidade periodontal mais satisfatória, possivelmente em decorrência do aumento na massa óssea mandibular²⁹.

Relatos quanto à utilização dos bifosfonatos datam de 50 anos atrás³⁰. Tais medicamentos são de suma importância no aditamento na densidade óssea e evidenciam impactos positivos por longas datas, mesmo após a interrupção no uso³¹. Entre a classificação deles, é possível afirmar que os que possuem nitrogênio são mais potentes, como é o caso do Zolendronato e Alendronato³².

Os BFs (bifosfonatos) minimizam a quantidade e a dimensão das cavidades de reabsorção óssea. Atualmente, eles são o padrão no tratamento para osteoporose, sendo comumente empregado o Alendronato®, o Ibandronato®, o Risedronato® e o Zoledronato®³³. Os bifosfonatos ligam-se ao mineral ósseo e impossibilitam a atividade dos osteoclastos. Isso porque em determinadas circunstâncias, como osteoporose, pós-menopausa ou artrite reumatoide, o que acontece é que a quantidade de osso removido pelo processo de reabsorção dos osteoclastos supera o que é produzido pelos osteoblastos, acarretando em fragilidade óssea e redução da massa óssea³⁴⁻³⁵.

Um efeito analgésico dos BFs também é citado na literatura, sendo indicado em dores crônicas associadas a metástases ósseas³⁶. Dessa forma, os BFs atuam no processo da reabsorção óssea por meio da inibição de apoptose osteoclástica³⁷.

Sendo assim, um possível benefício na doença periodontal pode ser relacionado ao uso dos BFs. Observa-se o aumento na densidade óssea, a estabilização quanto à progressão da doença periodontal, a redução de maior perda óssea e o nível de inserção clínica (NIC) satisfatório¹⁶⁻²¹.

Certamente, o uso do bifosfonato é bastante discutido há muito tempo, sendo utilizado no tratamento de doenças como: osteoporose, câncer de mama, doença de Paget, câncer de próstata e

osteogênese imperfeita³⁸.

A plausibilidade biológica do uso dos BFs como adjuntos ao tratamento básico periodontal consiste no fato de que esse grupo de medicamentos possui atividade antirreabsortiva. Esse fato justificaria seu uso na tentativa de diminuir a perda óssea alveolar decorrente da periodontite³⁴. O seu uso no tratamento da periodontite é mais recente e tem demonstrado interesse clínico devido à eficácia apresentada por muitos estudos.

A presente revisão teve como princípio norteador a apresentação do tratamento periodontal não cirúrgico associado ao uso dos bifosfonatos. Dos artigos selecionados na revisão de literatura, 100% discorreram sobre seu efeito benéfico no quesito doença periodontal, apresentando como resposta a redução da reabsorção óssea, decorrente da inibição dos osteoclastos, agindo em caráter antirreabsortivo. Dessa forma, quando se trata da perda óssea alveolar, os BFs atuam na inibição da atividade osteoclástica, que possibilita melhoras na diminuição da profundidade de sondagem, eficácia no nível clínico de inserção e reduzindo essa perda óssea alveolar.

Os estudos testam, principalmente, duas formas de administração dos BFs como adjuntos ao tratamento periodontal: uso local e uso sistêmico. De forma geral, os artigos que avaliaram o gel de alendronato 1%, administrado localmente, apresentaram benefícios adicionais quando comparados somente à raspagem e ao alisamento radicular ou uso do placebo^{10, 15, 16}. Uma explicação para esse achado pode ser a aplicação tópica nas bolsas periodontais, que permite altas concentrações no local desejado, ao contrário do uso sistêmico, que tem o seu efeito diluído por todo o corpo. Outro ponto benéfico do uso local é a redução de efeitos colaterais sistêmicos, tendo, portanto, uma maior aceitabilidade do organismo.

A avaliação do uso sistêmico dos BFs também mostrou resultados promissores, com redução na profundidade de sondagem, menor reabsorção óssea e ganho de nível clínico de inserção²¹.

No entanto, o que se observa é que os estudos utilizaram diferentes tipos de aplicação, mesmo que pouco, mas com algumas variações, bem como associação com outras substâncias e tempo curto de acompanhamento. Diante disso, não é possível estabelecer um protocolo de tratamento e ainda são necessários mais estudos para que se defina qual é o melhor medicamento, posologia, via de administração e tempo de uso para que possamos indicar os BFs no dia a dia clínico do tratamento periodontal. Em um estudo com seis meses de acompanhamento com Nerinodrato notaram que não houve melhora significativa. Possíveis explicações para esse achado são: a via de administração, já que esse foi o único estudo incluído que utilizou o medicamento intramuscular; a dose administrada, que não foi adequada para estudo, correspondendo a 12,5mg/semana, que seria a dose empregada no tratamento da osteoporose; ou o tempo de acompanhamento desse estudo³⁹.

Portanto, há a necessidade de estudos randomizados controlados com um período maior de tempo, uma vez que vemos resultados promissores no que diz respeito à terapia com bifosfonatos, já que os estudos apontam para benefícios na atuação periodontal. Assim, pode-se confirmar esses dados e avaliar também se há algum possível risco quando os BFs são utilizados em um maior período de tempo ou se o efeito seria muito diferente dos resultados encontrados até agora.

Embora os BFs apresentem efeitos benéficos através de ação antirreabsortiva e anti-inflamatória, é importante salientar os efeitos negativos dos BFs, como é o caso da osteonecrose dos ossos maxilares. Esse é um efeito colateral do seu uso a longo prazo sendo importante considerar a duração do tratamento^{21, 34}. Os estudos citados na presente revisão não destacaram esse efeito. No entanto, eles apresentaram um curto período de acompanhamento. Sendo assim, há a necessidade de estudos com um maior tempo de acompanhamento, a fim de que possamos determinar a segurança clínica do seu uso. Porém, o que se observa até o momento são resultados bastante promissores, que incentivam mais pesquisas sobre BFs e tratamento periodontal.

Em suma, o que se observa é que existem opções ainda sem protocolo clínico definido e sem conhecimento da melhor forma de empregar os BFs. Embora existam resultados bastante satisfatórios, com maior redução na profundidade de sondagem, menor reabsorção óssea e ganho de nível clínico de inserção, são necessários mais estudos com maior tempo de acompanhamento e comparação entre os diferentes medicamentos, dosagens e vias de administração. Portanto, no momento atual, não podemos definir os BFs como estratégia de tratamento a ser utilizado na clínica odontológica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso dos BFs como adjuntos à terapia periodontal não cirúrgica apresentou efeitos benéficos no resultado do tratamento periodontal. No entanto, ainda não é possível definir um protocolo clínico com o melhor BF, a melhor dosagem e via de administração.

REFERÊNCIAS

1. Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J Physiology*. 2016;595(2):465-476.
2. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89:159-172.
3. HRISHI TS, Kundapur PP, Naha A, Thomas BS, Kamath S, Bhat GS. Effect of adjunctive use of green tea dentifrice in periodontitis patients - a Randomized Controlled Pilot Study. *Int J Dent Hyg*. 2015;14(3):178-183.
4. Gartenmann SJ, Weydlich YV, Steppacher SL, Heumann C, Attin T, Schmidlin, PR. The effect of green tea as an adjunct to scaling and root planing in non-surgical periodontitis therapy: a systematic review. *Clin Oral Invest*. 2018 Jan;23(1):1-20.
5. Van der weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29:55-71.
6. Gusmão ES. Correlation between clinical and radiographic findings on the occurrence of furcation involvement in patients with periodontitis. *Indian J Dent Res*. 2014;25:572-575.
7. Souto MLS, Rovai ES, Ganhito JA, Holzhausen M, Chambrone L, Pannuti CM. Efficacy of systemic antibiotics in nonsurgical periodontal therapy for diabetic subjects: a systematic review and meta-analysis. *Int. Dent. J*. 2018 Aug;68(4):207-220.

8. Chambrone L. et al. Efficacy of Local and Systemic Antimicrobials in the Non-Surgical Treatment of Smokers With Chronic Periodontitis: a Systematic Review. *J Periodontol.* 2016 Nov;87(11):1320-1332.
9. Rovai ES, Souto MLS, Ganhito JA, Holzhausen M, Chambrone L, Pannuti CM. Efficacy of Local Antimicrobials in the Non-Surgical Treatment of Patients With Periodontitis and Diabetes: a Systematic Review. *J Periodontol.* 2016 Dec;87(12):1406-1417.
10. Akram Z. et al. Bactericidal efficacy of photodynamic therapy against periodontal pathogens in periodontal disease: a systematic review. *Photomed Laser Surg.* 2016;34:137-49.
11. Abduljabbar T, Javed F, Shah A, Samer MS, Vohra F, Akram Z. Role of lasers as an adjunct to scaling and root planing in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2016 Feb;32(2):449-459.
12. Kates SL, Ackert-Bicknell CL. How do bisphosphonates affect fracture healing? *Injury, Int. J. Care Injured.* 2016 Jan;47:65-68.
13. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008a;19:733-59.
14. Ozden FO. et al. Effect of bisphosphonate as an adjunct treatment for chronic periodontitis on gingival crevicular fluid levels of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in postmenopausal osteoporosis. *J Oral Science,* 2017;59(1):147-155.
15. Pradeep AR. Sharma A, Rao NS, Bajaj P, Naik SB, Kumari M. Local Drug Delivery of Alendronate Gel for the Treatment of Patients With Chronic Periodontitis With Diabetes Mellitus: a Double-Masked Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2012 Oct;83(10):1322-8.
16. Sharma A, Pradeep AR. Clinical Efficacy of 1% Alendronate Gel as a Local Drug Delivery System in the Treatment of Chronic Periodontitis: a Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2012^a Jan;83(1):11-8.
17. Sharma A, Pradeep AR. Clinical Efficacy of 1% Alendronate Gel in Adjunct to Mechanotherapy in the Treatment of Aggressive Periodontitis: a Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2012^b Jan;83(1):19-26.
18. Kanoriya D. Pradeep AR, Singhal S, Garg V, Guruprasad CN. Synergistic Approach Using Platelet-Rich Fibrin and 1% Alendronate for Intra-bony Defect Treatment in Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol.* 2016;87(12):1427-1435.
19. Dutra BC. et al. Effect of 1% sodium alendronate in the non-surgical treatment of periodontal intraosseous defects: a 6-month clinical trial. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(3):310-7.
20. Ipshita S, Kurian IG, Dileep P, Kumar S, Singh P, Pradeep, AR. 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.* 2018 Aug;9(3):123-34.
21. Bhavsar NV, Trivedi SR, Dulani K, Brahmbhatt N, Shah S, Chaudhri D. Clinical and radiographic evaluation of effect of risedronate 5 mg as an adjunct to treatment of chronic periodontitis in postmenopausal women (12-month study). *Osteoporosis Int.* 2016 Aug;27(8):2611-9.
22. Carranza Fa, Newman MG. *Periodontia clínica.* 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
23. Palomo L, Buencamino-Francisco MCA, Carey JJ, Sivanandy M, Thacker H. Is long term bisphosphonate therapy associated with benefits to the periodontium in postmenopausal women?

Menopause. 2011;18:164-170.

24. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol.* 2001;6:197-208.

25. Juluri R. et al. Association of postmenopausal osteoporosis and periodontal disease: a double-blind case-control study. *J Int Oral Health,* 2015;7:119-123.

26. Armitage GC, Robertson PB. The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(1):36-43.

27. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2000;71:1492-8.

28. Martinez-Maestre MA, Machuca G, González-Cejudo C, Flores JRC, Cardoso RT, Castelo-Branco C. Osteoporosis, fragility fracture, and periodontal disease: a cross-sectional study in Spanish postmenopausal women. *Menopause.* 2013;20:79-84.

29. Hildebolt CF. et al. Estrogen and/or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass. *J Periodontol.* 2004;75:811-6.

30. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone.* 2011;49(1):2-19.

31. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-1622.

32. Battaglia S. et al. Impact of oncopediatric dosing regimen of zoledronic acid on bone growth: preclinical studies and case report of an osteosarcoma pediatric patient. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2439-2451.

33. DiGiulio M, Loveless T, Heider G, Fagan K, Porsche B. Bisphosphonate drug holidays: One size does not fit all. *Nurse Pract.* 2020 Mar;45(3):50-55.

34. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011 Apr;48(4):677-92.

35. Russell G, Mueller G, Shipman C, Croucher P. Clinical disorders of bone resorption. *Novartis Found Symp.* 2008b;232:251-67.

36. Bonabello A, Galmozzi MR, Bruzzese T, Zara GP. Analgesic effects of bisphosphonates in mice. *Pain.* 2001;91:269-275.

37. Palomo L, Bissada NF, LIU J. Periodontal assessment of postmenopausal women receiving risedronate. *Menopause.* 2005;12:685-690.

38. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98:259-60.

39. 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. *J Clin Periodontol.* 2009;36:419-427.