

Efeito dos bisfosfonatos na doença periodontal: revisão narrativa da literatura

Paula GOES^a, Vilma LIMA^b

^aDoutoranda em Odontologia, Departamento de Clínica Odontológica, UFC – Universidade Federal do Ceará, 60420-270 Fortaleza - CE, Brasil

^bProfessora Doutora em Farmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, UFC – Universidade Federal do Ceará, 60420-270 Fortaleza - CE, Brasil

Goes P, Lima V. Effect of bisphosphonate on periodontal disease – narrative review of literature. Rev Odontol UNESP. 2011; 40(5): 255-263.

Resumo

Este trabalho avaliou o efeito dos Bisfosfonatos (BFs) na periodontite por meio de uma revisão narrativa da literatura. Para tanto, buscaram-se artigos em diversas bases de dados computadorizadas, tais como PubMed, Lilacs, Scielo, Medline e o Centro de Registro de Ensaio Clínicos da Biblioteca Cochrane (COCHRANE/CCTR), utilizando-se as palavras-chave: “*Bisphosphonates*” e “*Periodontal Disease*”. Foram buscados artigos relacionados a ensaios pré-clínicos e clínicos envolvendo os usos sistêmicos de BFs na periodontite, publicados em língua inglesa ou portuguesa nos últimos dez anos. Inicialmente, foram encontradas 144 referências. A partir de análises de títulos e resumos, seguindo critérios de inclusão e exclusão, 17 artigos completos foram incluídos, sendo 11 estudos pré-clínicos in vivo e seis ensaios clínicos. Desses, 13 concluíram que o tratamento com BFs preveniu, de forma significativa, a perda óssea alveolar por meio de alteração de número e morfologia de osteoclastos, dez estudos mostraram modulação da inflamação, redução do recrutamento de neutrófilos, da atividade de mieloperoxidase, de mediadores inflamatórios e metaloproteinases de matriz, bem como de índices de sangramento gengival. Dois estudos mostraram redução dos níveis séricos de Telopectídeo N-terminal de colágeno tipo I, enquanto outro mostrou redução de Fosfatase Alcalina Óssea, marcadores do metabolismo ósseo. Em suma, o tratamento com BFs preveniu a reabsorção óssea alveolar, modulou a inflamação e reduziu o nível sérico de marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, com melhora dos parâmetros clínicos periodontais; esse tratamento é, portanto, uma importante abordagem farmacológica a ser sugerida como adjuvante à terapia periodontal básica.

Palavras-chave: Bisfosfonato; periodontite; inflamação.

Abstract

This work evaluated the effect of Bisphosphonates (BPs) on periodontitis through a narrative review of literature. For this, it was searched articles in several computerized database such as PubMed, Lilacs, Scielo, Medline and Central Register of Controlled Trials (COCHRANE/CCTR), using the keywords: *Bisphosphonates* and *Periodontal disease*. It was searched articles related to pre-clinical and clinical assays involving the systemic uses of BP on periodontitis, published in English or Portuguese, in the last 10 years. Initially, 144 references were found. From analysis of titles and abstracts, and considering inclusion and exclusion criterias, 17 full papers were included, being 11 studies in vivo preclinical and 6 clinical trials. Of these, 13 studies concluded that treatment with BFs prevented, significantly, the alveolar bone loss by changing the number and morphology of osteoclasts, 10 studies showed modulating inflammation, reducing recruitment of neutrophils, myeloperoxidase activity, inflammatory mediators, matrix metalloproteinases, and gingival bleeding index. Two studies also showed reduction on serum levels of N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and one showed reduction on Bone-specific alkaline phosphatase. In summary, the treatment with BFs prevented alveolar bone resorption, modulated inflammation, and reduced serum levels of biochemical markers of bone metabolism, with improvement of clinical periodontal parameters, being therefore, an important pharmacological approach to be suggested as adjunct to basic periodontal therapy.

Keywords: Bisphosphonates; periodontitis; inflammation.

INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença de etiologia multifatorial que, apesar de iniciada pelo biofilme bacteriano, está intimamente associada à geração de resposta inflamatória do hospedeiro, incluindo a produção de citocinas, prostaglandinas e metaloproteinases de matriz (MMPs), dentre outros mediadores^{1,2}, os quais concorrem para a destruição dos tecidos de suporte dental.

Nesse contexto, torna-se interessante conhecer o eixo RANK-RANKL-OPG (Receptor Ativador do fator de transcrição nuclear NF- κ B – Ligante do Receptor Ativador do fator de transcrição nuclear NF- κ B – Osteoprotegerina) como principal mecanismo regulador da homeostasia óssea¹.

O RANKL, presente em várias células, liga-se ao seu receptor RANK e induz a diferenciação de precursores de osteoclastos (OTC) em células que degradam osso, enquanto que a OPG previne a ligação RANK-RANKL por inibição competitiva. Contudo, diante de um processo inflamatório, no caso a periodontite, o aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias pode afetar diretamente a perda óssea aumentando os níveis de RANKL e ativar OTCs, além de inibir a atividade de OPG¹.

Reguladores da atividade de OTC, como os Bisfosfonatos (BFs), têm se destacado como abordagens farmacológicas para modulação do metabolismo ósseo. Os BFs representam uma classe de compostos químicos estruturalmente relacionados ao pirofosfato³. Os BFs são amplamente usados no manejo de desordens ósseas metabólicas sistêmicas por causa de sua afinidade por se ligar a cristais de hidroxiapatita (HA) e também inibir ação de OTC⁴.

Os bisfosfonatos vêm sendo utilizados como terapia adjuvante para a doença periodontal. Estudos têm demonstrado que BFs promovem redução da perda óssea⁵ e melhora em parâmetros inflamatórios⁶. Entretanto, alguns estudos têm se mostrado conflitantes no que diz respeito ao seu real benefício clínico⁷. Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa da literatura para verificar o efeito dos BFs na doença periodontal.

METODOLOGIA

1. Estratégia de Pesquisa

Para esta revisão, foram consultados bancos de dados computadorizados, tais como PubMed, Lilacs, Scielo, Medline e o Centro de Registro de Ensaios Clínicos da Biblioteca Cochrane (COCHRANE/CCTR), utilizando-se as palavras chave: “Bisphosphonates” e “Periodontal Disease”, limitando-se ao período de janeiro de 2001 a setembro de 2011.

Inicialmente, 144 referências foram encontradas sobre BFs e periodontite. Em seguida, os títulos e resumos foram analisados por uma única investigadora. Finalmente, 17 artigos completos foram selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e

exclusão, sendo 11 estudos pré-clínicos in vivo e seis ensaios clínicos.

2. Critérios de Inclusão

Foram incluídos artigos publicados em língua inglesa ou portuguesa nos últimos dez anos, relacionados aos usos sistêmicos de BFs na periodontite em estudos pré-clínicos in vivo e em ensaios clínicos prospectivos, sob tratamento periodontal não cirúrgico de raspagem e alisamento radicular (RAR), realizados em voluntários adultos, maiores de 18 anos.

3. Critérios de Exclusão

Para este estudo, foram excluídas todas as referências relacionadas a revisões de literatura, relatos de caso ou avaliações sobre doença peri-implantar.

4. Tipos de Medidas de Resultados

Os BFs poderiam ser administrados sob quaisquer doses ou duração de tratamento, em combinação à terapia periodontal não cirúrgica. Para avaliação dos resultados de estudos pré-clínicos, foram consideradas análises morfométricas, histológicas, radiográficas e/ou laboratoriais. Para os ensaios clínicos, foram considerados o número amostral e o período de acompanhamento dos voluntários, além de parâmetros clínicos periodontais, radiográficos e/ou bioquímicos, e aspectos de gênero, idade, doenças de base e efeitos adversos.

RESULTADO

Dezessete artigos foram incluídos para esta revisão (Figura 1). Destes, 11 referiram-se a estudos pré-clínicos em modelos de periodontite em ratos⁸⁻¹⁸, sendo que em cinco estudos a periodontite foi induzida por ligadura^{8,12,14,15,18}; em cinco, por

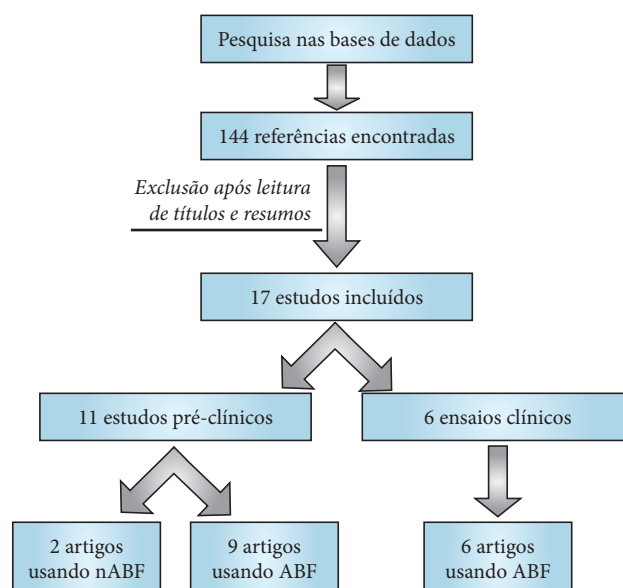


Figura 1. Fluxograma de pesquisa e seleção de artigos para revisão de literatura. ABF = aminobisfosfonatos; nABF = não-aminobisfosfonatos.

meio da inoculação de bactérias ou endotoxinas^{9-11,13,16}, e em um, através de ciclosporina A¹⁷. Os seis restantes referiram-se a ensaios clínicos realizados em paciente com periodontite crônica¹⁹⁻²⁴.

1. Estudos Utilizando Não-Aminobisfosfonatos (nABFs) – Pré-Clínicos *in Vivo*

O Clodronato (CLD), um não-aminobisfosfonato (nABF), administrado de forma profilática (1 hora antes) ou terapêutica (após 5 dias de indução da periodontite) nas doses de 1, 5 ou 25 mg/kg-s.c., em 11 dias de periodontite induzida por ligadura em ratos, mostrou efeito antirreabsortivo, por meio da preservação de cimento e osso, bem como anti-inflamatório, reduzindo o infiltrado inflamatório e o número de OTC, culminando com a prevenção, de forma significativa, da perda óssea alveolar (POA)⁸. Quando em combinação com a Doxiciclina (CTM-8)⁹, o tratamento de CLD+CTM-8, na dose de 1 mg/dia-v.o., utilizando-se modelo de 7 dias de periodontite induzida por endotoxina em ratos, observou-se prevenção da POA, redução da mobilidade dental ($p < 0,05$) e da atividade de colagenase, gelatinases e elastase gengivais (Tabela 1)⁸.

2. Estudos Utilizando Aminobisfosfonatos (ABFs) – Pré-Clínicos *in Vivo*

Todos os estudos pré-clínicos selecionados que avaliaram o papel de ABF foram agrupados em ordem crescente de potência do BF utilizado (Tabela 1), considerando-se a escala de potência de BFs proposta por Nancollas et al.²⁵, em 2006.

O Risedronato (RIS), administrado em baixas doses e curta duração (1 mg/kg, v.o./d, 5 d/sem por 3 sem), em 25 ratos submetidos à periodontite por ligadura, aumentou significativamente a densidade volumétrica de osso e de osteoblastos, e reduziu a densidade volumétrica da medula, podendo ser útil na inibição da POA. Porém, doses altas utilizadas por longo período de tempo (1 mg/kg,v.o./d, 5 d/sem por 8 sem), podem causar impedimento da formação de osso e dificultar a angiogênese, uma vez que esses animais mostraram redução do número de vasos sanguíneos¹⁸.

O Ibandronato (IBD), administrado na dose de 2 mg/kg-v.o., 2 dias/sem por 2, 4 ou 8 semanas, em 40 ratos submetidos ao modelo de periodontite induzida por *P. gingivalis*, mostrou redução da largura e da área do ligamento periodontal (LP), bem como organização paralela das fibras colágenas do LP, além de melhora da densidade mineral óssea (DMO) cortical e trabecular após 8 semanas de uso, e redução de células inflamatórias¹⁰.

O efeito do Alendronato (ALD) foi avaliado inicialmente em 114 animais submetidos à periodontite induzida por ligadura, que receberam ALD nas doses de 0,01, 0,05 e 0,25 mg/kg-s.c. de forma profilática e terapêutica, ou solução salina. Os resultados desse estudo mostraram efeito antirreabsortivo e anti-inflamatório do ALD através de redução da POA ($p < 0,05$), preservação do osso, cimento e fibras do LP, bem como redução do infiltrado inflamatório, da atividade de mieloperoxidase (MPO) e do recrutamento de neutrófilos¹⁴. Nesse estudo, ainda observou-se inibição do crescimento de *F. nucleatum* após tratamento

terapêutico, sugerindo um possível efeito antimicrobiano desse fármaco¹⁴.

Ainda utilizando-se o modelo de ligadura, em 87 ratas ovariectomizadas, o tratamento com ALD (5 mg/kg-s.c. por 4 dias/sem. durante 80 ou 40 dias), apesar de não ter causado aumento de concentrações séricas de fosfatase alcalina (FA), protegeu o osso alveolar desses animais, mesmo após a suspensão da terapia, caracterizando um efeito residual do fármaco¹². Adicionalmente, observou-se prevenção da redução da densidade radiográfica alveolar¹⁵.

Utilizando-se um modelo de indução de doença periodontal com ciclosporina A (CsA) (10 mg/kg/d-s.c. durante 60 dias), observou-se que o tratamento com ALD (0.3 mg/kg/sem-s.c. por 60 dias) provocou aumento dos níveis séricos de osteocalcina (OC), bem como do volume ósseo desses animais¹⁷. Em estudo estereométrico, esse tratamento causou, ainda, aumento do número de osteoblastos (OTB) e redução de OTC¹⁷.

O ALD também foi estudado em combinação com agentes moduladores da resposta do hospedeiro^{11,13,16}. A combinação entre ALD (0,5 mg/kg-i.v. em dias alternados por 3 dias) e Doxiciclina (5 mg/kg-v.o. por 7 dias) (ALD+ DOX) em 44 animais submetidos a 7 dias de periodontite induzida por endotoxinas mostrou, apesar dos altos valores de POA, inibição da expressão de mediadores inflamatórios relacionados à destruição periodontal, tais como: prostaglandina (PG)E₂, PGF₂α, leucotrieno B (LTB)₄ e fator de ativação plaquetária (PAF)¹¹. Além disso, essa combinação provocou aumento do nível de OC¹³, redução da expressão de metaloproteinases de matriz (MMP)-8 e -14, e aumento na expressão de inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP)-1 ($p < 0,05$)¹⁶.

3. Estudos Utilizando Aminobisfosfonatos (ABF) – Ensaio Clínico

Nos ensaios clínicos selecionados, à semelhança dos estudos pré-clínicos, o papel de ABF foi avaliado por ordem crescente de potência do BF utilizado (Tabela 2)²⁵.

Clinicamente, o efeito do RIS adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico (RIS+RAR) foi estudado em 41 pacientes, sendo 20 homens e 21 mulheres, todos normossistêmicos, com média de idade de 48,2 ± 12,8 anos, em comparação ao grupo Placebo, este constituído por 17 homens e 8 mulheres, com média de idade de 46,8 ± 11,5 anos. O BF foi administrado na dose de 5 mg/d durante 12 meses, período total do estudo. Os resultados mostraram que o tratamento com RIS+RAR melhorou significativamente diversos parâmetros clínicos periodontais, tais como nível de inserção clínica (NIC), profundidade de sondagem (PS) e sangramento à sondagem (SS) ($p < 0,05$), sem haver alteração na massa óssea periodontal, avaliada por meio de análise fractal e subtração radiográfica²². Os principais efeitos adversos citados foram alterações digestivas (29% no grupo BF e 52% no grupo Placebo), sendo a maioria de intensidade leve (87% para BF e 68% para Placebo). No entanto, apenas 11% dos efeitos observados no grupo BF e 28% no grupo Placebo foram considerados possivelmente relacionados ao fármaco estudado²².

Tabela 1. Panorama geral de estudos pré-clínicos com bisfosfonatos in vivo

Autores	Modelo de periodontite	Resultados	Conclusões
Não aminobisfosfonato (nABF) – estudos pré-clínicos			
Alencar et al. ⁸	Induzida por ligadura em ratos (n = 72)	Redução do infiltrado inflamatório e do número de OTC; Preservação de cimento e osso.	Efeito antirreabsortivo e anti-inflamatório.
Llavaneras et al. ⁹	Induzida por endotoxina em ratos (n = 30)	CMT-8+CLD; Redução da Mob, POA e da atividade de collagenase, gelatinase e elastase.	Efeito antirreabsortivo e anti-inflamatório.
Aminobisfosfonato (ABF) – estudos pré-clínicos			
RIS 0,1 e 1 mg.kg ⁻¹ por 3 ou 8 sem. (v.o.)	Induzida por ligadura em ratos (n = 25)	3 semanas - Aumento de DVO e DVOB e Redução da DVM; 8 semanas - Redução de NVS.	Efeito antirreabsortivo Altas doses de RIS por longo período podem impedir a osteo e a angiogênese.
IBD (2 mg/kg-v.o.) 2 dias/sem. 2, 4 ou 8 semanas	Induzida por <i>P. gingivalis</i> em ratos (n = 35)	Redução da largura e área do LP; Organização paralela das fibras colágenas do LP; Melhora da DMO cortical e trabecular; Redução de células inflamatórias.	Efeito antirreabsortivo e anti-inflamatório.
ALD - P (0,01; 0,05; 0,25 mg/kg-s.c.) ALD - T (0,25 mg/kg-s.c.) 11 dias	Induzida por ligadura em ratos (n = 114)	Inibição de POA (p < 0,05); Preservação de osso, cimento e fibras do LP; Redução do infiltrado inflamatório e da atividade de MPO; Redução de recrutamento de neutrófilos; Inibição de <i>F. nucleatum</i> (ALD-T).	Efeito antirreabsortivo, anti-inflamatório e antimicrobiano.
ALD (0,3 mg/kg/sem - s.c.) 60 dias	Induzida por CsA 10 mg/kg/d - s.c. 60 dias (n = 40)	CsA+ALD Aumento sérico de OC e do volume ósseo; Aumento no número de OTB e redução de OTC.	Efeito antirreabsortivo.
ALD (5 mg/kg-s.c.) 4 dias/sem. 80 ou 40 dias	Induzida por ligadura em ratas ovariectomizadas (n = 87)	Manutenção das concentrações séricas de FA; Proteção do osso contra a deficiência de EST.	Efeito antirreabsortivo Efeito residual.
ALD (2 mg/kg/d-v.o.) 35 dias	Induzida por ligadura em ratas ovariectomizadas (n = 44)	Prevenção da redução da DRA.	Efeito antirreabsortivo.
ALD+DOX ALD = 0,5 mg/kg-i.v. em dias alternados por 3 dias DOX = 5 mg/kg-v.o. por 7 dias	Induzida por endotoxinas em ratos (n = 47)	Redução dos níveis gengivais de PGE ₂ , PGF _{2α} , LTB4 e PAF. Altos níveis séricos de IL-1β, CRP; Níveis elevados de OC. Reduziu MMP-14.	Efeito anti-inflamatório. Efeito anti-inflamatório. Efeito anti-inflamatório.

ALD = Alendronato; CLD = Clodronato; CMT-8 = Tetraciclina Quimicamente Modificada; CRP = proteína C reativa; CsA = Ciclosporina A; DMO = densidade mineral óssea; DOX = doxiciclina; DRA = densidade radiográfica alveolar; DVM = densidade volumétrica da medula; DVO = densidade volumétrica óssea; DVOB = densidade volumétrica de osteoblastos; EST = estrôgeno; FA = fosfatase alcalina; i.v. = intravenoso; IBD = Ibandronato; IL-1β = Interleucina 1β; LP = ligamento periodontal; LTB4 = leucotrieno B4; MMP = metaloproteinase de matriz; Mob = mobilidade dental; MPO = mieloperoxidase; NVS = número de vasos sanguíneos; OC = Osteocalcina; OTB = Osteoblasto; OTC = Osteoclasto; P = Profilático; PAF = fator ativador de plaqueta; PGE₂ = prostaglandina E₂; PGF_{2α} = prostaglandina F_{2α}; POA = perda óssea alveolar; RIS = Risedronato; s.c. = via subcutânea; T = Terapêutico; v.o. = via oral.

Tabela 2. Panorama geral de estudos clínicos com bisfosfonatos em ensaios randomizados controlados em pacientes com periodontite crônica

ABF utilizado	Autores	Amostra	Local	Período de acompanhamento	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
RAR + RIS 5 mg/dia	Lane et al. ²²	N = 41	São Francisco - EUA	6 e 12 meses	Parâmetro periodontal (PP) NIC; PS; SS; IP; Análise fractal e subtração radiográfica.	Melhora de NIC, PS e SS ($p < 0,05$); Sem alteração na massa óssea periodontal.	Efeito antirreabsortivo e melhora de PP.
RAR + Placebo		N = 25					
RAR + ALD (35 mg/dia - v.o.)	El-Shinnawi e El-Tantawy ²⁰	N = 24	Mansoura - Egypt	6 meses	Parâmetros periodontais (PP) PS; NIC; IG, DMO.	Melhora de DMO ($p < 0,001$).	Efeito antirreabsortivo.
RAR							
RAR + ALD (70 mg 1x/sem)	Jeffcoat et al. ²³	N = 335	Philadelphia - EUA	6, 12 e 18 meses	Parâmetros periodontais (PP) POA e DOA.	Sem alteração na POA ou DOA; ALD reduziu POA em paciente com baixa DMO.	Efeito antirreabsortivo.
RAR + placebo							
RAR + ALD (10 g/dia - v.o.)	Rocha et al. ¹⁹	Pacientes diabéticos N = 40	Léon - México	6 meses	Parâmetro periodontal (PP) PS; Mob; RG; SG; NIC; COA - JCE. Parâmetros bioquímicos (PB) Glicemia em jejum, HbA _{1c} , NTx.	Melhora de PP; Redução de COA-JCE ($p < 0,05$); Redução de NTx ($P = 0,05$); Sem alteração em HbA _{1c} .	Efeito antirreabsortivo, melhora em PP e redução em PB; não afetou o controle glicêmico dos pacientes.
RAR + placebo							
RAR + ALD (10 mg/dia)	Rocha et al. ²¹	Paciente com Osteoporose N = 40	Léon - México	6 meses	Parâmetro periodontal (PP) PS; RG, PIC; Mob; SG; IP; COA - JCE e DMO. Parâmetros bioquímicos (PB) Glicemia em jejum, FAO, NTx, FSH, LH, hormônios esteroides.	DMO ($p < 0,05$); Redução de COA-JCE ($p < 0,05$); Redução de NTx e FAO; Sem alteração em níveis hormonais.	Efeito antirreabsortivo melhora de PP e redução em PB; não afetou níveis hormonais.
RAR + placebo							
RAR+NER 12,5 mg / 2 mL 1 x /sem por 12 sem	Graziani et al. ²⁴	N = 60	Pisa - Itália	3 e 6 meses	Parâmetro periodontal (PP) IP; RG; PS; NIC.	Não houve diferença estatística.	NER não resultou em melhora adicional para condições periodontais.
RAR							

ABF = aminobisfosfonato; ALD = Alendronato de sódio; COA-JCE = Distância entre crista óssea alveolar e junção cimento-esmalte; DMO = Densidade mineral óssea; DOA = Densidade óssea alveolar; FAO = Fosfatase alcalina óssea; FSH = Hormônio foliculo estimulante; HbA = Hemoglobina glicada; IG = Índice de sangramento gengival; IP = Índice de placa; LH = Hormônio luteinizante; Mob = Mobilidade dental; NIC = Mobilidade dental; NER = Neridronato; PS = Nível de inserção clínica; NTx = telopeptídeo N-terminal de colágeno tipo I; OA = osso alveolar; PIC = Profundidade de sondagem; POA = Perda de inserção clínica; PS = Profundidade de sondagem; RG = Rasagem e alisamento radiculares; RAR = Perda óssea alveolar; RIS = Risedronato; SS = Sangramento à sondagem; v.o. = via oral.

Quanto ao uso do ALD, quatro ensaios clínicos possibilitaram analisar seu efeito como adjuvante à terapia periodontal. Inicialmente, o ALD foi avaliado em 24 pacientes normossitêmicos, os quais foram divididos em dois grupos: o que recebeu ALD 35 mg.kg⁻¹/dia durante 6 meses e o grupo Controle, que não recebeu fármaco durante o período do estudo. Como resultado, verificou-se que o tratamento com ALD+RAR promoveu melhora da DMO²⁰. Em outro estudo, avaliando-se o efeito do ALD (70 mg 1x/sem por 18 meses) em 355 pacientes (162 homens e 173 mulheres, com idades variando entre 30 e 79 anos), observou-se que o tratamento ALD+RAR reduziu POA em paciente com baixa DMO²³.

Ainda, em grupo de 40 pacientes diabéticos (20 homens e 20 mulheres, com idade variando entre 50 e 60 anos), o tratamento com RAR+ALD (10 g/dia-v.o. por 6 meses) melhorou diversos parâmetros periodontais, reduziu a distância entre crista óssea alveolar e junção cimento-esmalte (COA-JCE), e os níveis de Telo-peptídeo N-terminal de colágeno tipo I (NTx), mas sem alterar os níveis de hemoglobina glicada (HbA_{1c}), quando comparado à RAR isolada¹⁹. Considerando-se a osteoporose como uma doença de base, 40 pacientes do gênero feminino, com idade variando entre 55 e 65 anos, receberam o tratamento com RAR+ALD (10 mg/dia por 6 meses). Os resultados desse estudo evidenciaram efeitos benéficos de RAR+ALD quando comparado a RAR isoladamente, por meio do aumento da DMO e da redução significativa da distância COA-JCE. Observou-se ainda redução dos níveis de NTx e fosfatase alcalina óssea (FAO), sem alteração do nível de hormônios sexuais²¹. Os autores não relataram o aparecimento de quaisquer efeitos adversos¹⁹⁻²³.

Mais recentemente, o estudo de Graziani et al.²⁴ avaliou o efeito do RAR+NER (12,5 mg/sem-i.m., por 12 sem.) em 60 pacientes distribuídos em dois grupos (NER e Placebo), com média de idade de 44,7 para grupo NER e 42,2 para grupo Placebo. Os resultados mostraram que NER+RAR não causou melhora adicional das condições periodontais quando comparado à RAR isoladamente. Os principais efeitos adversos citados nesse estudo no grupo teste foram: alteração estomacal, com náuseas e vômito; dor de cabeça; abscesso periodontal; mal-estar generalizado; dor musculoesquelética, e dor no local de punção.

DISCUSSÃO

Os BFs, apesar de alguns efeitos colaterais importantes, como osteonecrose, especialmente quando de seu uso em doses altas e/ou por longa duração²⁶, são fármacos amplamente usados no controle de doenças metabólicas ósseas, em função de seu potencial antirreabsortivo²⁷. Na periodontite, o efeito desses agentes tem sido avaliado por meio de abordagens tanto pré-clínicas como clínicas. Assim, os resultados desta revisão mostraram que os BFs reduziram significativamente a perda óssea alveolar, a inflamação e o nível sérico de marcadores de metabolismo ósseo, com consequente melhora de parâmetros clínicos periodontais. Vale salientar que os ensaios clínicos abordados nesta revisão apresentam curto período de avaliação, média de 6 meses, e que ensaios clínicos controlados randomizados com longos períodos

de acompanhamento são extremamente necessários para uma conclusão mais prudente sobre este assunto.

O efeito antirreabsortivo dos BFs foi observado em 13 estudos^{8-10,12,14,15,17-23} (76,4%) dos 17 artigos incluídos. Tal efeito foi marcado por redução do número de OTC^{8,17} e diminuição da POA^{8,9,12,14}, confirmado por redução da altura de LP¹⁰ e da distância da COA-JCE, observado em análises radiográficas e de DMO^{10,15}, além de aumento de densidade volumétrica óssea (DVO) e densidade volumétrica de osteoblastos (DVOB)¹⁸. Clinicamente, esses achados refletiram-se em redução da profundidade de sondagem^{19,21,22} e ganho de inserção clínica^{19,21,22}.

Sabe-se que a ação dos BFs no metabolismo ósseo deve-se à redução no turnover ósseo e à inibição de novas unidades multicelulares ósseas. Os BFs alteram a função do OTC, reduzindo a sua adesão à matriz óssea e a profundidade do seu sítio de reabsorção, bem como a liberação de citocinas²⁸, podendo induzir inclusive apoptose deste tipo celular⁷.

Durante a reabsorção óssea, BFs parecem ser internalizados, juntamente com outros produtos de reabsorção²⁷. Após a ingestão celular, observa-se ausência de borda enrugada, além de alteração em citoesqueleto²⁹. Essas mudanças morfológicas podem ser explicadas pela redução da sinalização intracelular dentro do OTC. Adicionalmente, além de atuar principalmente em clastos maduros, os BFs também têm mostrado poder de prevenção da formação de OTC²⁷, garantindo, portanto, o efeito protetor ósseo dessa classe farmacológica.

Além da atividade antirreabsortiva, os BFs têm sido sugeridos como adjuvantes farmacológicos à terapia periodontal básica em razão da sua atividade anti-inflamatória, limitando o processo de destruição óssea, observado em doenças inflamatórias como a periodontite. Nesta revisão, dez estudos^{8-11,13,14,16,19,21,22} mostraram tal efeito, por meio da redução do infiltrado inflamatório^{8,10,14}, do recrutamento de neutrófilos¹⁴, de atividade de MPO¹⁴, de mediadores inflamatórios^{11,13,16}, MMPs¹⁶ e colagenase, gelatinase e elastase⁹. Clinicamente, o efeito anti-inflamatório dos BFs foi marcado por redução em índices de sangramento gengival^{19,21,22}.

BFs apresentam diversos mecanismos anti-inflamatórios. BFs atuam em células apresentadoras de antígenos³⁰ e inibem o crescimento e a diferenciação de células da medula em linhagem de macrófagos³⁰. Em consequência à redução do recrutamento de neutrófilos, a diminuição da atividade de MPO também pode se dever à ativação de óxido nítrico sintase constitutiva (NOSc) induzida por BFs. NOSc aumenta a liberação de óxido nítrico (NO)³¹ que, por sua vez, pode regular a função de OTC e servir como regulador negativo de MPO³².

A inibição de mediadores inflamatórios, tais como prostaglandinas (PG)¹¹, leucotrienos (LT)¹¹ e fator ativador de plaquetas (PAF)¹¹, também foi um mecanismo anti-inflamatório importante, visto que esses mediadores atuam diretamente no processo de reabsorção óssea³³. As PGs amplificam a reposta inflamatória e estimulam a produção de quimiocinas e enzimas líticas³⁴, além de contribuir para reabsorção óssea via regulação positiva da expressão de RANKL e inibição de OPG em OTC³⁵. Os LTs, especialmente o LTB₄, aumentam a reabsorção osteoclástica³⁶, promovem formação de OTCs independentemente de RANKL³⁷,

afetando diretamente a reabsorção óssea por aumentar o número e a atividade de OTC³³. O PAF, por sua vez, aumenta sobrevida de OTC e ativa vias de sinalização molecular nessa linhagem celular³⁸.

As metaloproteinases (MMPs) são enzimas que atuam tanto no desenvolvimento fisiológico e na remodelação tecidual, como na destruição patológica de tecido³⁹. Considerando-se que as MMPs necessitam de Ca^{2+} para sua atividade, a inibição dessa enzima após terapia com BFs parece envolver mecanismos de quelação com o Ca^{2+} , pois muitos BFs formam um “gancho ósseo”, ligando sua estrutura química ao Ca^{2+} dos cristais de HA e reduzindo, assim, a oferta de Ca^{2+} no meio⁴⁰.

Vale salientar que além do efeito anti-inflamatório, os BFs também podem apresentar reações inflamatórias não desejáveis, como, por exemplo, o aumento de proteínas de reação de fase aguda (IL-1 β e CRP)¹³, em aproximadamente $10 \pm 50\%$ de pacientes tratados⁴¹. Reações de fase aguda podem ocorrer porque os ABF depositam-se por longo período de tempo em baço e fígado⁴¹ e podem induzir reações inflamatórias em vários tipos de células, órgãos, tecidos e sangue^{42,43}. No entanto, a reação de fase aguda geralmente acontece na primeira exposição ao fármaco e tipicamente não dura mais do que 72 horas. Sintomas de reações de fase aguda podem estar associados à BF de uso intravenoso ou oral⁴⁴, porém nem todos BFs induzem respostas de fase aguda na mesma extensão⁴⁵.

Os resultados desta revisão mostraram ainda que os BFs podem apresentar atividade antimicrobiana, devido à redução de colônias de *F. nucleatum*¹⁴ e índices de placa bacteriana^{21,22}. *F. nucleatum* é um dos anaeróbios GRAM-negativos mais abundantes, presentes principalmente em sítios com doença periodontal, estando associado a várias formas de doença do periodonto⁴⁶. O lipopolissacarídeo (LPS) de *F. nucleatum* estimula macrófagos e fibroblastos a secretar uma grande quantidade de citocinas e moléculas efetoras com capacidade inflamatória e destruidora de tecido. Linfócitos são estimulados por LPS a produzir grande número de anticorpos com diferentes especificidades, que, por sua vez, exacerbam a resposta inflamatória. Nas células ósseas,

LPS induzem reabsorção óssea e inibem a formação de osso, resultando em erosão do osso alveolar de suporte dental⁴⁷. No entanto, apesar de benéfico, mais estudos ainda se fazem necessários para confirmar o efeito antimicrobiano dos BFs.

Quanto aos parâmetros bioquímicos, observou-se que o tratamento com BFs causou redução de Telo-peptídeo N-terminal de colágeno tipo I (NTx)^{19,21} e Fosfatase Alcalina Óssea (FAO)²¹. O NTx é um marcador de reabsorção óssea, pois, no processo de reabsorção, fragmentos de colágeno com terminais amino são liberados na circulação e podem ser medidos por meio de imunoenaios. Chesnut et al.⁴⁸ encontraram relação entre NTx na urina e a taxa de perda óssea. Sabendo-se que o tratamento com BFs inibe o processo de reabsorção, consequentemente os níveis de NTx mostram-se também reduzidos⁴⁹.

A Fosfatase Alcalina Óssea (FAO), excelente biomarcador da atividade de OTB, atua promovendo mineralização por meio da liberação de Pi e da hidrólise de pirofosfato inorgânico (PPi). Em concordância com a literatura⁵⁰, os dados desta revisão mostraram que o tratamento com BFs provocou redução dos níveis séricos de FAO. Sabe-se que a potência de inibição da reabsorção óssea causada por BFs está relacionada aos radicais -1 e -2 que estão ligados ao átomo de Carbono, e que, quando auxiliados por grupos fosfatos, os BFs formam um gancho ósseo, um quelante de cátions divalentes⁴⁰. Assim, a redução dos níveis de FAO após terapia com BFs se deve à quelação de cátions, uma vez que a inibição da atividade de FAO pode ser revertida quando do excesso de Mg^{2+} e Zn^{2+} ^[40].

Em suma, tomando-se por base os resultados desta revisão narrativa da literatura, o tratamento com BFs preveniu a reabsorção óssea alveolar, modulou a inflamação e reduziu a atividade de marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, com consequente melhora dos parâmetros clínicos periodontais; é, portanto, um fármaco importante a ser avaliado como futuro adjuvante à terapia periodontal básica. Revisões sistemáticas são sugeridas a fim de se identificarem as evidências científicas que sustentem o tratamento com BFs como auxiliar na prevenção da reabsorção óssea alveolar.

REFERÊNCIAS

1. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8:481-90. PMID:20514045. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2337>
2. Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2005; 32(Suppl 6): 108-29. PMID:16128833. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00785.x>
3. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of Bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 733-59. PMID:18214569. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0540-8>
4. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1555-65. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1947>
5. Badran Z, Kraehenmann MA, Guicheux J, Soueidan A. Bisphosphonates in periodontal treatment: a review. *Oral Health Prev Dent*. 2009;7(1):3-12. PMID:19408809.
6. Teronen O, Heikkilä P, Konttinen YT, Laitinen M, Salo T, Hanemaaijer R, et al. MMP inhibition and downregulation by bisphosphonates. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;878:453-65. PMID:10415748. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07702.x>

7. Benford HL, Mcgowan NW, Helfrich MH, Nuttall ME, Rogers MJ. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone*. 2001;28:465-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(01\)00412-4](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(01)00412-4)
8. Alencar VB; Bezerra,MM, Lima V, Abreu AL, Brito GA, Rocha FA, et al. Disodium chlodronate prevents bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2002; 73: 251-6. PMID:11924589. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2002.73.3.251>
9. Llavneras A, Ramamurthy NS, Heikkilä P, Teronen O, Salo T, Rifkin BR, et al. A combination of a chemically modified doxycycline and a bisphosphonate synergistically inhibits endotoxin-induced periodontal breakdown in rats. *J Periodontol*. 2001;72:1069-77. PMID:11525440. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2001.72.8.1069>
10. Tani-Ishii N, Minamida G, Saitoh D, Chieda K, Omuro H, Sugaya A, et al. Inhibitory effects of incadronate on the progression of rat experimental periodontitis by *Porphyromonas gingivalis* infection. *J Periodontol*. 2003; 74:603-9. PMID:12816291. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2003.74.5.603>
11. Buduneli E, Vardar S, Buduneli N, Berdeli AH, Türkoğlu O, Başkesen A, et al. Effects of combined systemic administration of low-dose doxycycline and alendronate on endotoxin-induced periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2004; 75:1516-23. PMID:15633329. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2004.75.11.1516>
12. Duarte PM, de Assis DR, Casati MZ, Sallum AW, Sallum EA, Nociti FH Jr. Alendronate may protect against increased periodontitis-related bone loss in estrogen-deficient rats. *J Periodontol*. 2004;75:1196-202. PMID:15515333. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2004.75.9.1196>
13. Buduneli E, Buduneli N, Vardar-Sengül S, Kardeşler L, Atilla G, Lappin D, et al. Systemic low-dose doxycycline and alendronate administration and serum interleukin-1beta, osteocalcin, and C-reactive protein levels in rats. *J Periodontol*. 2005;76:1927-33. PMID:16274312. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2005.76.11.1927>
14. Menezes AM, Rocha FA, Chaves HV, Carvalho CB, Ribeiro RA, Brito GA. Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2005;76:1901-9. PMID:16274309. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2005.76.11.1901>
15. Anbinder AL, Prado Fde A, Prado M de A, Balducci I, Rocha RF. The influence of ovariectomy, simvastatin and sodium alendronate on alveolar bone in rats. *Braz Oral Res*. 2007;21:247-52. PMID:17710291.
16. Buduneli E, Vardar-Sengül S, Buduneli N, Atilla G, Wahlgren J, Sorsa T. Matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, and laminin-5 gamma2 chain immunolocalization in gingival tissue of endotoxin-induced periodontitis in rats: effects of low-dose doxycycline and alendronate. *J Periodontol*. 2007;78:127-34. PMID:17199549. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2007.050451>
17. Spolidorio LC, Marcantonio E Jr, Spolidorio DM, Nassar CA, Nassar PO, Marcantonio RA, Rossa C Jr. Alendronate therapy in cyclosporine-induced alveolar bone loss in rats. *J Periodontol Res*. 2007;42:466-73. PMID:17760825. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0765.2007.00970.x>
18. Cetinkaya BO, Keles GC, Ayas B, Gurgor P. Effects of risedronate on alveolar bone loss and angiogenesis: a stereologic study in rats. *J Periodontol*. 2008;79:1950-61. PMID:18834251. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2008.080041>
19. Rocha M, Nava LE, Vázquez De La Torre C, Sánchez-Márin F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol*. 2001;72:204-9. PMID:11288794. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2001.72.2.204>
20. El-Shinnawi UM, El-Tantawy SI. The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *J Int Acad Periodontol*. 2003;5(1):5-10. PMID:12666950.
21. Rocha ML, Malacara JM, Sánchez-Marin FJ, Vazquez De La Torre CJ, Fajardo ME. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol*. 2004;75:1579-85. PMID:15732857. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2004.75.12.1579>
22. Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol*. 2005;76:1113-22. PMID:16018754. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2005.76.7.1113>
23. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lombardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2007;9(3):70-6. PMID:17715838.
24. Graziani F, Cei S, Guerrero A, La Ferla F, Vano M, Tonetti M, 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;36:419-27. PMID:19419443. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01388.x>
25. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*. 2006;38:617-27. PMID:16046206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2005.05.003>
26. Ryan P, Saleh I, Stassen LF. Osteonecrosis of the jaw: a rare and devastating side effect of bisphosphonates. *Postgrad Med J*. 2009;85(1010):674-7. Review. PMID:20075406. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2008.076349>
27. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19. PMID:21555003. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>
28. Tenenbaum HC, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *J Periodontol*. 2002;73:813-22. PMID:12146541. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2002.73.7.813>
29. Takahashi N, Ejiri S, Yanagisawa S, Ozawa H. Regulation of osteoclast polarization. *Odontology* 2007;95(1):1-9. PMID:17660975. <http://dx.doi.org/10.1007/s10266-007-0071-y>

30. Pietschmann P, Stohlawetz P, Brosch S, Steiner G, Smolen JS, Peterlik M. The effect of alendronate on cytokine production, adhesion molecule expression, and transendothelial migration of human peripheral blood mononuclear cells. *Calcif Tissue Int.* 1998;63:325-30. PMID:9744992. <http://dx.doi.org/10.1007/s002239900535>
31. Sethi S, Dikshit M. Modulation of polymorphonuclear leukocytes function by nitric oxide. *Thromb. Res.* 2000;100:223-47. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(00\)00320-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(00)00320-0)
32. Salvolini E, Orciani M, Vignini A, Di Primio R, Mazzanti L. The effects of disodium pamidronate on human polymorphonuclear leukocytes and platelets: an in vitro study. *Cell Mol Biol Lett.* 2009;14:457-65. <http://dx.doi.org/10.2478/s11658-009-0012-6>
33. Hikiji H, Takato T, Shimizu T, Ishii S. The roles of prostanoids, leukotrienes, and platelet-activating factor in bone metabolism and disease. *Prog Lipid Res.* 2008;47:107-26. PMID:18187046. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2007.12.003>
34. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl):1569-76. PMID:18673012. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2008.080233>
35. Blackwell KA, Raisz LG, Pilbeam CC. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21:294-301. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2009.12.004>
36. Garcia C, Boyce BF, Gilles J, Dallas M, Qiao M, Mundy GR, et al. Leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1619-27. PMID:8915769. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650111105>
37. Hikiji H, Ishii S, Yokomizo T, Takato T, Shimizu T. A distinctive role of the leukotriene B4 receptor BLT1 in osteoclastic activity during bone loss. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(50):21294-9. PMID:19965376. PMCid:2795503. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0905209106>
38. Weicht B, Maitz P, Kandler B, Fischer MB, Watzek G, Gruber R. Activated platelets positively regulate RANKL-mediated osteoclast differentiation. *J Cell Biochem.* 2007;102:1300-7. PMID:17957725. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.21360>
39. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993;4:197-250. PMID:8435466.
40. Vaisman DN, McCarthy AD and Cortizo AM. Bone-specific alkaline phosphatase activity is inhibited by bisphosphonates: role of divalent cations. *Biol Trace Elem Res* 2005;104:131-40. <http://dx.doi.org/10.1385/BTER:104:2:131>
41. Yamaguchi K, Motegi K, Iwakura Y, Endo Y. Involvement of interleukin-1 in the inflammatory actions of aminobisphosphonates in mice. *Br J Pharmacol.* 2000;130:1646-54. PMID:10928970. PMCid:1572219. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0703460>
42. Endo Y, Shibazaki M, Nakamura M, Kosugi H. Inhibition of inflammatory actions of aminobisphosphonates by dichloromethylene bisphosphonate, a nonaminobisphosphonate. *Br J Pharmacol.* 1999;26:903-10. PMID:10193770. PMCid:1571205. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0702367>
43. Deng X, Yu ZQ, Funayama H, Shoji N, Sasano T, Iwakura Y, et al. Mutual augmentation of the induction of the histamine-forming enzyme, histidine decarboxylase, between alendronate and immuno-stimulants (IL-1, TNE, and LPS), and its prevention by clodronate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;213:64-73. PMID:16203021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2005.09.005>
44. Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, Bréart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2011;89:91-104. PMID:21637997. PMCid:3135835. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-011-9499-8>
45. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens).* 2009;8:96-110.
46. Amano A. Bacterial adhesins to host components in periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010;52:12-37. PMID:20017793. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00307.x>
47. Oscarsson J, Karched M, Thay B, Chen C, Asikainen S. Proinflammatory effect in whole blood by free soluble bacterial components released from planktonic and biofilm cells. *BMC Microbiol.* 2008;8:206. PMID:19038023. PMCid:2612679. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-8-206>
48. Chesnut CH 3RD, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnson CCJR, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med.* 1997;102(1):29-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00387-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00387-7)
49. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Takeda T, Matsumoto H. Comparison of effects of alendronate and raloxifene on lumbar bone mineral density, bone turnover, and lipid metabolism in elderly women with osteoporosis. *Yonsei Med J.* 2008; 49(1):119-28. PMID:18306478. PMCid:2615270. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2008.49.1.119>
50. Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG 3RD, Kaur A, Maragoto A, Santora AC. MK-063 Study Group. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2792-7. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.87.6.2792>

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Vilma Lima

Departamento de Fisiologia e Farmacologia, UFC – Universidade Federal do Ceará, 60420-270 Fortaleza - CE, Brasil
e-mail: villima@yahoo.com.br; vilma@ufc.br

Recebido: 01/10/2011

Aceito: 31/10/2011