

BRUNA DE OLIVEIRA RECH

**Uso local de bifosfonato na reparação alveolar após exodontia:
uma revisão sistemática**

São Paulo

2020

BRUNA DE OLIVEIRA RECH

**Uso local de bifosfonato na reparação alveolar após exodontia:
uma revisão sistemática**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientador: Profa. Dra. Karem López Ortega

São Paulo

2020

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Rech, Bruna de Oliveira.

Uso local de bifosfonato na reparação alveolar após exodontia: uma revisão sistemática / Bruna de Oliveira Rech; orientador Karem López Ortega. -- São Paulo, 2020.

67 p. : tab., fig.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Bifosfonato. 2. Alvéolo dental. 3. Extração dentária. 4. Revisão sistemática. I. Ortega, Karem López. II. Título.

Rech BO. Uso local de bifosfonato na reparação alveolar após exodontia: uma revisão sistemática. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 16 / 12 /2020

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Fabiana Martins e Martins de Oliveira

Instituição: Universidade de Santo Amaro (UNISA)

Julgamento: aprovada

Prof(a). Dr(a). Mario Pérez Sayáns Garcia

Instituição: Universidad de Santiago de Compostela (Espanha) Julgamento:
aprovada

Prof(a). Dr(a). Daniel Isaac Sendyk

Instituição: Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovada

Aos meus pais, por investirem e acreditarem em minha educação. E, compreenderem a ausência decorrente desse investimento, sempre com muito amor, tentando minimizar a distância. Vocês são os melhores exemplos que eu poderia escolher!

Ao meu irmão por acreditar, apoiar e amparar. Você sempre vai ser um porto seguro, meu melhor amigo e presente.

Muito obrigada,

Amo muito vocês!

AGRADECIMENTOS

À **Deus** pelo dom da vida, por sempre me abençoar e dar exatamente o que preciso, quando preciso.

À **Profa. Dra. Karem Lopez Ortega** por acreditar no meu potencial, inspirar diariamente, ser exemplo de dedicação e me proporcionar a possibilidade de aprender a cada dia mais.

Aos demais **professoras da FOU SP** por toda ajuda, ensinamento e atenção.

Às funcionárias do CAPE (**Andressa, Gilmara, Jeane, Maria, Mariana, Marlene, Sandra e Selma**) por serem sempre solícitas, tornando nossos dias mais agradáveis.

Aos meus **amigos da FOU SP** vocês são os responsáveis pelas risadas diárias, por compartilhar os momentos difíceis e de alegria.

Às minhas **amigas de Florianópolis** por sempre me incentivarem, acreditarem, escutarem e apoiarem. Vocês sempre estarão comigo.

Aos **pacientes** que de alguma forma viabilizaram a realização deste trabalho, seja pelo conhecimento que me permitiram adquirir ao longo desse caminho, ou pelo carinho e confiança que a maioria me proporcionou.

"O que fazemos por nós mesmos morre conosco,
mas o que fazemos pelos outros e pelo mundo,
permanece e é imortal".

Albert Pine

RESUMO

Rech BO. Uso local de bifosfonato na reparação alveolar após exodontia: uma revisão sistemática [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida

A extração dentária é um processo corriqueiro nos consultórios odontológicos e logo após sua realização inicia-se o processo fisiológico de remodelação óssea e reparo tecidual que tem como principal consequência a reabsorção óssea do rebordo alveolar. Para reduzir essa reabsorção óssea após extrações, sem interferir no tempo de cicatrização, alguns estudos vêm utilizando fármacos que atuam nesse processo de remodelação, como os bifosfonatos. Com base nisso, o objetivo do presente trabalho foi executar uma revisão sistemática da literatura, respondendo à pergunta focada: Qual é o efeito do uso local de bifosfonato na preservação da crista óssea alveolar após exodontia? Esta revisão sistemática seguiu a lista de verificação do PRISMA e foi registrada no PROSPERO sob o número CRD42020169771. Uma metódica estratégia de busca foi realizada nas bases de dados PubMed®, LILACS, Web of Science, Scopus e Cochrane, além de uma busca adicional na literatura cinzenta. Um total de 450 estudos foram selecionados e submetidos aos critérios de elegibilidade. Após a exclusão de trabalhos de revisão, cartas, opiniões pessoais, capítulos de livro, relatos de caso, resumos de congressos, meta-análises; estudos nos quais os pacientes apresentassem algum problema ósseo prévio, ou tomassem alguma medicação que alterasse o metabolismo ósseo como bifosfonato - restaram seis artigos. Os estudos selecionados foram realizados in vivo (seres humanos, cachorros e miniporcos), com amostras variando de 2 a 20 participantes. Todos os estudos em animais utilizaram pamidronato como bifosfonato de escolha para o grupo teste, o estudo em seres humanos utilizou alendronato. Apesar das limitações dos estudos, observou-se que todos apresentaram um resultado positivo quanto a utilização do bifosfonato para preservação das dimensões alveolares pós-exodontia.

Palavras-chave: Bifosfonato. Alvéolo. Exodontia. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Rech BO. Local use of bisphosphonates in alveolar repairs after extraction: a systematic review [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

Tooth extraction is a common process in dental offices and immediately after its completion the physiological process of bone remodeling and tissue repair begins, which has as its main consequence the bone resorption of the alveolar ridge. To reduce this bone resorption after extraction, without interfering with the healing time, some studies have been using drugs that act in this remodeling process, such as bisphosphonates. Based on this, the objective of the present study was to perform a systematic review of the literature, answering the focused question: What is the effect of local use of bisphosphonate in the preservation of alveolar bone crest after extraction? This systematic review followed the PRISMA checklist and was registered with PROSPERO under number CRD42020169771. A meticulous search strategy was carried out in PubMed®, LILACS, Web of Science, Scopus and Cochrane databases, in addition to an additional search in the gray literature. A total of 450 studies were selected and submitted to the eligibility criteria. After excluding review papers, letters, personal opinions, book chapters, case reports, conference abstracts, meta-analyzes; studies in which patients had a previous bone problem or took any medication that altered bone metabolism such as bisphosphonate - six articles remained. The selected studies were carried out in vivo (humans, dogs and mini pigs), with samples ranging from 2 to 20 participants. All animal studies used pamidronate as the bisphosphonate of choice for the test group, the human study used alendronate. Despite the limitations of the studies, it was observed that all studies showed a positive result regarding the use of bisphosphonate to preserve the alveolar dimensions after extraction.

Keywords: Bisphosphonate. Alveolus. Exodontics. Systematic review.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMP	protenína morfogenética óssea
BP	bifosfonato
BPs	bifosfonato
FDA	Food and drug administration
FGF	fator de crescimento fibroblástico
OMAB	osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato
PDGF	fator de crescimento derivado de plaquetas
PRF	fibrina rica em plasma
PRP	plasma rico em plaquetas
TGF- β	fator de crescimento transformador beta
VEGF	fator de crescimento do endotélio vascular
μ CT	microtomografia computadorizada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
3	PROPOSIÇÃO	29
4	MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	31
4.1.1	Critérios de inclusão	31
4.1.2	Critérios de exclusão	31
4.2	FONTES DE INFORMAÇÃO	32
4.3	SELEÇÃO DE ESTUDOS	32
4.4	PROCESSO DE COLETA DE DADOS E ITENS DE DADOS	32
4.5	RISCO DE VIÉS	33
5	RESULTADOS	35
5.1	SELEÇÃO DE ESTUDOS	35
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	35
5.3	RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS	36
5.4	RESULTADOS DE ESTUDOS INDIVIDUAIS	38
6	DISCUSSÃO	43
7	CONCLUSÃO	47
	REFERÊNCIAS	49
	APÊNDICES	61

1 INTRODUÇÃO

A extração dentária é um processo muito comum nos consultórios odontológicos e tem como principal consequência a reabsorção óssea do osso alveolar (Araújo; Lindhe, 2005). É considerado um procedimento traumático que durante seu curso afeta estruturas vasculares, fibras dos ligamentos periodontais e demais tecidos moles. Espera-se que após esse procedimento cirúrgico se inicie o processo fisiológico de remodelação óssea e reparo tecidual (Araújo et al., 2015).

Entretanto, já foi demonstrado que mesmo em extrações dentárias atraumáticas e sem perturbações durante o período de cicatrização, há reabsorção óssea vertical e horizontal, as quais costumam ser um problema significativo quando se objetiva realizar reabilitação implantodôntica ou protética (Agarwal et al., 2012; Hämmerle et al., 2012).

Sabe-se que a reabsorção óssea horizontal é um processo que além de natural é irreversível e pode resultar em uma perda de até 50% da porção vestibular do osso no primeiro ano após a perda dentária, causando uma redução significativa de toda a crista óssea (Schropp et al., 2003). Essa acentuada reabsorção pode comprometer a estética e função de futuras reabilitações, por esse motivo a busca por diferentes técnicas com intuito de preservação da crista alveolar está sendo avaliada quanto a sua eficácia (Hong et al., 2014).

Alguns estudos têm proposto que a atrofia devido ao desuso, redução do suporte vascular e inflamação localizada podem desempenhar papéis importantes na gênese dessas reabsorções. Porém, é importante ressaltar que o trauma cirúrgico da extração também promove microtraumas ao osso alveolar, o que é capaz de acelerar a ativação dos osteoclastos, células protagonistas no processo de reabsorção óssea (Garetto et al., 1995).

Com base nessa teoria uma opção para reduzir essa reabsorção óssea após extrações, sem interferir no tempo de cicatrização, seria o uso de fármacos que atuam no processo de remodelação óssea. Estudos apontam que a extração dentária estimula a atividade osteoclástica (Jahangiri et al., 1998). Por esse motivo, os bifosfonato (BPs), que são medicamentos análogos aos pirofosfatos, se ligam

seletivamente aos cristais de hidroxiapatita e interferem farmacologicamente no processo de reabsorção óssea, são apontados como uma ótima escolha para esse fim. Uma vez que, seu mecanismo de ação é baseado em sua atividade de inibição osteoclástica, sem alteração na função osteoblástica (Parfitt, 1994; Duarte et al., 2020).

Estudos que avaliaram o potencial da aplicação local de bifosfonato na cicatrização do alvéolo para preservação da crista demonstraram resultados inicialmente positivos, porém algumas dúvidas ainda são levantadas (Altundal; Güvener, 2004; Cha et al., 2018), tais como a possibilidade de atraso na cicatrização do alvéolo com uso de bifosfonato ou até necrose óssea no local da aplicação. Por esse motivo, o objetivo deste estudo foi realizar um levantamento da literatura e responder à pergunta focada: Qual é o efeito do uso local de bifosfonato na preservação da crista óssea alveolar após exodontia?

2 REVISÃO DA LITERATURA

O periodonto é composto por todos os tecidos envolvidos na fixação do dente ao osso (gengiva, cemento, ligamento periodontal e osso alveolar) e é facilmente afetado por qualquer alteração sofrida pelo dente, incluindo a perda dental (Marks; Schroeder, 1996). O osso alveolar está contido no processo alveolar, que é formado com a erupção dental para proporcionar suporte e sustentação óssea aos ligamentos periodontais, sendo assim totalmente dente dependente. Após a perda dental, seja por causas naturais, traumas ou exodontias, o processo alveolar sofre atrofia, conseqüentemente gerando uma perda substancial do osso alveolar e do tecido mole adjacente, suportado por essas estruturas (Pagni et al., 2012; Misawa et al., 2016).

O curso da reparação após uma exodontia, ao redor e dentro dos alvéolos, leva a um intenso processo de remodelação óssea. Imediatamente após a exodontia ocorre o preenchimento do alvéolo com sangue, que quando coagulado obstrui os vasos sanguíneos rompidos, impedindo um evento hemorrágico (Araújo et al., 2015). Nas 24 horas iniciais se tem a formação e organização desse coágulo, que será substituído até o nono dia por tecido de granulação, o qual sofrerá maturação com deposição de fibras colágenas, levando a neoformação óssea (Boyne, 1966; Araújo; Lindhe, 2005). Esse tecido ósseo imaturo é formado por osteoblastos que se originam de células mesenquimais indiferenciadas (Junqueira; Carneiro, 1999) e sinalizam o fator de diferenciação dos osteoclastos (RANK-L), ou seja quanto mais osteoblastos sintetizados, mais osteoclastos são formados (Fukushima et al., 1991).

Os osteoclastos são encontrados, principalmente, ao redor da crista das paredes vestibular e lingual, desencadeando uma modelagem óssea de forma igual nessas paredes, porém com uma maior perda óssea na parede vestibular, mais delgada (Araújo et al., 2015). Esse processo de reparo se inicia dois dias após a injúria local, sendo totalmente preenchido por osso após três meses (Fukushima et al., 1991). Nos meses subsequentes, esse processo ainda continua devido a remodelação do osso neoformado, o que acarreta em uma redução de 50% da largura do rebordo alveolar em até 12 meses (Schropp et al., 2003; Mezzomo et al., 2011). Isso acontece, porque após a exodontia o osso maxilar tende a retornar a

mesma forma que apresentava previamente a erupção dental, sua crista alveolar se move em direção ao osso basal (Bergman; Carlsson, 1985; Araújo et al., 2015). Essa redução das dimensões do rebordo após exodontia está relacionada com diversos fatores como trauma cirúrgico, falta de estímulo funcional nas paredes ósseas, falta dos ligamentos periodontais e do osso alveolar, além da genética (Araújo et al., 2015).

Sabe-se que os níveis de reabsorção óssea bucal horizontal podem chegar até 56%, a reabsorção óssea lingual até 30% (Botticelli et al., 2004) e a redução total do alvéolo a 50% (Schropp et al., 2003). O conhecimento sobre essas perdas dimensionais é importante na etapa de tomada de decisão quanto ao planejamento para alcançar uma melhor estética e função ao paciente (Tan et al., 2012). Um rebordo alveolar com volume adequado é imprescindível para essa reabilitação, seja para a manutenção de uma prótese implanto suportada (Araújo et al., 2015), ou simplesmente para diminuir a exposição radicular dos dentes adjacentes, evitando sensibilidade ou até perda dental. Sendo assim, é mais vantajoso evitar que as dimensões sejam perdidas, do que as reconstruir posteriormente (Mezzomo et al., 2011).

Diversos estudos têm pesquisado a melhor maneira de preservar esse rebordo alveolar, baseando-se principalmente em três mecanismos biológicos: osteogênese, osteoindução e osteocondução (Shamsoddin et al., 2019), princípios esses que direcionam a remodelação óssea. Na osteogênese, a principal característica é a presença de células vivas, osteoblastos, com a capacidade de formação óssea. A capacidade de induzir a formação de osteoblastos através de células imaturas é chamada de osteoindução e, a osteocondução é quando o material utilizado age como um guia para o crescimento de pontes de osteoblastos que consigam aderir, crescer e atravessar o material. Contudo, a manutenção da massa óssea não depende somente da formação, mas da relação de equilíbrio entre formação e reabsorção (Altundal; Güvener, 2004).

Manter esse equilíbrio pode favorecer a manutenção da altura do processo alveolar. O primeiro autor que se propôs a alcançar esse objetivo foi Osburn, que em 1974, na tentativa de preservar a altura da crista do rebordo, postulou a manutenção de raízes dentais no processo alveolar, com o intuito de maximizar a estabilidade de

próteses removíveis (Osburn, 1974). Mas essa teoria nem sempre se mostrou possível, já que muitas vezes as raízes apresentam fraturas, cáries ou pouca sustentação óssea.

Com o advento da odontologia moderna, aumento do senso estético, e necessidade de restabelecimento de função observou-se a necessidade de aprimoramento técnico e criação de novos métodos (Darby et al., 2009). Em meados dos anos 80 algumas técnicas com enxertos ósseos foram criadas. Os enxertos ósseos podem ser obtidos do próprio paciente (autoenxertos), de bancos de osso humanos (homógenos ou aloenxertos), oriundos de outras espécies (heterógenos ou xenoenxertos) e advindos de materiais inorgânicos ou sintéticos (aloplásticos) (Faour et al., 2011).

O enxerto ósseo ideal deve apresentar diversas características como ser biocompatível, osteocondutor, osteoindutor, estruturalmente semelhante ao osso, poroso, mecanicamente resistente, reabsorvível, fácil de usar, seguro e com um custo acessível (Fernandez de Grado et al., 2018). Por esse motivo, desde quando o cirurgião holandês Job Van Meekeren, no século 17, realizou o primeiro enxerto ósseo bem-sucedido, transplantando um pedaço de osso do crânio de um cão para um soldado com defeito craniano, diversos estudos sobre enxertos foram desenvolvidos (Faour et al., 2011; Fernandez de Grado et al., 2018). Apesar da evolução nas pesquisas, o osso autógeno ainda é considerado padrão ouro na odontologia, sendo o único que aparenta seguir as especificações necessárias (Shamsoddin et al., 2019).

Mesmo quando se fala em autoenxerto é preciso lembrar que existem riscos, pois o paciente é submetido a uma outra cirurgia, aumentando a morbidade pós-operatória, causando limitação na área doadora. Ainda assim, os autoenxertos são considerados melhores do que os aloenxertos que apresentam risco de transmissão de doenças (Lavernia et al., 2004) e do que os xenoenxertos que, além do mesmo risco (apesar de baixo), são apenas osteocondutores por serem realizados a partir da porção inorgânica do tecido ósseo animal. O mesmo ocorre com, os materiais sintéticos que, na grande maioria, não apresentam a característica de osteoindução (Fernandez de Grado et al., 2018). Apesar dessas limitações, o uso de biomateriais

está cada vez mais comum e diversos estudos vem sendo empregados (Fernandez de Grado et al., 2018).

Os biomateriais são substâncias não medicamentosas, de origem sintética ou natural, utilizados no reparo de tecidos, órgãos ou funções do organismo, estimulando uma resposta adequada, devido suas propriedades físicas e biológicas compatíveis com o organismo humano (von Recum; LaBerge, 1995). Além dos diversos tipos de enxertos ósseos, também podem ser utilizados como biomateriais os fatores de crescimento e a proteína morfogenética óssea (BMP). Essa última, muitas vezes é enquadrada como um fator de crescimento, mas na verdade atua no estímulo de células mesenquimais enquanto os primeiros existem na matriz óssea e são liberados em situações de trauma ou remodelação (Ten Heggeler et al., 2011).

Substitutos ósseos derivados de produtos biológicos como BMP, que é um dos únicos responsáveis por desencadear a osteoindução através da transcrição de genes osteoindutores como o RUNX2, resulta em um aumento da diferenciação de osteoblastos. Atuando assim, no desenvolvimento, reparo e regeneração óssea (Tsuji et al., 2006; Buza; Einhorn, 2016; Lu et al., 2016). Contudo, uma das desvantagens dessa técnica é o alto custo, a curta meia-vida no corpo humano e a necessidade de altas concentrações para superar a baixa disponibilidade, o que torna muitas vezes inviável sua utilização (Ten Heggeler et al., 2011; Oryan et al., 2016). E, os poucos estudos em humanos encontrados na área da odontologia, não apresentaram diferenças estatísticas na sua utilização (Jung et al., 2009; Nam et al., 2017).

Dois compostos amplamente difundidos na odontologia pela ativação de diversos fatores de crescimento são o plasma rico em plaquetas (PRP) e a fibrina rica em plaquetas (PRF). Biomateriais autógenos que podem estimular a proliferação e diferenciação celular através da ativação de fatores de crescimento derivados das plaquetas, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador beta (TGF- β), fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) (Sánchez et al., 2003). Ambos (PRP e PRF) apresentam uma alta concentração de plaquetas, obtidas através de coleta sanguínea centrifugada duas vezes. Na primeira centrifugação, é realizada a separação das células vermelhas do plasma, e na segunda é separado o plasma pobre do rico em plaquetas. O que diferencia essas duas técnicas é que para

conseguir o PRP é necessário realizar a ativação dessas plaquetas com a utilização de trombina (ativador plaquetário que induz a liberação dos fatores de crescimento), enquanto no PRF essa ativação ocorre devido o contato do sangue com as paredes do tubo em um processo de centrifugação específico (Lacoste et al., 2003; Oryan et al., 2016).

O PRP foi utilizado pela primeira vez em 1998, por Marx, combinado com osso autógeno, na tentativa de reparar um defeito ósseo mandibular, obtendo um resultado positivo (Marx et al., 1998). Desde então diversos estudos, em humanos, foram feitos na área da odontologia apontando resultados promissores. Melhora da cicatrização do tecido, da densidade, do volume e da altura dos alvéolos foram observadas, pós exodontia, tanto com o uso do PRP (Alissa et al., 2010; Antonello et al., 2013; Dutta et al., 2015), quanto com o uso de PRF (Temmerman et al., 2016; Clark et al., 2018; Canellas et al., 2020). Observou-se que 66,5% do volume ósseo foram preservado nos grupos com PRP contra 38,5% no grupo controle sem PRP (Kutkut et al., 2012). E, nos estudos com PRF uma reabsorção média de 0.93 mm, da altura da crista alveolar, ocorreu nos grupos com PRF, contra 2.27mm nos grupos sem PRF (Canellas et al., 2020). Mas, quando comparados, os estudos encontraram resultados semelhantes para a regeneração óssea com PRF ou PRP (Pradeep et al., 2012; Bajaj et al., 2013).

Os maiores empecilhos no uso desses dois fatores de crescimento são a necessidade de punção venosa para obter as substâncias e a necessidade de um rápido manuseio, devido ao pequeno tempo disponível entre coleta e centrifugação, antes de iniciar a coagulação sanguínea (Dohan Ehrenfest et al., 2009).

Além dos fatos de crescimento, outros biomateriais que podem ser utilizados para preservar as dimensões do processo alveolar são as membranas. Durante a fase cicatricial pós exodontia, observou-se que as células do tecido mole tendem a se proliferar mais rapidamente que as do tecido ósseo, invadindo o alvéolo, diminuindo o espaço para formação de tecido ósseo (Morjaria et al., 2014). Por esse motivo, foram criadas as membranas, que podem ser reabsorvíveis ou não, e que são utilizadas como barreiras para proteção do coágulo. Após a exodontia, é realizado o descolamento do tecido mole, assim a membrana é alojada entre o tecido mole e o tecido ósseo, impedindo assim que as células do tecido conjuntivo

gingival migrem para o coágulo, ocupando o lugar de células osteogênicas. Diversos estudos em humanos apontam resultados positivos quanto a diminuição da perda de altura e largura desse osso (Lekovic et al., 1997, 1998; Ten Heggeler et al., 2011), podendo chegar a uma reabsorção horizontal média de 1,02 mm e dimensão vertical média de 0,58mm no grupo com membrana contra 4,44mm e 1,33mm no grupo controle (Lim et al., 2019). No entanto, uma das limitações do uso das membranas é o fato de que muitas vezes, em decorrência de características anatômicas ou técnicas, não é possível o fechamento total do sítio cirúrgico, o que leva a uma exposição da membrana, aumentando o risco de infecção local (Lekovic et al., 1997). Somado a isso, no caso das membranas não reabsorvíveis ainda existe a necessidade de um segundo tempo cirúrgico para remoção da mesma (Ten Heggeler et al., 2011).

A maioria dos biomateriais estudados até hoje, apesar de úteis quando bem utilizados, apresentam suas limitações, nenhum conseguiu apresentar total capacidade em restaurar ou manter a altura do rebordo alveolar, além aumentarem o tempo de cicatrização do alvéolo (Horváth et al., 2013). Por esse motivo, outros compostos começaram a ser estudados, como por exemplo a classe dos BPs, que são muito conhecidos quando administrados da forma sistêmica, agindo como inibidores de reabsorção óssea. São amplamente utilizados na medicina em diversas situações como no tratamento de osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo, osteogênese imperfeita, doenças metastáticas e osteolíticas (Papapetrou, 2009).

Os BPs são análogos químicos do pirofosfato nos quais a ponte de oxigênio é substituída por carbono (P-C-P), dando origem a duas cadeias principais R1 e R2. A cadeia R1 é responsável pela afinidade do BP aos cristais de hidroxiapatita, enquanto a cadeia R2 determina a potência, mecanismo de ação e classifica os BPs quanto a presença de nitrogênio, o que diferem os BPs entre potência de ação e os classifica entre primeira, segunda e terceira geração (Russell et al., 2008; D'Oronzo et al., 2018).

A primeira geração de BPs não contém nitrogênio no grupo R2 (etidronato, tiludronato, clodronato), enquanto a segunda, mais utilizada atualmente, representada pelo pamidronato e alendronato, contém. Já a terceira geração apresenta o nitrogênio em uma cadeia heterocíclica (zolendronato, risedronato) o

que acarreta um aumento exponencial de até 2000 vezes da potência dos BPs (Nutti, 2014). Os BPs não nitrogenados agem através da indução da apoptose dos osteoclastos devido ao acúmulo de um análogo tóxico de adenosina trifosfato. Os bifosfonato contendo nitrogênio inibem os compostos da via do mevalonato que é de extrema importância para o funcionamento dos osteoclastos (Papapetrou, 2009; D'Oronzo et al., 2018).

Os BPs atuam diretamente na remodelação óssea, aproveitando-se para interiorizar-se na matriz óssea. Durante a remodelação os osteoclastos reabsorvem o osso, expondo o cálcio dos cristais de hidroxiapatita e facilitando a adesão dos BPs ao osso através da cadeia R1. Quando os osteoblastos concluem o processo de remodelação secretando uma nova matriz óssea, eles enterram os BPs no osso. Em uma nova rodada de remodelação, os BPs sepultados podem ser internalizados por osteoclastos (levando-os à apoptose) ou liberados no sistema circulatório, sendo excretados ou reabsorvidos. Quanto maior a remodelação, maior a internalização de BPs na matriz óssea (Parfitt, 1994; Duarte et al., 2020).

A aprovação dos BPs para uso em seres humanos, aconteceu em 1995 nos Estados Unidos, pela Food and Drug Administration (FDA) (FDA, 2010). Essas medicações são disponibilizadas na forma de comprimidos e solução injetável e são utilizadas para o tratamento da osteoporose e para a prevenção de metástases ósseas de tumores malignos. A direta consequência da utilização dos BPs é o aumento da densidade mineral óssea. Alguns efeitos adversos agudos dessa medicação já tinham sido descritos quando, em 2003, Robert Marx relatou as primeiras reações adversas severas do uso sistêmico dessa medicação; 36 casos de exposições ósseas dolorosas, em ossos maxilares de pacientes utilizando pamidronato e zolendronato, que não respondiam ao tratamento médico ou cirúrgico. Esse efeito adverso severo foi chamado de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB) (Marx, 2003).

A OMAB é definida, pela International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw, como “área de osso exposto, na região maxilofacial, que não cicatriza em oito semanas após a identificação por um profissional de saúde, em um paciente que estava recebendo ou foi exposto a agentes antirresorptivos e que não recebeu radioterapia na região craniofacial (Khan et al., 2015).”

A OMAB tornou-se a reação adversa mais temida e de difícil manejo pelos profissionais de saúde. Alguns dentistas pensaram que poderiam contornar esse efeito adverso e beneficiar-se apenas do aumento da densidade mineral óssea dessa medicação, se a mesma fosse utilizada de forma local. Assim foram executados estudos experimentais em modelo animal (Weinreb et al., 1994; Reddy et al., 1995; Yaffe et al., 1997; Altundal; Güvener, 2004; Cha et al., 2018) que demonstraram que o bifosfonato local reduzia a reabsorção óssea suprimindo a atividade osteoclástica (Hu et al., 2002).

Na área da periodontia estudos, em seres humanos, foram realizados utilizando bifosfonato local com o intuito de breçar a doença periodontal. A grande maioria injetou gel de alendronato 1%, na região de furca, obtendo como resultado um preenchimento significativo do defeito ósseo, com média de 32,11% no grupo com BP contra 2,71% no grupo controle (Pradeep et al., 2013). Os BPs também foram utilizados na região de bolsa periodontal e o resultado identificou preenchimento do defeito ósseo vertical de 40,4% no grupo com BPs, contra 2,5% no grupo controle (Sharma; Pradeep, 2012). Em 2017 foi conduzida uma revisão sistemática que identificou oito estudos mostrando bons resultados para o tratamento de periodontite com o uso local dos BPs (Akram et al., 2017) e a ausência dos efeitos colaterais agudos (febre, mialgia, insuficiência renal, náusea, vomito, desconforto abdominal, toxidermia) e de OMAB (Adami; Zamberlan, 1996).

Como os BPs são medicações que aumentam a densidade mineral óssea e já foram utilizados de forma local, seria interessante explorar a literatura científica odontológica para verificar o efeito do uso local dos BPs sobre a remodelação óssea alveolar após exodontia.

3 PROPOSIÇÃO

Fazer uma revisão sistemática da literatura sobre o efeito do uso local de bifosfonato na preservação da crista óssea alveolar após exodontia.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi escrita baseada nos itens de Systematic Review and Meta-Analyses PRISMA checklist. O protocolo da revisão sistemática foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews – PROSPERO com o número CRD42020169771 (Rech et al., 2020).

4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Constituídos pelos critérios de inclusão e exclusão, servem como guia para os autores durante a seleção dos estudos.

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados estudos que avaliaram o uso local de bifosfonato na reparação alveolar após exodontia. A fim de reduzir viés de publicação foram incluídos estudos sem restrição de tempo ou idioma.

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos trabalhos de revisão, cartas, opiniões pessoais, capítulos de livro, relatos de caso, resumos de congressos, meta-análises; estudos nos quais os participantes apresentassem algum problema ósseo prévio, ou tomasse alguma medicação que alterasse o metabolismo ósseo, como bifosfonato.

4.2 FONTES DE INFORMAÇÃO

Uma busca eletrônica foi realizada nos seguintes bancos de dados: Cochrane, LILACS, PubMed, Scopus e Web of Science (mais informações sobre as estratégias de busca são fornecidas no Apêndice A). Adicionalmente, foi realizada uma busca na literatura cinza usando o Google Acadêmico, ProQuest e Open Grey. Também foram pesquisadas as listas de referências dos artigos selecionados. A pesquisa de todas as bases de dados, incluindo literatura cinzenta foi realizada no dia 01 de abril de 2020.

4.3 SELEÇÃO DE ESTUDOS

A seleção de estudos foi realizada em três fases. A primeira com a ajuda de um software gerenciador de referências (EndNote® X7 Thomson Reuters, Filadélfia, PA) (Collaborate; From, 2013) utilizado para coletar as referências e excluir as duplicadas. Na segunda fase, dois revisores revisaram de forma independente os títulos e resumos de todos os artigos selecionados na busca. Nessa fase foram excluídos artigos que claramente não se encaixavam nos critérios de inclusão ou que se enquadravam em algum dos critérios de exclusão. Em caso de dúvida, um terceiro revisor foi consultado. Na terceira fase, os artigos remanescentes foram lidos na íntegra e avaliados com base nos mesmos critérios de elegibilidade.

4.4 PROCESSO DE COLETA DE DADOS E ITENS DE DADOS

Inicialmente um autor coletou as informações necessárias dos estudos selecionados. Logo após, o segundo autor confirmou a integridade das informações recolhidas. Para cada um dos estudos selecionados, nós recolhemos os seguintes dados: autores, ano de publicação, país, tamanho da amostra, características da amostra, bifosfonato utilizado no grupo teste, forma de aplicação do bifosfonato

intra-alveolar, grupo controle, metodologia de avaliação da cicatrização óssea, conclusão obtida pelos estudos.

4.5 RISCO DE VIÉS

Dois revisores avaliaram independentemente a qualidade dos estudos selecionados usando a ferramenta SYRCLE para os estudos em animais, disponibilizada pela SYRCLE Central Animal Laboratory. Essa ferramenta viabiliza a avaliação do risco de viés segundo os critérios: alocação aleatória (viés de seleção), similaridade nos grupos (viés de seleção), cegamento de participantes e profissionais (viés de performance), cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção), desfecho incompleto (viés de atrito), relato de desfecho seletivo (viés de relato) e outras fontes de viés (outros viés) (Hooijmans et al., 2014).

Para a avaliação do estudo em humanos foi utilizada a ferramenta Meta-Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MAStARI) (the Joanna Briggs Institute, 2015), igualmente de forma independente por dois avaliadores. Quaisquer desacordos surgidos foram resolvidos com a ajuda de um terceiro revisor.

5 RESULTADOS

Nesse capítulo serão abordados os resultados subdivididos nos seguintes itens: seleção, característica, risco de viés e resultados de estudos individuais.

5.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Durante a pesquisa inicial 450 citações foram identificadas em cinco bases de dados eletrônicas (Cochrane, LILACS, PubMed, Scopus and Web of Science). Após a eliminação de trabalhos duplicados, restaram 301. Em seguida, após a leitura de títulos e resumos, nove artigos foram considerados potencialmente úteis e selecionados para a avaliação na fase 2. Não foram encontrados estudos nas bases de dados Pro Quest, Open Grey, Google Scholar e não foram selecionados estudos oriundos de indicação de experts. Dos nove remanescentes para a terceira fase, três foram subsequentemente excluídos (Apêndice B). Portanto, seis artigos foram selecionados para a coleta de dados com o objetivo de responder a pergunta da pesquisa. A figura 5.1 ilustra o processo de identificação e seleção dos estudos.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

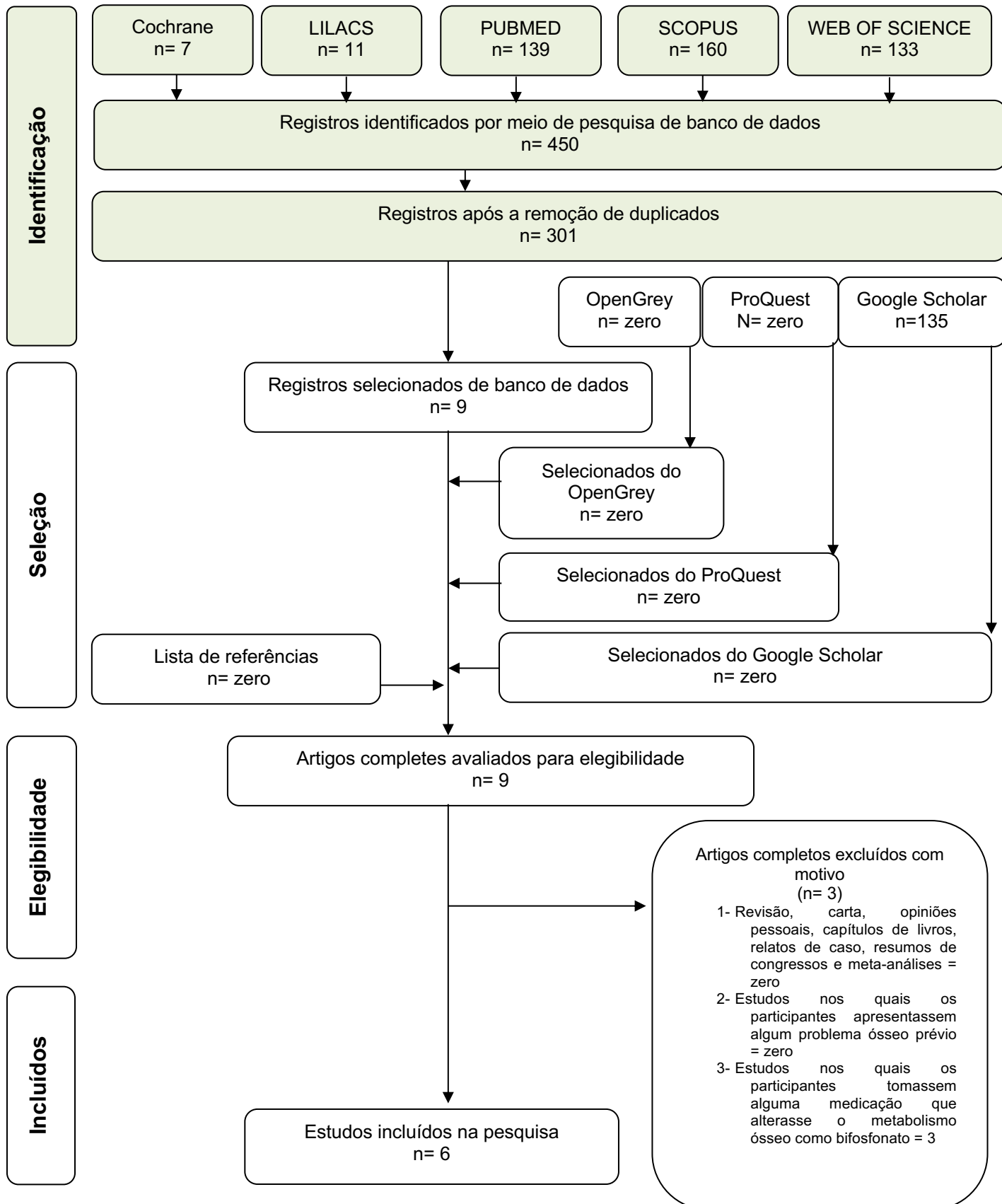
A busca envolveu artigos de 2015 (De Sarkar et al. 2015; Fischer et al. 2015) a 2020 (Kauffmann et al., 2020) e incluiu pesquisas realizadas em quatro países diferentes, entre eles: Alemanha (Fischer et al., 2015; Kauffmann et al., 2020), Espanha (Lozano-Carrascal et al., 2016, 2017), Índia (De Sarkar et al., 2015) e Korea do Sul (Cha et al., 2018). As amostras apresentaram pouca variação de tamanho, de dois (Fischer et al., 2015) a 20 participantes (De Sarkar et al., 2015). Em cinco estudos a amostra era composta por animais como cachorros (Fischer et al., 2015; Lozano-Carrascal et al., 2016, 2017; Cha et al., 2018) e miniporcões (Kauffmann et al., 2020) e, em um estudo, a pesquisa foi realizada em seres

humanos (De Sarkar et al., 2015). Os estudos em animais utilizaram pamidronato no grupo teste e, o em humanos, utilizou alendronato. Mais detalhes podem ser observados na tabela 5.1.

5.3 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS

Quatro (Fischer et al., 2015; Lozano-Carrascal et al., 2016, 2017; Kauffmann et al., 2020) dos cinco estudos selecionados em animais apresentaram alto risco de viés segundo a ferramenta de avaliação SYRCLE (Hooijmans et al., 2014). Apenas um (Cha et al., 2018) estudo apresentou baixo risco de viés. Todos os aspectos avaliados podem ser encontrados no Apêndice C.

O único estudo entre seres humanos (De Sarkar et al., 2015) foi avaliado utilizando os critérios metodológicos do MASTARI (the Joanna Briggs Institute, 2015) apresentando um alto risco de viés, conforme pode-se observar no Apêndice D.

Figura 5.1 - Diagrama de fluxo de pesquisa de literatura e critérios de seleção¹¹ Adaptado de Moher et al. (2009).

5.4 RESULTADOS DE ESTUDOS INDIVIDUAIS

De Sarkar et al. (2015) realizaram um estudo com 20 seres humanos, com idade entre 30 e 65 anos, que necessitavam de exodontias. Os dentes selecionados deveriam estar entre os pré-molares esquerdo e direito. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, sendo que o grupo 1 recebeu no alvéolo esquerdo somente uma esponja de colágeno e no alvéolo do lado direito irrigação com soro fisiológico; o grupo 2 recebeu no alvéolo do lado esquerdo uma esponja de colágeno embedida em alendronato 20mg/ml e no alvéolo do lado direito irrigação com soro fisiológico. Os participantes foram avaliados imediatamente após a cirurgia, um e quatro meses depois através de uma radiografia panorâmica digital padronizada, na qual foi verificada a altura vertical da mandíbula, desde a borda inferior até o ponto mais profundo dos dentes extraídos, com um paquímetro digital. Além disso, uma avaliação clínica após sete dias da cirurgia e remoção de sutura foram realizadas. Todos os pacientes foram medicados com Amoxicilina 500mg por cinco dias e anti-inflamatório não esteroideal, Ibuprofeno 400 mg, duas vezes ao dia por cinco dias. Ao final dos quatro meses o grupo contendo a esponja de colágeno mais alendronato apresentou apenas 55,62% de perda óssea, enquanto o grupo controle apresentou 77,2%, sendo um resultado estatisticamente significativo ($P < 0,001$).

Fischer et al. (2015) performaram a hemisseção de pré-molares inferiores com a remoção das raízes mesiais de dois cachorros, da raça American Fox Hound. De um lado da mandíbula, escolhido aleatoriamente, foram preenchidos com Osteobiol Gen-Os[®], um substituto particulado de osso suíno colagenado, hidratado com 90 mg de pamidronato. Do outro lado da mandíbula a cavidade foi preenchida com Osteobiol Gen-Os[®] e hidratado com soro fisiológico estéril. Após quatro meses de cicatrização os locais foram submetidos a avaliação histológica e histomorfométrica. O estudo observou uma cicatrização da cavidade e regeneração óssea retardadas no alvéolo com utilização de bifosfonato.

Lozano-Carrascal et al. (2016) operaram seis cachorros Beagle, realizando a exodontia dos pré-molares direito e esquerdo da mandíbula. Os alvéolos do lado direito, grupo controle, foram preenchidos com osso particulado suíno colagenado

hidratado com soro fisiológico, enquanto os do lado esquerdo, grupo teste, foram forrados com osso particulado suíno colagenado hidratado com pamidronato 90mg dissolvido em 1m de soro fisiológico. As regiões operadas foram divididas em quatro grupo, levando em consideração o tamanho do defeito ósseo e de qual lado da mandíbula se encontrava. Análise histomorfométrica e histológica foram realizadas em quatro ou em oito semanas após a exodontia. Após oito semanas, foi possível observar uma quantidade maior de osso neoformado no grupo teste.

Lozano-Carrascal et al. (2017) realizaram um estudo em seis cachorros da raça Fox Hound, no qual os pré-molares direito (grupo controle) e esquerdo (grupo teste) foram extraídos. No grupo controle o alvéolo foi preenchido com osso particulado suíno colagenado hidratado com soro fisiológico, já no grupo teste osso particulado suíno colagenado hidratado com pamidronato 90mg dissolvido em 1m de soro fisiológico. Após quatro ou oito semanas foi realizada análise óssea histomorfométrica, microscopia eletrônica de varredura e raio-x de energia dispersiva. Foi possível observar aumento da formação óssea no grupo teste após quatro e oito semanas de cicatrização.

Cha et al. (2018) operaram seis cachorros Beagles performando uma hemisseccção dos terceiros pré-molares com remoção da raiz distal e preenchimento das cavidades com matriz de colágeno embebida em soro fisiológico (grupo controle) ou em pamidronato 15mg/ml (grupo teste). Após 12 semanas foi realizada análise óssea com microtomografia computadorizada, histológica e histomorfométrica. Notoriamente observou-se, no grupo teste, uma significativa inibição da reabsorção óssea vestibular, resultando em uma manutenção das dimensões verticais e horizontais da crista alveolar.

Kauffmann et al. (2020) realizou exodontia dos pré-molares mandibulares de cinco miniporcos. Após a extração dois animais foram submetidos a preservação óssea alveolar com BEGO OSS® e três com BEGO OSS® mais pamidronato 3 mg/ml. Foram realizados modelos em gesso da mandíbula imediatamente, oito e 16 semanas, após a cirurgia, os quais foram digitalizados e comparados. Além de análise histológica após 16 semanas. Concluiu-se que um substituto ósseo tratado com bifosfonato reduziu significativamente a perda dimensional alveolar após exodontia em comparação com o grupo controle.

Tabela 5.1 - Resumo das características descritivas dos artigos incluídos

Ano	Autor	País	Tamanho da amostra (N)	Característica da amostra	Grupo teste	Aplicação intra-alveolar do bifosfonato	Grupo controle	Metodologia de avaliação	Conclusão
2015	De Sarkar et al.	Índia	20	Seres humanos adultos (30-65 anos)	Alendronato comprimido (20mg) dissolvido em 1ml soro fisiológico	Embebido em esponja de colágeno	1-Esponja de colágeno 2-Soro fisiológico	clínico (30 e 60 dias) radiografia panorâmica (zero, 30 e 60 dias)	Menor perda de altura óssea no grupo teste.
2015	Fischer et al.	Alemanha	2	Cachorro (American Fox-hound)	Pamidronato pó liófilo (90mg) dissolvido em 1 ml de soro fisiológico	Hidratando o substituto de osso suíno colagenado	Soro fisiológico	clínico (diariamente por 15 dias) histológico e histomorfométrico (após 4 meses)	Leve atraso na cicatrização do grupo teste, assim como uma redução na reabsorção óssea pós-exodontia.
2016	Lozano-Carrascal et al.	Espanha	6	Cachorro (Beagles)	Pamidronato pó liófilo (90mg) dissolvido em 10 ml de soro fisiológico	Hidratando o substituto de osso suíno colagenado	Soro fisiológico	clínica (diariamente por 15 dias) histológico e histomorfométrico (4 e 8 semanas)	Pamidronato promove a neoformação óssea com reabsorção e substituição mais rápida das partículas do biomaterial.
2017	Lozano-Carrascal et al.	Espanha	6	Cachorro (Fox-hound)	Pamidronato pó liófilo (90mg) dissolvido em 1 ml de soro fisiológico	Hidratando o substituto de osso suíno colagenado	Soro fisiológico	clínica (diariamente por 15 dias) radiográfico, histológico e histomorfométrico (4 e 8 semanas)	Aumento na formação óssea no grupo teste.

continua

Tabela 5.1 - Resumo das características descritivas dos artigos incluídos

Ano	Autor	País	Tamanho da amostra (N)	Característica da amostra	Grupo teste	Aplicação intra-alveolar do bifosfonato	Grupo controle	Metodologia de avaliação	Conclusão
2018	Cha et al.	Korea do Sul	6	Cachorro (Beagles)	pamidronato solução (15mg/ml)	Embebido em matriz de colágeno	Soro fisiológico	clínico (1 e 2 semanas) radiográfico (μ CT), histológico e histomorfométrico (12 semanas)	Maior preservação da tábua óssea vestibular no grupo teste
2020	Kauffmann et al.	Alemanha	5	Miniporcós	pamidronato solução (3mg/ml)	Embebido em BEGO OSS®	BEGO OSS®	clínico escaneamento intraoral (zero e 16 semanas após) histológico (16 semanas)	Redução da perda óssea na face vestibular e lingual no grupo teste

conclusão

BP – Bifosfonato; μ CT- microtomografia computadorizada; BEGO OSS® – material sintético composto por 60% hidroxiapatita e 40% Trifosfato de cálcio

Fonte: O autor.

6 DISCUSSÃO

Com o intuito de responder qual o efeito do uso local de bifosfonato na preservação da crista óssea alveolar após exodontia, cinco das mais importantes bases de dados (Pubmed, LILACS, Web of Science, Scopus, Cochrane) foram pesquisadas. No entanto, apenas seis estudos (De Sarkar et al., 2015; Fischer et al. 2015; Lozano-Carrascal et al., 2016, 2017; Cha et al., 2018; Kauffmann et al., 2020), foram encontrados, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e, dentre esses, apenas um foi realizado em seres humano (De Sarkar et al., 2015).

Os BPs foram aprovados em 1995 para uso sistêmico no manejo de osteoporose ou na prevenção de metástases ósseas de tumores malignos, com vias de administração oral e endovenosa (FDA, 2010). O uso local de BPs é considerado “off label”, ou seja, quando o medicamento é utilizado de uma maneira diferente da descrita na bula, seja por forma de administração, posologia, faixa etária, ou indicação terapêutica (Aronson; Ferner, 2017). Talvez por serem medicações relativamente recentes ainda existam poucos estudos sobre sua utilização em outras condições que não as descritas inicialmente. O uso local (intra-alveolar) tem o objetivo de melhorar a densidade mineral óssea evitando seu efeito adverso mais severo, a OMAB (Khan et al., 2015).

Novas medicações são aprovadas pelos órgãos reguladores de saúde, em geral, após passarem por testes pré-clínicos e ensaios clínicos. Testes pré-clínicos compreendem estudos in vitro e em animais (Hughes et al., 2011). Tem como finalidade avaliar a segurança farmacológica, descobrir ou confirmar os efeitos biológicos e/ou farmacológicos e identificar os efeitos tóxicos (Nordgren, 2002; Zaborenko et al., 2019). Os ensaios clínicos, são feitos em seres humanos, e compreendem quatro fases, que se distinguem entre si pela quantidade de participantes e pela presença ou não de morbidades. Essas fases têm o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do produto investigado, obter o perfil farmacocinético/farmacodinâmico, comparar com o tratamento padrão existente, confirmar o aparecimento de eventos adversos e monitorar os riscos e benefícios dos medicamentos a longo prazo (Nishioka; Sá, 2006). Para que uma nova via de administração de medicação seja aprovada, é necessário que novos ensaios clínicos

sejam realizados (ANVISA, 2015). Talvez por isso, seja relativamente comum verificar o uso “off label” de diversas medicações por médicos e dentistas. Exemplifica-se essa situação com o uso, por otorrinolaringologistas e dentistas, do colírio de atropina para controle da sialorréia (Dias et al., 2016).

O potencial terapêutico dos bifosfonato já está amplamente difundido e aceito pela literatura, mas uma nova via de administração poderia trazer algumas ressalvas. A utilização intra-alveolar da medicação equivaleria à via intraóssea e por ser uma região cruenta seria necessário que fossem utilizadas somente formulações estéreis da medicação (Paxton, 2012). Outra preocupação seria quanto a absorção e a consequente biodisponibilidade da medicação.

Com esse panorama é possível entender a pequena quantidade de estudos encontrados na literatura. Causa estranheza o fato de cinco estudos serem em animais, já que não haveria necessidade de novos estudos pré-clínicos, além de terem sido realizados após o único estudo em humanos. Nesses estudos os autores utilizaram-se de amostras com números extremamente reduzidos, variando de dois a seis animais, o que poderia ser apenas considerado como série de casos, portanto com baixa evidência científica (Fischer et al., 2015; Lozano-Carrascal et al., 2016, 2017; Cha et al., 2018; Kauffmann et al., 2020).

Além disso, a forma como as avaliações das dimensões alveolares foi realizada é outro fator importante. Todos os estudos em animais executaram análises histológicas, e objetivaram como resultado um aumento da neoformação óssea, o que de fato já era esperado, devido às pesquisas anteriores realizadas com os BPs (Takahashi et al., 2006; Cruz Júnior et al., 2011). Mas esses resultados histológicos não apontam necessariamente para preservação das dimensões da crista alveolar. Isso, certamente seria melhor avaliado com exames de imagens que não foram realizados em todos os estudos. E mesmo quando realizados, como no caso do estudo de Cha et al., 2018, que realizou microtomografia, são questionáveis pois o exame de imagem foi realizado somente após duas semanas de imersão do material ósseo em ácido fórmico. Assim, esses não conseguiram concluir o que de fato se propuseram a pesquisar, seja pela forma de avaliação ou pelo ínfimo tamanho das amostras.

Estudos em animais geralmente precedem os estudos em humanos, mas neste caso todos foram posteriores. Apenas o estudo de De Sarkar et al. (2015) foi realizado em seres humanos, com o objetivo de avaliar a preservação da crista alveolar através do uso intra-alveolar de BPs. Os autores utilizaram radiografias panorâmicas, um paquímetro digital e obtiveram um resultado estatisticamente significativo, avaliando altura de rebordo com esse método.

Contudo, a radiografia panorâmica é uma forma rápida de se obter um panorama geral da condição bucal do paciente, essa técnica pode não apresentar os detalhes ou definições desejadas, seja por distorção, diminuição ou ampliação da imagem. Sabidamente as radiografias panorâmicas apresentam redução na detecção de alterações ósseas marginais (Greenstein, 1990; Takeshita et al., 2014). Nesse caso, os detalhes de uma radiografia periapical, seriam necessários para um resultado mais fidedigno. A técnica é de baixo custo, fácil acesso e manuseio para os pesquisadores (Eshraghi et al., 2012).

Na tentativa de minimizar o viés entre os estudos e obter a máxima homogeneidade, utilizaram-se critérios apropriados de elegibilidade e exclusão. No entanto, os resultados apresentaram variação consideráveis devido às diferentes características dos estudos incluídos (ou seja, diferença entre estudos em animais e humanos, diferença entre os animais utilizados, tamanho das amostras). Devido a todas as limitações dos estudos, o que podemos observar, até o momento, é que o uso local de bifosfonato apresenta-se com potencial no auxílio e na redução da reabsorção da crista alveolar após exodontia, o que possivelmente possibilitará uma reabilitação mais estética para os pacientes.

Estudos melhor desenhados, em seres humanos, precisam ser conduzidos, com amostras e métodos de avaliação adequados para confirmar que os resultados encontrados tenham a credibilidade esperada. Mesmo assim, vale salientar que ao se avaliarem as datas de publicações dos artigos, verifica-se que os estudos se iniciam a partir de 2015 (De Sarkar et al., 2015). O que, sem dúvida, demonstra ser um tema atual que está estimulando a curiosidade dos pesquisadores.

7 CONCLUSÃO

Apesar da ótima temática dos estudos, devido suas limitações, com ínfimo número amostral, não foram observados resultados consistentes. Isso faz com que até o presente momento não seja possível realizar conclusões sobre qual seria o efeito do uso local de bifosfonato na preservação da crista óssea alveolar após exodontia.

REFERÊNCIAS²

Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf.* 1996 Mar;14(3):158-70. doi: 10.2165/00002018-199614030-00003.

Agarwal G, Thomas R, Mehta D. Postextraction maintenance of the alveolar ridge: rationale and review. *Compend Contin Educ Dent.* 2012 May;33(5):320-4, 326; quiz 327, 336.

Akram Z, Abduljabbar T, Kellesarian SV, Abu Hassan MI, Javed F, Vohra F. Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in the management of periodontal disease: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Mar;83(3):444-54. doi: 10.1111/bcp.13147.

Alissa R, Esposito M, Horner K, Oliver R. The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol.* 2010 Summer;3(2):121-34.

Altundal H, Güvener O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Apr;33(3):286-93. doi: 10.1006/ijom.2002.0472.

Antonello G de M, Torres do Couto R, Giongo CC, Corrêa MB, Chagas Júnior OL, Lemes CH. Evaluation of the effects of the use of platelet-rich plasma (PRP) on alveolar bone repair following extraction of impacted third molars: prospective study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013 Jun;41(4):e70-5. doi: 10.1016/j.jcms.2012.11.003.

ANVISA - Resolução RDC N. 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. *Diário Oficial da União, Brasília* (2015 mar. 3) [citado 23 maio 2020]. Disponível em: https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/DOU_03_03_2015.pdf.

Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005 Feb;32(2):212-8. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x.

² De acordo com Estilo Vancouver.

Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontol 2000*. 2015 Jun;68(1):122-34. doi: 10.1111/prd.12082.

Araújo MG, Sukekava F, Wennström JL, Lindhe J. Tissue modeling following implant placement in fresh extraction sockets. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Dec;17(6):615-24. doi: 10.1111/j.1600-0501.2006.01317.x.

Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Dec;83(12):2615-2625. doi: 10.1111/bcp.13394.

Aspenberg P, Astrand J. Bone allografts pretreated with a bisphosphonate are not resorbed. *Acta Orthop Scand*. 2002 Jan;73(1):20-3. doi: 10.1080/000164702317281350.

Bajaj P, Pradeep AR, Agarwal E, Rao NS, Naik SB, Priyanka N, et al. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res*. 2013 Oct;48(5):573-81. doi: 10.1111/jre.12040.

Bergman B, Carlsson GE. Clinical long-term study of complete denture wearers. *J Prosthet Dent*. 1985 Jan;53(1):56-61. doi: 10.1016/0022-3913(85)90066-6.

Botticelli D, Berglundh T, Lindhe J. Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *J Clin Periodontol*. 2004 Oct;31(10):820-8. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00565.x.

Boyne PJ. Osseous repair of the postextraction alveolus in man. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1966 Jun;21(6):805-13. doi: 10.1016/0030-4220(66)90104-6.

Buza JA 3rd, Einhorn T. Bone healing in 2016. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016 May-Aug;13(2):101-5. doi: 10.11138/ccmbm/2016.13.2.101.

Canellas JVDS, da Costa RC, Breves RC, de Oliveira GP, Figueredo CMDS, Fischer RG, et al. Tomographic and histomorphometric evaluation of socket healing after tooth extraction using leukocyte- and platelet-rich fibrin: a randomized, single-blind, controlled clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020 Jan;48(1):24-32. doi: 10.1016/j.jcms.2019.11.006.

Cha JK, Sun YK, Kim MJ, Sanz M, Jung UW. Anti-resorptive effect of pamidronate on extraction socket wall in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2018 Jul;29(7):688-96. doi: 10.1111/clr.13260.

Chappuis V, Araújo MG, Buser D. Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites. *Periodontol 2000.* 2017 Feb;73(1):73-83. doi: 10.1111/prd.12167.

Clark D, Rajendran Y, Paydar S, Ho S, Cox D, Ryder M, et al. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2018 Apr;89(4):379-87. doi: 10.1002/JPER.17-0466.

Collaborate C, From C. EndNote X7. Thomson Reuters; 2013 [citado 2 abr. 2020]. Disponível em: <https://endnote.com>.

Cruz Júnior AF, Buchpiguel C, Guarniero R, Barbieri A. Pamidronate and zoledronate effects in the increment of bone mineral density and histomorphometry in rats. *Acta Cir Bras.* 2011 Apr;26(2):114-20. doi: 10.1590/s0102-86502011000200007.

D'Oronzo S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: up-date on bone metastasis management. *J Bone Oncol.* 2018 Nov 6;15:004-4. doi: 10.1016/j.jbo.2018.10.004.

Darby I, Chen ST, Buser D. Ridge preservation techniques for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24 Suppl:260-71.

De Sarkar A, Singhvi N, Shetty JN, Ramakrishna T, Shetye O, Islam M, et al. The local effect of alendronate with intra-alveolar collagen sponges on post extraction alveolar ridge resorption: a clinical trial. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015 Jun;14(2):344-56. doi: 10.1007/s12663-014-0633-9.

Dias BLS, Fernandes AR, Maia Filho HS. Sialorreia em crianças com paralisia cerebral. *J Pediatr.* 2016 Dez;92(6):549-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.03.006>.

Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors.* 2009 Feb;27(1):63-9. doi: 10.1080/08977190802636713.

Duarte NT, Rech BO, Martins IG, Franco JB, Ortega KL. Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Feb;49(2):183-91. doi: 10.1016/j.ijom.2019.08.004.

Dutta SR, Singh P, Passi D, Patter P. Mandibular third molar extraction wound healing with and without platelet rich plasma: a comparative prospective study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015 Sep;14(3):808-15. doi: 10.1007/s12663-014-0738-1.

Eshraghi T, McAllister N, McAllister B. Clinical applications of digital 2-D and 3-D radiography for the periodontist. *J Evid Based Dent Pract.* 2012 Sep;12(3 Suppl):36-45. doi: 10.1016/S1532-3382(12)70010-6.

Faour O, Dimitriou R, Cousins CA, Giannoudis PV. The use of bone graft substitutes in large cancellous voids: any specific needs? *Injury.* 2011 Sep;42 Suppl 2:S87-90. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.020.

FDA - Possible Fracture Risk With Osteoporosis Drugs. 2010 [citado 23 ago. 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/possible-fracture-risk-osteoporosis-drugs>.

Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, Wagner Q, Musset AM, Benkirane-Jessel N, et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J Tissue Eng.* 2018 Jun 4;9:2041731418776819. doi: 10.1177/2041731418776819.

Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Bolz W, Huerzeler MB. Hard tissue alterations after socket preservation: an experimental study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res.* 2008a Nov;19(11):1111-8. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01575.x.

Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Stappert CF, Stein JM, Hürzeler MB. Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different socket preservation techniques. *J Clin Periodontol.* 2008b Oct;35(10):906-13. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01305.x.

Fischer KR, Stavropoulos A, Calvo-Guirado JL, Schneider D, Fickl S. Influence of local administration of pamidronate on extraction socket healing--a histomorphometric proof-of-principle pre-clinical in vivo evaluation. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Oct;26(10):1135-42. doi: 10.1111/clr.12483.

Fukushima O, Bekker PJ, Gay CV. Ultrastructural localization of tartrate-resistant acid phosphatase (purple acid phosphatase) activity in chicken cartilage and bone. *Am J Anat*. 1991 Jul;191(3):228-36. doi: 10.1002/aja.1001910303.

Garetto LP, Chen J, Parr JA, Roberts WE. Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans. *Implant Dent*. 1995 Winter;4(4):235-43. doi: 10.1097/00008505-199500440-00002.

Greenstein G. Subgingival irrigation--an adjunct to periodontal therapy. Current status and future directions. *J Dent Hyg*. 1990 Oct;64(8):389-97.

Guglielmotti MB, Cabrini RL. Alveolar wound healing and ridge remodeling after tooth extraction in the rat: a histologic, radiographic, and histometric study. *J Oral Maxillofac Surg*. 1985 May;43(5):359-64. doi: 10.1016/0278-2391(85)90257-5.

Hämmerle CH, Araújo MG, Simion M, Osteology Consensus Group 2011. Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clin Oral Implants Res*. 2012 Feb;23 Suppl 5:80-2. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02370.x. Erratum in: *Clin Oral Implants Res*. 2012 May;23(5):641.

Hong JY, Lee JS, Pang EK, Jung UW, Choi SH, Kim CK. Impact of different synthetic bone fillers on healing of extraction sockets: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2014 Feb;25(2):e30-7. doi: 10.1111/clr.12041.

Hooijmans CR, Rovers MM, De Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Mar 26;14:43. doi: 10.1186/1471-2288-14-43.

Horváth A, Mardas N, Mezzomo LA, Needleman IG, Donos N. Alveolar ridge preservation. A systematic review. *Clin Oral Investig*. 2013 Mar;17(2):341-63. doi: 10.1007/s00784-012-0758-5.

Hu JH, Ding M, Søballe K, Bechtold JE, Danielsen CC, Day JS, et al. Effects of short-term alendronate treatment on the three-dimensional microstructural, physical, and mechanical properties of dog trabecular bone. *Bone*. 2002 Nov;31(5):591-7. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00870-0.

Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2011 Mar;162(6):1239-49. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x.

Im GI, Qureshi SA, Kenney J, Rubash HE, Shanbhag AS. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials*. 2004 Aug;25(18):4105-15. doi: 10.1016/j.biomaterials.2003.11.024.

Jahangiri L, Devlin H, Ting K, Nishimura I. Current perspectives in residual ridge remodeling and its clinical implications: a review. *J Prosthet Dent*. 1998 Aug;80(2):224-37. doi: 10.1016/s0022-3913(98)70116-7.

Jakobsen T, Baas J, Kold S, Bechtold JE, Elmengaard B, Søballe K. Local bisphosphonate treatment increases fixation of hydroxyapatite-coated implants inserted with bone compaction. *J Orthop Res*. 2009 Feb;27(2):189-94. doi: 10.1002/jor.20745.

the Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2015: methodology for JBI scoping reviews. Australia: Joanna Briggs Institute; 2015 [citado 23 jul. 2020]. Disponível em: <https://nursing.isuhsc.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/Scoping-.pdf>.

Jung RE, Windisch SI, Eggenschwiler AM, Thoma DS, Weber FE, Hämmerle CH. A randomized-controlled clinical trial evaluating clinical and radiological outcomes after 3 and 5 years of dental implants placed in bone regenerated by means of GBR techniques with or without the addition of BMP-2. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Jul;20(7):660-6. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01648.x.

Junqueira L, Carneiro T. *Tecido ósseo. Histologia básica*. 9th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.

Kauffmann F, Höhne C, Assaf AT, Vollkommer T, Semmusch J, Reitmeier A, et al. The influence of local pamidronate application on alveolar dimensional preservation after tooth extraction-an animal experimental study. *Int J Mol Sci*. 2020 May 20;21(10):3616. doi: 10.3390/ijms21103616.

Kesteris U, Aspenberg P. Rinsing morcellised bone grafts with bisphosphonate solution prevents their resorption. A prospective randomised double-blinded study. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Aug;88(8):993-6. doi: 10.1302/0301-620X.88B8.17457. Erratum in: *J Bone Joint Surg Br*. 2007 Mar;89(3):421.

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405.

Kutkut A, Andreana S, Kim HL, Monaco E Jr. Extraction socket preservation graft before implant placement with calcium sulfate hemihydrate and platelet-rich plasma: a clinical and histomorphometric study in humans. *J Periodontol.* 2012 Apr;83(4):401-9. doi: 10.1902/jop.2011.110237.

Lacoste E, Martineau I, Gagnon G. Platelet concentrates: effects of calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release. *J Periodontol.* 2003 Oct;74(10):1498-507. doi: 10.1902/jop.2003.74.10.1498.

Lavernia CJ, Malinin TI, Temple HT, Moreyra CE. Bone and tissue allograft use by orthopaedic surgeons. *J Arthroplasty.* 2004 Jun;19(4):430-5. doi: 10.1016/j.arth.2003.11.006.

Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, Weinlaender M, Kenney EB, Dimitrijevic B, et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol.* 1998 Sep;69(9):1044-9. doi: 10.1902/jop.1998.69.9.1044.

Lekovic V, Kenney EB, Weinlaender M, Han T, Klokkevold P, Nedic M, et al. A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *J Periodontol.* 1997 Jun;68(6):563-70. doi: 10.1902/jop.1997.68.6.563.

Lim HC, Shin HS, Cho IW, Koo KT, Park JC. Ridge preservation in molar extraction sites with an open-healing approach: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2019 Nov;46(11):1144-54. doi: 10.1111/jcpe.13184.

Lozano-Carrascal N, Delgado-Ruiz RA, Gargallo-Albiol J, Maté-Sánchez JE, Hernandez Alfaro F, Calvo-Guirado JL. Xenografts supplemented with pamidronate placed in postextraction sockets to avoid crestal bone resorption. Experimental study in fox hound dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Feb;27(2):149-55. doi: 10.1111/clr.12550.

Lozano-Carrascal N, Satorres-Nieto M, Delgado-Ruiz R, Maté-Sánchez de Val JE, Gehrke SA, Gargallo-Albiol J, et al. Scanning electron microscopy study of new bone formation following small and large defects preserved with xenografts supplemented with pamidronate-A pilot study in Fox-Hound dogs at 4 and 8 weeks. *Ann Anat.* 2017 Jan;209:61-8. doi: 10.1016/j.aanat.2016.09.009.

Lu H, Liu Y, Guo J, Wu H, Wang J, Wu G. Biomaterials with antibacterial and osteoinductive properties to repair infected bone defects. *Int J Mol Sci.* 2016 Mar 3;17(3):334. doi: 10.3390/ijms17030334.

Marks SC Jr, Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec.* 1996 Jun;245(2):374-93. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199606)245:2<374::AID-AR18>3.0.CO;2-M.

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1.

Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Jun;85(6):638-46. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4.

Mezzomo LA, Shinkai RS, Mardas N, Donos N. Alveolar ridge preservation after dental extraction and before implant placement: a literature review. *Rev Odonto Ciên.* 2011;26(1):77-83. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-65232011000100017>.

Misawa M, Lindhe J, Araújo MG. The alveolar process following single-tooth extraction: a study of maxillary incisor and premolar sites in man. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Jul;27(7):884-9. doi: 10.1111/clr.12710.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul;6(7):e1000097. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.

Morjaria KR, Wilson R, Palmer RM. Bone healing after tooth extraction with or without an intervention: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014 Feb;16(1):1-20. doi: 10.1111/j.1708-8208.2012.00450.x.

Nam JW, Khureltogtokh S, Choi HM, Lee AR, Park YB, Kim HJ. Randomised controlled clinical trial of augmentation of the alveolar ridge using recombinant human bone morphogenetic protein 2 with hydroxyapatite and bovine-derived xenografts: comparison of changes in volume. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Oct;55(8):822-9. doi: 10.1016/j.bjoms.2017.07.017.

Nishioka SA, Sá PFG. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Rev Assoc Med Bras.* 2006 fev;52(1):60-2. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302006000100025>.

Nordgren A. Animal experimentation: pro and con arguments using the theory of evolution. *Med Health Care Philos.* 2002;5(1):23-31. doi: 10.1023/a:1014267607898.
Nuti R. Updates on mechanism of action and clinical efficacy of risedronate in osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014 Sep;11(3):208-14.

Oryan A, Alidadi S, Moshiri A. Platelet-rich plasma for bone healing and regeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(2):213-32. doi: 10.1517/14712598.2016.1118458.

Osburn RC. Preservation of the alveolar ridge: a simplified technique for retaining teeth beneath removable appliances. *J Indiana State Dent Assoc.* 1974 Jan-Feb;53(1):8-11.

Pagni G, Pellegrini G, Giannobile WV, Rasperini G. Postextraction alveolar ridge preservation: biological basis and treatments. *Int J Dent.* 2012;2012:151030. doi: 10.1155/2012/151030.

Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens).* 2009 Apr-Jun;8(2):96-110. doi: 10.14310/horm.2002.1226.

Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem.* 1994 Jul;55(3):273-86. doi: 10.1002/jcb.240550303.

Paxton JH. Intraosseous vascular access: a review. *Trauma.* 2012;14(3):195-232. doi: <https://doi.org/10.1177/1460408611430175>.

Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR TM. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea.* 4a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.

Pradeep AR, Kumari M, Rao NS, Naik SB. 1% alendronate gel as local drug delivery in the treatment of Class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2013 Mar;84(3):307-15. doi: 10.1902/jop.2012.110729.

Pradeep AR, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012 Dec;83(12):1499-507. doi: 10.1902/jop.2012.110705.

Rech B de O, Tenorio J da R, Ortega KL. Local use of bisphosphonates in alveolar repair after extraction: a systematic review. PROSPERO. 2020. p. CRD42020169771.

Reddy MS, Weatherford TW 3rd, Smith CA, West BD, Jeffcoat MK, Jacks TM. Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol*. 1995 Mar;66(3):211-7. doi: 10.1902/jop.1995.66.3.211.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Oct;72(10):1938-56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jul;73(7):1440. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Sep;73(9):1879.

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*. 2008 Jun;19(6):733-59. doi: 10.1007/s00198-007-0540-8. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003 Jan-Feb;18(1):93-103.

Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003 Aug;23(4):313-23. 2004;91(1):92.

Shamsoddin E, Houshmand B, Golabgiran M. Biomaterial selection for bone augmentation in implant dentistry: A systematic review. *J Adv Pharm Technol Res*. 2019 Apr-Jun;10(2):46-50. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_327_18.

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 Jan;83(1):11-8. doi: 10.1902/jop.2011.110091.

Takahashi M, Yukata K, Matsui Y, Abbaspour A, Takata S, Yasui N. Bisphosphonate modulates morphological and mechanical properties in distraction osteogenesis through inhibition of bone resorption. *Bone*. 2006 Sep;39(3):573-81. doi: 10.1016/j.bone.2006.03.010.

Takeshita WM, Vessoni Iwaki LC, Da Silva MC, Tonin RH. Evaluation of diagnostic accuracy of conventional and digital periapical radiography, panoramic radiography, and cone-beam computed tomography in the assessment of alveolar bone loss. *Contemp Clin Dent*. 2014 Jul;5(3):318-23. doi: 10.4103/0976-237X.137930.

Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2012 Feb;23 Suppl 5:1-21. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x.

Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2016 Nov;43(11):990-9. doi: 10.1111/jcpe.12612.

Ten Heggeler JM, Slot DE, Van der Weijden GA. Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2011 Aug;22(8):779-88. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.02064.x.

Tsuji K, Bandyopadhyay A, Harfe BD, Cox K, Kakar S, Gerstenfeld L, et al. BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing. *Nat Genet*. 2006 Dec;38(12):1424-9. doi: 10.1038/ng1916.

von Knoch F, Jaquiere C, Kowalsky M, Schaeren S, Alabre C, Martin I, et al. Effects of bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biomaterials*. 2005 Dec;26(34):6941-9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.04.059.

von Recum AF, LaBerge M. Educational goals for biomaterials science and engineering: prospective view. *J Appl Biomater*. 1995 Summer;6(2):137-44. doi: 10.1002/jab.770060209.

Wang HL, Kiyonobu K, Neiva RF. Socket augmentation: rationale and technique. *Implant Dent*. 2004 Dec;13(4):286-96. doi: 10.1097/01.id.0000148559.57890.86.

Weinreb M, Quartuccio H, Seedor JG, Aufdemorte TB, Brunsvold M, Chaves E, et al. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontal Res*. 1994 Jan;29(1):35-40. doi: 10.1111/j.1600-0765.1994.tb01088.x.

Yaffe A, Iztovich M, Earon Y, Alt I, Lilov R, Binderman I. Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats. *J Periodontol.* 1997 Sep;68(9):884-9. doi: 10.1902/jop.1997.68.9.884.

Zaborenko N, Shi Z, Corredor CC, Smith-Goettler BM, Zhang L, Hermans A, et al. First-principles and empirical approaches to predicting in vitro dissolution for pharmaceutical formulation and process development and for product release testing. *AAPS J.* 2019 Feb;21(3):32. doi:10.1208/s12248-019-0297-y.

APÊNDICE A – Busca

Base de dados	Busca (01 de abril, 2020)
LILACS	tw:((tw:(bisphosphonate* OR diphosphonate* OR alendronat* OR denosumab* OR "risedronic acid" OR risedronat* OR "Zoledronic acid" OR zoledronat* OR "ibandronic acid" OR bifosfonato* OR difosfonato* OR "acido risedronico" OR "acido zoledronico" OR "ácido ibandronico"))) AND (tw:("Alveolar Ridge" OR alveol* OR intraalveol* OR "Intra-alveolar" OR "Intra-alveolares" OR "Intra-alveolo")) AND (tw:(exodont* OR extract* OR extrac*)) AND (db:("LILACS"))
PubMed	Bisphosphonate* OR "diphosphonates"[MeSH Terms] OR diphosphonate* OR "Alendronate"[MeSH Terms] OR "Alendronate" OR "denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab" OR "risedronic acid"[MeSH Terms] OR "risedronic acid" OR "risedronate" OR "Zoledronic acid"[MeSH Terms] OR "Zoledronic acid" OR "zoledronate" OR "ibandronic acid"[MeSH Terms] OR "ibandronic acid") AND ("Alveolar Ridge" OR alveol* OR Intraalveol* OR Intra-alveol*) AND (Exodont* OR "Tooth Extraction"[Mesh] OR Extract*)
Web of Science	(Bisphosphonate* OR diphosphonate* OR "Alendronate" OR "denosumab" OR "risedronic acid" OR "risedronate" OR "Zoledronic acid" OR "zoledronate" OR "ibandronic acid") AND ("Alveolar Ridge" OR alveol* OR Intraalveol* OR Intra-alveol*) AND (Exodont* OR Extract*)
Scopus	TITLE-ABS-KEY(Bisphosphonate* OR diphosphonate* OR "Alendronate" OR "denosumab" OR "risedronic acid" OR "risedronate" OR "Zoledronic acid" OR "zoledronate" OR "ibandronic acid") AND TITLE-ABS-KEY("Alveolar Ridge" OR alveol* OR Intraalveol* OR Intra-alveol*) AND TITLE-ABS-KEY(Exodont* OR Extract*)
Cochrane	(Bisphosphonate* OR diphosphonate* OR "Alendronate" OR "denosumab" OR "risedronic acid" OR "risedronate" OR "Zoledronic acid" OR "zoledronate" OR "ibandronic acid") AND ("Alveolar Ridge" OR alveol* OR Intraalveol* OR Intra-alveol*) AND (Exodont* OR Extract*)
Google Scholar	(Bisphosphonate* OR diphosphonate* OR "Alendronate" OR "denosumab" OR "risedronic acid" OR "risedronate" OR "Zoledronic acid" OR "zoledronate" OR "ibandronic acid") AND ("Alveolar Ridge" OR alveol* OR Intraalveol* OR Intra-alveol*) AND (Exodont* OR Extract*)
OpenGrey	(Bisphosphonate* OR diphosphonate* OR "Alendronate" OR "denosumab" OR "risedronic acid" OR "risedronate" OR "Zoledronic acid" OR "zoledronate" OR "ibandronic acid") AND ("Alveolar Ridge" OR alveol* OR Intraalveol* OR Intra-alveol*) AND (Exodont* OR Extract*)
ProQuest	NOFT(Bisphosphonate* OR diphosphonate* OR "Alendronate" OR "denosumab" OR "risedronic acid" OR "risedronate" OR "Zoledronic acid" OR "zoledronate" OR "ibandronic acid") AND NOFT("Alveolar Ridge" OR alveol* OR Intraalveol* OR Intra-alveol*) AND NOFT(Exodont* OR Extract*)

APÊNDICE B – Artigos excluídos e motivos de exclusão

Autor, Ano	Motivo da exclusão
Altundal et al. 2004	3
Cheong et al, 2014	3
Scoletta et al. 2011	3

- 1- Revisão, cartas, opiniões pessoais, capítulos de livro, relatos de caso, resumos de congressos, meta-análises
- 2- Estudos nos quais os participantes apresentassem algum problema ósseo prévio.
- 3- Estudos nos quais os participantes tomassem alguma medicação que alterasse o metabolismo ósseo como bifosfonato.

APÊNDICE C – Avaliação do risco de viés para estudos em animais incluídos com base na ferramenta de avaliação SYRCLE. O risco de viés foi categorizado como alto quando o estudo atinge até 49% de pontuação “sim”, moderado quando o estudo atinge 50% a 69% de pontuação “sim” e baixo quando o estudo atinge mais de 70% de pontuação “sim”

Pergunta de sinalização	Fischer et al. (2015)	Lozano-Carrascal et al. (2016)	Lozano-Carrascal et al. (2017)	Cha et al. (2018)	Kauffmann et al. (2020)
1. A sequência de alocação foi gerada e aplicada adequadamente?	S	S	S	S	S
2. Os grupos eram semelhantes no início do estudo?	S	S	S	S	S
3. A alocação dos diferentes grupos foi ocultada adequadamente durante o experimento?	N	N	N	N	N
4. Os animais foram alojados aleatoriamente durante o experimento	N	S	S	S	S
5. Os cuidadores e/ou investigadores ficaram cegos quanto ao conhecimento de qual intervenção cada animal recebeu durante o experimento?	N	N	N	S	N
6. Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados?	N	N	N	S	N
7. O avaliador do resultado era cego?	NA	NA	NA	S	NA
8. Os dados incompletos de resultados foram tratados de forma adequada?	N	S	S	S	S
9. Os relatórios do estudo são isentos de relatórios de resultados seletivos?	N	N	N	N	N
10. O estudo estava aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em alto risco de viés?	N	N	N	N	N
Resultado	20%	40%	40%	70%	30%

Legenda - S= sim, N= não, NA= não aplicável, P= pouco claro.

APÊNDICE D – Risco de viés avaliado pelas ferramentas de avaliação crítica do instrumento de avaliação crítica MASTARI. O risco de viés foi categorizado como alto quando o estudo atinge até 49% de pontuação “sim”, moderado quando o estudo atinge 50% a 69% de pontuação “sim” e baixo quando o estudo atinge mais de 70% de pontuação “sim”

Questões	De Sarkar et al. (2015)
1. O estudo é baseado em uma amostra aleatória ou pseudoaleatória?	N
2. Os critérios de inclusão na amostra estão claramente definidos?	S
3. Os fatores de confusão foram identificados e as estratégias para lidar com eles foram declaradas?	N
4. Os resultados são avaliados por meio de critérios objetivos?	N
5. Se comparações foram feitas, há descrição suficiente dos grupos?	S
6. O acompanhamento é realizado por um período de tempo suficiente?	S
7. Os resultados das pessoas que se retiraram são descritos e incluídos na análise?	N
8. Os resultados são medidos de forma confiável?	N
9. É usada uma análise estatística apropriada?	P
10. % sim/risco	33%

Legenda - S = Sim, N = Não, P = Pouco claro, NA = Não aplicável.