

RESSALVA

Atendendo solicitação da
autora, o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 01/04/2024.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Fernanda Castanheira Gonçalves

**Influência do alendronato e ranelato de estrôncio na reparação de alvéolos pós
extração e na progressão/tratamento da periodontite: estudo em ratos**

Araraquara

2022



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Fernanda Castanheira Gonçalves

Influência do alendronato e ranelato de estrôncio na reparação de alvéolos pós extração e progressão/tratamento da periodontite: estudo em ratos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Concentração em Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como pré-requisito para obtenção do título de Doutora em Odontologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosemary Adriana Chiéríci Marcantonio

Araraquara

2022

G635i

Gonçalves, Fernanda Castanheira

Influência do alendronato e ranelato de estrôncio na
reparação de alvéolos pós extração e na
progressão/tratamento da periodontite: estudo em ratos /
Fernanda Castanheira Gonçalves. -- Araraquara, 2022
111 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

1. Osteonecrose. 2. Alendronato. 3. Estrôncio. 4. Extração
Dentária. 5. Periodontite. I. Título.

Fernanda Castanheira Gonçalves

Influência do alendronato e ranelato de estrôncio na reparação de alvéolos pós extração e progressão/tratamento da periodontite: estudo em ratos

Comissão julgadora

Defesa para obtenção do grau de Doutora em Periodontia

Presidente e orientador Prof^a. Dr^a. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio

2º Examinador Prof^a. Dr^a. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

3º Examinador Prof. Dr. Nicolau Conte Neto

4º Examinador Prof^a. Dr^a. Maria Aparecida Neves Jardim

Araraquara, 01 de abril de 2022

DADOS CURRICULARES

Fernanda Castanheira Gonçalves

NASCIMENTO: 28/12/1992 – Barretos – São Paulo

FILIAÇÃO: José Mauro Gonçalves

Márcia Gonçalves Castanheira

2011 – 2015: Curso de Graduação em Odontologia

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2016 – 2018: Curso de Pós – Graduação em Odontologia – Área de
Concentração: Periodontia Nível: Mestrado

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2018 – 2021 : Curso de especialização – Implantodontia

Faculdade de Odontologia da APCD

2018 – Atual: Curso de Pós – Graduação em Odontologia – Área de
Concentração: Periodontia Nível: Doutorado

Dedico este trabalho à Deus, que tornou possível a realização de cada etapa de minha jornada. Aos meus pais e avós, Márcia e José Mauro, Horácio e Tereza, exemplos de dedicação, esforço, humildade e amor.

Aos meus irmãos Thiago e Nicolý pelo companheirismo durante toda a trajetória desta etapa. Aos meus tios, tias e amigos que de certa forma dividem momentos passados por mim, e acreditam na minha competência e trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente...

À Profa. Dra. Rosemary Adriana C. Marcantonio, minha orientadora, exemplo de professora, sinônimo de dedicação, competência, transmissão de conhecimentos, além de ser uma pessoa amiga com um coração muito grande. Me acolheu em meus primeiros passos desde a graduação, confiando em meu potencial e permitindo que me tornasse pesquisadora, saciando minhas dúvidas, anseios e compartilhando comigo conhecimentos não só em âmbito científico, mas também conhecimentos e experiências que levarei comigo a vida inteira.

A Isabella, minha parceira de pesquisa e de vida, extremamente dedicada e inteligente, que esteve comigo todos os altos e baixos desses anos de pesquisa. Aos meus amigos Camila Marcantonio, Felipe Pinotti, José Rodolfo Spin, Carol Marcantonio, Maria Eduarda, Isis, pelos bons momentos, ajuda nas horas difíceis, angústias, descontrações e maravilhosos momentos de convivência que através de conselhos, ideias, transmissão de experiências e conversas foram os alicerces essenciais nessa jornada.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara-(FOAr-UNESP), pela estrutura oferecida e acolhimento.

A todos os professores da Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP, que de certa forma sempre me puderam ajudar por meio da amizade, conversas, e ensinamentos passados durante a graduação podendo-me fazer crescer profissionalmente.

Aos funcionários da Disciplina de Periodontia e do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia Iza e Suleima, pela paciência, ajuda e confiança depositados. Especialmente, a Claudinha por todos os ensinamentos, paciência, dedicação, conselhos e experiências trocadas e horas agradáveis compartilhadas durante todos esses anos. Aos funcionários do setor de Pós-graduação Cristiano e José Alexandre pela atenção dada aos momentos que precisei.

Aos funcionários, em geral, da Faculdade de Odontologia de Araraquara-(FOArUNESP).

Aos amigos especiais, aos colegas da faculdade, da pós-graduação e colegas fora do ambiente institucional.

À CAPES:

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Tereza de Calcutá

- Disponível em :

Gonçalves FC. Influência do alendronato e ranelato de estrôncio na reparação de alvéolos pós extração e progressão/tratamento da periodontite: estudo em ratos. [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

RESUMO

O objetivo foi avaliar o efeito preventivo da administração do Ranelato de Estrôncio sobre o processo de osteonecrose induzida por bisfosfonatos, e o efeito do alendronato e estrôncio na modulação da doença periodontal experimental. Na avaliação da influência do estrôncio na osteonecrose induzida por bisfosfonato, foram utilizados 60 ratos, divididos em 6 grupos: Grupo CTR – administração de soro fisiológico diária por 60 dias, posteriormente foi realizada cirurgia para extração dos primeiros molares inferiores, e continuação da aplicação de soro por mais 30 dias; Grupo ALN – administração alendronato de sódio (1 mg/kg/dia) durante 60 dias antes da extração dentária e a mesma foi continuada por 30 dias; Grupo ALN/S – administração de alendronato por 60 dias e feita a extração, continuação de soro por 30 dias; Grupo ALN/STR – alendronato durante 60 dias e posteriormente foi interrompida a sua administração por 30 dias previamente a extração. Em seguida a extração, foi administrado o ranelato de estrôncio por 30 dias (625 mg/kg/dia); Grupo ALN/S60 – alendronato foi administrado por 60 dias e sua administração interrompida por 30 dias até o momento da extração. Posteriormente, foi administrado soro por mais 30 dias após a cirurgia.; Grupo ALN/STR 60 – administração alendronato por 60 dias, após esse período a administração do alendronato foi interrompida e iniciado o ranelato de estrôncio, por 30 dias. Após esse período os dentes foram extraídos e a aplicação do ranelato de estrôncio foi continuada por mais 30 dias. Foram realizadas análises microtomográfica, análises histológica/estereométrica e histológicas. Os resultados mostraram uma melhora nos efeitos colaterais da osteonecrose por bisfosfonatos nos grupos em que foram administrados estrôncio, mesmo na presença de tecido necrótico ocorreu a formação da matriz de tecido ósseo na porção basal dos alvéolos. Para avaliar a progressão da doença periodontal foram utilizados 21 ratos, divididos em 3 grupos: Grupo CTR – administração de soro fisiológico subcutânea diariamente; Grupo ALD – administração de alendronato de sódio (1 mg/kg/dia); Grupo STR – administração de ranelato de estrôncio (625 mg/kg/dia. Em todos os grupos os medicamentos foram administrados durante 60 dias, sendo que após 45 dias de início da administração foram colocadas ligaduras nos segundos molares superiores. Para avaliar a influência desses medicamentos no tratamento da doença periodontal foram utilizados 42 animais que foram divididos em 3 grupos, cada grupo com 2 sub-grupos cada (7 animais em cada sub-grupo; n=14 ligaduras/sub-grupo) de acordo com o seguinte protocolo: 1) Controle (CTR), indução da doença periodontal e administração de soro fisiológico 1 mg/kg/dia até o momento da eutanásia. 2) Alendronato (ALD), indução da DP por 15 dias, juntamente com a administração diária bisfosfonato 1 mg/kg/dia até o momento da eutanásia. 3) Estrôncio (STR), indução da DP e administração diária de Ranelato de Estrôncio aplicado 625 mg/kg/dia por gavagem até o momento da eutanásia. Cada grupo teve 2 sub-grupos onde o subgrupo RR recebeu tratamento periodontal após a indução da DP e o subgrupo NR os animais não receberam nenhum tipo de tratamento. Os animais foram eutanasiados nos

períodos de 7, 15 e 30 dias. Em ambos os estudos foram realizadas análises microtomográfica, histológica, histométrica, estereométrica. Foi observado que os medicamentos não impediram o aparecimento da doença periodontal. O ALN foi capaz de minimizar a perda óssea alveolar, porém nas regiões interproximais tinham pequenas áreas de tecido necrótico, já os animais tratados com STR continham uma maior área de tecido de reparação, matriz de tecido conjuntivo, fibras colágenas organizadas e matriz osteóide. O ALD e o STR influenciaram na modulação da periodontite, ALD diminuindo a perda óssea alveolar e o STR aumentando o tecido de reparação nas áreas em que ocorreu reabsorção óssea.

Palavras-chave: Osteonecrose. Alendronato. Estrôncio. Extração dentária. Periodontite.

Gonçalves FC. Influence of alendronate and strontium ranelate on post extraction socket repair and their effects on the progression and treatment of periodontitis: study in rats [tese de doutorado] Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

ABSTRACT

The objective was to evaluate the preventive effect of the administration of strontium ranelate on the process of bisphosphonate-induced osteonecrosis, and the effect of alendronate and strontium on the modulation of experimental periodontal disease. 60 lower rats, divided into 6 groups: Group saline solution for 60 days, administered later to the lower first molars, and continuation of the saline operation for another 30 days; ALN group – alendronate drug administration (1 mg/kg/day) for 60 days before collection and continued for 30 days; ALNS group – administration of alendronate for 60 days and done at 30, continuation of serum for 60 days; Group ALN/STR – alendronate 60 days and 30 days later, its administration was interrupted for 60 days prior to a collection. After receiving, strontium ranelate was administered for 30 days (625 mg/kg/day); Group ALN /S60– alendronate was administered for 60 days and its administration for 30 days until the moment of reception. Subsequently, it was administered for an additional 30 days after surgery.; ALN/Sr 60 group – alendronate administration for 60 days, after which alendronate administration was started and strontium ranelate was started for 30 days. After this period, the teeth were extracted and the application of strontium ranelate was continued for another 30 days. Microtomographic, histological/stereometric and histological analyzes were performed. Osteonecrosis effects an improvement in the beneficial effects of bisphosphonates, even in the formation of bone tissue matrix in the basal portion of necrotic tissues. To evaluate the progression of periodontics, 21 rats were used, the disease was concentrated in 3 groups: Group subcutaneous saline daily; ALD group – administration of drug alendronate (1 mg/kg/day); STR group – administration of rancid strontium 25 mg/kg/day. In all groups, the drugs were administered for 60 days, and after 4 days of starting administration there were 45 days of starting administration, there were 4 connections prior to these second molars. To evaluate the influence of Medications in the treatment of periodontics, 42 animals were used which were resolved into 3 groups, each group with 2 subgroups each (7 animals in each subgroup; 7 animals in each subgroup; 14 ligatures/subgroup) according to the following protocol: 1) Control of periodontal disease and administration of saline solution 1 mg/kg/day until the moment of euthanasia. 1 mg/kg/day 2 days, ALD, A Phosphonate, with daily administration up to 1 mg/kg/day. 3) Strontium (STR), PD induction and daily administration of Strontium ranelate applied 625 mg/kg/day by gavage until the time of euthanasia. Each group had 2 subgroups where the RR subgroup received periodontal treatment after PD induction and the NR subgroup the animals did not receive any type of treatment. The animals were euthanized at 7, 15 and 30 days. In both studies, microtomographic, histometric and stereometric views were performed. It was observed that the drugs did not prevent the onset of periodontal disease. The ALN was able to minimize alveolar loss, but the interproximal regions had areas of alveolar tissue, whereas the animals treated with larger STRs contained an area of connective tissue, small matrix, organized bone fibers. OLD and STR influenced bone loss, ALD modulation of bone injury and increased alveolar tissue in areas where resorption occurred.

Keywords: Osteonecrosis. Alendronate. Strontium Ranelate. Tooth Extraction. Periodontitis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 PROPOSIÇÃO	16
2.1 Objetivo Geral.....	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3 Artigos.....	17
3.1 Artigo 1	17
3.2 Artigo 2.....	37
3.3 Artigo 3.....	52
3.4 Artigo 4.....	70
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
5 CONCLUSÃO	91
REFERÊNCIAS	92
APÊNDICE A.....	96
APÊNDICE B	102
ANEXO A.....	109
ANEXO B.....	111

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos, são medicamentos utilizados por pacientes que apresentam doenças relacionadas ao metabolismo ósseo, osteopenia, osteoporose, neoplasias ósseas, metástases ósseas, doenças de pageot, doença óssea metastática, mieloma múltiplo, entre outras doenças raras. Eles têm ação na inibição da perda de densidade óssea mineral, através da indução do apoptose de osteoclastos, impedindo a reabsorção óssea. Seus efeitos benéficos a favor da diminuição e estabilização da densidade óssea, tornaram esses medicamentos de primeira escolha em patologias ósseas¹.

Após 50 anos de inúmeros estudos sobre sua farmacologia e seus mecanismos de ação, pode-se elucidar várias formas de ação desse medicamento usados como forma de tratamento nas doenças ósseas metabólicas². Sua eficácia está descrita através de duas propriedades chaves: forte habilidade de se ligar ao osso mineralizado e sua capacidade de produzir um efeito inibitório em osteoclastos maduros³. Uma vez administrados, eles se ligam aos cristais de hidroxapatita de matriz mineralizada e são incorporados pelas células clásticas à medida que degradam a matriz⁴.

O Alendronato (ALD) é um bisfosfonato nitrogenado de terceira geração e apresenta uma poderosa ação antirreabsorção, favorecendo a apoptose de osteoclastos e inibindo sua diferenciação durante o processo de maturação⁵. O mecanismo de ação apoptótica dos osteoclastos é feita através da inibição da via farnesil fosfato sintase e outras enzimas da via do malevolato, que dá origem a modificações estruturais na membrana dos osteoclastos interrompendo a isoprenilação de proteínas⁶.

Apesar de seus efeitos benéficos, o tempo de administração dos bisfosfonatos e suas concentrações no organismo, tem apresentado sérios problemas aos pacientes. Devido ao fato de sua absorção começar no estômago, passar pelo duodeno e íleo, o medicamento em seu trajeto pode danificar camadas epiteliais durante sua absorção, como nos estudos de Twiss et al.,2001⁷, 2006⁸ e 1999⁹. A excreção do medicamento é feita pelo rim, podendo ocasionar lesões renais^{10,11}. A alta permanência da droga ligada ao tecido ósseo pode ocasionar fraturas ósseas¹². As altas concentrações destas drogas no organismo gera um

acúmulo no osso, um efeito contínuo resultando em osteonecrose^{11,12}. Recentemente vem sido relatado, o risco de osteonecrose em maxilares após a realização de alguns procedimentos cirúrgicos odontológicos¹³⁻¹⁶. O efeito adverso dos bisfosfonatos sobre a indução de osteonecrose dos maxilares tem levado a busca por medicamentos de via de ação óssea diferente, como os compostos a base de Estrôncio^{17,18}.

O estrôncio é um elemento químico pertencente ao grupo dos metais alcalino terrosos, é um metal mole, não radioativo, e na tabela periódica ele está localizado bem abaixo no Cálcio (Ca), sendo assim possui semelhanças estruturais e funcionais como absorção, eliminação e afinidade aos tecidos duros. Devido ao fato de o estrôncio possuir um mimetismo estrutural com o cálcio, o organismo o incorpora em seus tecidos ósseos e dentes. No início de sua administração ele se deposita sobre os cristais de hidroxiapatita e após sua permanência no organismo a longo prazo ele troca com o cálcio, se mantendo ligados ao tecido ósseo^{19,20}.

Ranelato de Estrôncio (STR) é um medicamento antirreabsortivo que tem sido considerado promissor em doenças do metabolismo ósseo devido ao fato de agir tanto na inibição de reabsorção óssea, como na indução de formação óssea, resultando em um aumento de massa mineral óssea em vários estudos farmacológicos clínicos, animais e in vitro^{19,20}. O Ranelato de estrôncio tem a capacidade de diminuir a atividade dos osteoclastos, induzir a apoptose e diferenciação de osteoclastos, resultando em uma diminuição da reabsorção óssea, por outro lado ele aumenta a replicação de células pré-osteoblásticas e secundariamente a atividade de células funcionais e síntese de matriz óssea, estimula a síntese de DNA e síntese colágeno ósseo, classificado como um fármaco formador de osso^{19,20}.

Os mecanismos desse medicamento não estão completamente esclarecidos, estudos vem sendo propostos para descoberta dos seus mecanismos de ação. Ele atua nas células ósseas por vários mecanismos, como na ativação de receptores distintos ao cálcio, aumentando a replicação células pré-osteoblásticas e sua diferenciação em osteoblastos, através do aumento produção de prostaglandinas (PGE2)²⁰. Por outro lado atuam na ativação de receptores sensíveis ao cálcio (CaR) diminuindo a indução de osteoclastogênese, e aumentando a razão OPG/RANKL²⁰.

O ranelato de estrôncio foi primeiramente testado em ratos osteopênicos para avaliar sua eficácia na prevenção de perda óssea²¹. Foram realizados estudos em modelos animais ovariectomizados, para simular a perda da densidade mineral óssea, que ocorre em mulheres pós menopausa, tratamentos com estrôncio apresentaram que o medicamento inibiu perda óssea trabecular induzida por falta de estrogênio. Em outros estudos mostraram que o ranelato de estrôncio diminuiu a reabsorção óssea, porém não atuou na formação óssea, porém foi mantida em alto nível, indicando que o medicamento tem uma ação distinta na reabsorção e formação óssea²¹. Assim, estudos indicaram que o ranelato de estrôncio tem efeitos benéficos promissores a favor da inibição da perda óssea.

Devido aos seus mecanismos de ação a favor da formação óssea mineral e inibição da reabsorção óssea, poucos estudos estão sendo realizados com esse medicamento associando sua influência na modulação do hospedeiro afim de encontrar melhorias no tratamento de doenças periodontais²²⁻²⁴. Por outro lado, os bisfosfonatos também podem promover uma atividade anti-inflamatória, devido a inativação da matriz metaloproteinase. Com isso, os bisfosfonatos tem sido pesquisado para tratar periodontite em experimentos animais²⁵⁻²⁷ e em humanos^{26,28}.

Considerando a ação desses medicamentos a favor da diminuição da perda óssea alveolar^{13,18,22,24,27,29-31}, o objetivo do estudo foi avaliar a influência da administração crônica de ranelato de estrôncio na prevenção e tratamento da osteonecrose induzida por alendronato pós tratamento cirúrgico, extração dentária, e o uso desses medicamentos antirreabsortivos sistêmicos, alendronato e ranelato de estrôncio, na modulação da doença periodontal experimental.

5 CONCLUSÃO

O uso do alendronato foi capaz de induzir a osteonecrose dos maxilares pós extração dentária e a administração sistêmica do ranelato de estrôncio reduziu a severidade dessa patologia. Por outro lado, os mecanismos de ação desses medicamentos não conseguiram se sobrepor na indução da doença periodontal, ou seja, obteve a presença de perda óssea interproximal e da região de furca, representando as características da doença periodontal ativa, o ranelato de estrôncio como prevenção e tratamento, induziu uma maior formação de matriz de tecido conjuntivo, osteoblastos, matriz osteóide referentes a um tecido de reparação nessas áreas e o alendronato de sódio reduziu a perda óssea alveolar, porém com pequenas áreas necrose nas cristas ósseas interproximais.

REFERÊNCIAS*

1. Ohe JY, Kwon YD, Lee HW. Bisphosphonates modulate the expression of OPG and M-CSF in hMSC-derived osteoblasts. *Clin Oral Investig*. 2012;16(4):1153-9.
2. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011;49(1):42-9.
3. 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;19(6):733-59.
4. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19.
5. Chacon GE, Stine EA, Larsen PE, Beck FM, McGlumphy EA. Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(7):1005-9.
6. Zhang Y, Wei L, Wu C, Miron RJ. Periodontal regeneration using strontium-loaded mesoporous bioactive glass scaffolds in osteoporotic rats. *PLoS One*. 2014;9(8):e104527.
7. Twiss IM, Pas O, Ramp-Koopmanschap W, Den Hartigh J, Vermeij P. The effects of nitrogen-containing bisphosphonates on human epithelial (Caco-2) cells, an in vitro model for intestinal epithelium. *J Bone Miner Res*. 1999;14(5):784-91.
8. Twiss IM, Burggraaf J, Schoemaker RC, van Elburg RM, den Hartigh J, Cohen AF, et al. The sugar absorption test in the evaluation of the gastrointestinal intolerance to bisphosphonates: studies with oral pamidronate. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(6):431-7.
9. Twiss IM, van den Berk AH, de Kam ML, Bosch JJ, Cohen AF, Vermeij P, et al. A comparison of the gastrointestinal effects of the nitrogen-containing bisphosphonates pamidronate, alendronate, and olpadronate in humans. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(4):483-7.
10. Berenson JR. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cancer*. 1997;80(8 Suppl):1661-7.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

11. Bergner R, Henrich DM, Hoffmann M, Honecker A, Mikus G, Nauth B, et al. Renal safety and pharmacokinetics of ibandronate in multiple myeloma patients with or without impaired renal function. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(8):942-50.
12. Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J.* 2003;(12) Suppl 2:S142-6.
13. de Molon RS, Shimamoto H, Bezouglaia O, Pirih FQ, Dry SM, Kostenuik P, et al. OPG-Fc but not zoledronic acid discontinuation reverses osteonecrosis of the jaws (onj) in mice. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1627-40.
14. Kang SH, Park SJ, Kim MK. The effect of bisphosphonate discontinuation on the incidence of postoperative medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2020;46(1):78-83.
15. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
16. Yanik S, Aras MH, Erkilic S, Bozdog Z, Demir T, Cetiner S. Histopathological features of bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw in rats with and without vitamin d supplementation. *Arch Oral Biol.* 2016;65:59-65.
17. Panahifar A, Cooper DM, Doschak MR. 3-D localization of non-radioactive strontium in osteoarthritic bone: Role in the dynamic labeling of bone pathological changes. *J Orthop Res.* 2015;33(11):1655-62.
18. Querido W, Farina M, Anselme K. Strontium ranelate improves the interaction of osteoblastic cells with titanium substrates: Increase in cell proliferation, differentiation and matrix mineralization. *Biomatter.* 2015;5:e1027847.
19. Marie PJ. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int.* 2005;16 Suppl 1:S7-10.
20. Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone.* 2006;38(2 Suppl 1):S10-4.
21. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res.* 1993;8(5):607-15.
22. Karakan NC, Akpınar A, Goze F, Poyraz O. Investigating the effects of systemically administered strontium ranelate on alveolar bone loss

histomorphometrically and histopathologically on experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2017;88(2):e24-e31.

23. Kirschneck C, Wolf M, Reicheneder C, Wahlmann U, Proff P, Roemer P. Strontium ranelate improved tooth anchorage and reduced root resorption in orthodontic treatment of rats. *Eur J Pharmacol.* 2014;744:67-75.

24. Marins LM, Napimoga MH, Malta FS, Miranda TS, Nani EP, Franco B, et al. Effects of strontium ranelate on ligature-induced periodontitis in estrogen-deficient and estrogen-sufficient rats. *J Periodontal Res.* 2020;55(1):141-51.

25. Goes P, Melo IM, Dutra CS, Lima AP, Lima V. Effect of alendronate on bone-specific alkaline phosphatase on periodontal bone loss in rats. *Arch Oral Biol.* 2012;57(11):1537-44.

26. Sharma A, Raman A, Pradeep AR. Role of 1% alendronate gel as adjunct to mechanical therapy in the treatment of chronic periodontitis among smokers. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(3):243-9.

27. De Almeida J, Ervolino E, Bonfietti LH, Novaes VC, Theodoro LH, Fernandes LA, et al. Adjuvant therapy with sodium alendronate for the treatment of experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2015;86(10):1166-75.

28. Kanoriya D, Pradeep AR, Singhal S, Garg V, Guruprasad CN. Synergistic approach using platelet-rich fibrin and 1% alendronate for intrabony defect treatment in chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2016;87(12):1427-35.

29. de Molon RS, Cheong S, Bezouglaia O, Dry SM, Pirih F, Cirelli JA, et al. Spontaneous osteonecrosis of the jaws in the maxilla of mice on antiresorptive treatment: a novel ONJ mouse model. *Bone.* 2014;68:11-9.

30. Gusman DJ, Matheus HR, Alves BE, Ervolino E, de Araujo NJ, Piovezan BR, et al. Influence of systemic strontium ranelate on the progression and as adjunctive therapy for the nonsurgical treatment of experimental periodontitis. *J Clin Exp Dent.* 2021;13(12):e1239-e48.

31. Moreira MM, Bradaschia-Correa V, Marques ND, Ferreira LB, Arana-Chavez VE. Ultrastructural and immunohistochemical study of the effect of sodium alendronate in the progression of experimental periodontitis in rats. *Microsc Res Tech.* 2014;77(11):902-9.

32. Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2006;40:144-63.
33. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:60-84.