

Impacto do uso sistêmico de estatinas e de bisfosfonatos nos tecidos periodontais: revisão narrativa

Impact of the systemic use of statins and bisphosphonates in the periodontal tissues: narrative review

Bruna Silveira de Oliveira¹

Gustavo Mendonça Vieira da Cunha²

José Antônio Mesquita Damé³

Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz⁴

Resumo

Introdução: A literatura tem apontado uma possível relação entre diversas condições sistêmicas e as doenças periodontais. Dentro das doenças sistêmicas que podem gerar o uso crônico de medicamentos, com potencial associação com as doenças periodontais, destacam-se a hipercolesterolemia e o uso de estatinas; e as doenças do metabolismo ósseo e o uso de bisfosfonatos. **Objetivo:** Dessa maneira, o presente estudo objetivou revisar a literatura sobre o efeito das estatinas e dos bisfosfonatos nos parâmetros clínicos e radiográficos periodontais de indivíduos adultos. **Resultados:** Apenas estudos observacionais em humanos foram incluídos. Um estudo mostrou que, em pacientes que apresentam doença periodontal e usam estatina, houve 37% menos bolsas periodontais (profundidade de sondagem ≥ 4 mm) quando comparadas aos que não utilizam a medicação, além de apresentarem menor índice de carga inflamatória e menor perda de inserção clínica. Em relação aos bisfosfonatos em indivíduos com doenças que envolvem o metabolismo ósseo, sugere-se que a utilização do fármaco tem obtido resultados positivos nos parâmetros periodontais, como menores sinais clínicos de inflamação gengival, menor profundidade de sondagem, menor perda de inserção clínica e maior nível de osso alveolar, quando comparados aos que nunca realizam essa terapia. **Conclusão:** Dessa forma, as estatinas e os bisfosfonatos apresentam efeitos promissores, em pacientes sob tratamento para suas respectivas condições sistêmicas, na melhoria dos parâmetros periodontais, porém é importante salientar que são necessários mais estudos sobre o assunto para melhor entender os reais efeitos a longo prazo do uso desses fármacos.

Palavras-chave: Doenças periodontais; periodontite; farmacologia; estatinas; bisfosfonatos.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v28i1.15097>

¹ Graduada em Odontologia pela Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

² Graduado em Odontologia pela Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

³ Doutor em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Bauru. Professor da Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

⁴ Doutor em Clínica Odontológica/Periodontia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor da Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

Introdução

A doença periodontal resulta de uma complexa interação entre o biofilme subgengival e eventos imunoinflamatórios do hospedeiro, que se desenvolvem nos tecidos gengivais e periodontais, em resposta ao desafio apresentado pelas bactérias¹. Bactérias subgengivais contribuem diretamente para o dano tecidual pela liberação de substâncias nocivas, sendo que sua importância primária na patogênese periodontal é a ativação de respostas imunoinflamatórias¹.

O surgimento de umas inúmeras doenças sistêmicas e o aumento de pacientes acometidos por elas tem sido alvo de estudos por uma possível relação com as condições periodontais dos pacientes em tratamento. O estudo de Monsarrat *et al.* (2016) teve como principal objetivo mapear, de forma sistemática, todos os registros de estudos publicados acerca da associação entre doenças periodontais e condições/doenças sistêmicas. Esse estudo demonstrou que 57 condições/doenças sistêmicas que buscaram evidenciar essa relação. Foi reportado que a maioria dos estudos já publicados revelaram associações significativas para essa associação, sugerindo a possibilidade de processos fisiopatológicos em comum. No referido estudo, foi reportado que as condições/doenças sistêmicas mais estudadas na literatura mundial são as doenças inflamatórias, diabetes, complicações na gravidez e doenças cardiovasculares².

Nesse sentido, é importante ressaltar que os pacientes que apresentam essas doenças sistêmicas podem utilizar diversos fármacos em seu cotidiano. Além disso, o uso contínuo desses fármacos interfere diretamente nas tomadas de decisões por parte do cirurgião-dentista³. Visto que essas substâncias atuam diretamente no organismo do indivíduo, podendo levar a alguma alteração fármaco-fisiológica. Sendo assim, necessário o conhecimento das condições periodontais e gerais do paciente buscando melhorar as medidas diagnósticas ou terapêuticas.

Nesse contexto, a literatura tem desenvolvido diversos estudos com o intuito de analisar o efeito de diversos fármacos frente as doenças e condições periodontais^{4, 5}, suas interferências no tratamento periodontal^{6, 7} e cuidados odontológicos a serem tomados em casos de utilização crônica de fármacos⁸. Apesar de largamente estudada na sua associação com as doenças periodontais, os eventos adversos gestacionais não geram a necessidade do uso crônico de fármacos. Dentro das doenças sistêmicas que podem gerar o uso crônico de fármacos, destacam-se a hipercolesterolemia e o uso de Estatinas; e doenças do metabolismo ósseo (DMO) e o uso de bisfosfonatos.

Dessa forma, o presente estudo objetivou revisar a literatura sobre o efeito das estatinas e dos bisfosfonatos, quando usados por via sistêmica, nos parâmetros periodontais de indivíduos adultos. Na presente revisão narrativa, as bases de dados PUBMED e SCOPUS foram utilizadas, utilizando as seguintes palavras-chaves:

- Statin and “periodontal disease”
- Bisphosphonates and “periodontal disease”

Apenas estudos observacionais, transversais ou longitudinais, com indivíduos adultos (idade ≥18 anos) foram incluídos. Além disso, os estudos deveriam incluir pacientes diagnosticados com

hipercolesterolemia ou com DMO e com necessidade do uso crônico e sistêmico de estatina e bisfosfonatos, respectivamente. Estudos com administração desses fármacos, após a inclusão dos indivíduos na pesquisa, foram excluídos.

Revisão de literatura

Hipercolesterolemia e o uso de estatinas

A doença cardiovascular (DCV) é considerada mundialmente a principal causa de morte e de invalidez. Apesar da queda na proporção de mortes ocorridas por doença cardiovascular, em países desenvolvidos, nas últimas décadas, os índices têm crescido de forma considerável, especialmente em países de baixa e média renda⁹. O aumento recente na prevalência das DCV nestes países, pode ser reflexo da maior expectativa de vida e, conseqüentemente, do maior tempo de exposição aos fatores risco para as doenças crônicas não transmissíveis¹⁰. É esperado que as DCV, nos próximos anos, continuem crescendo, sendo a causa de mortalidade mais importante no mundo.

O desenvolvimento das DCV pode ser influenciado pela elevação do colesterol total ou a chamada hipercolesterolemia. Esta condição aumenta a probabilidade da ocorrência da doença, potencializando o risco do surgimento da mesma ao decorrer da vida¹¹. Pacientes com hipercolesterolemia devem submeter-se a tratamento farmacológico adequado, muitas vezes utilizando mais de uma medicação, e geralmente contemplando a prescrição de estatinas.

Estes fármacos inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, interrompendo assim a conversão de HMG-CoA em mevalonato, que é a etapa limitante da biossíntese do colesterol. Os principais mecanismos de redução de lipídios parecem ser a diminuição da síntese de LDL-C e o aumento do catabolismo do LDL-C mediado pelos receptores de LDL-C¹². Dentre as estatinas disponíveis no mercado e que são empregadas clinicamente estão: lovastatina, pravastatina, sinvastatina, derivado semi-sintético, e fluvastatina, primeiro agente totalmente sintético, derivado de mevalonolactona produzido na forma racêmica. Além dessas há uma nova geração de estatinas sintéticas, enantiomericamente puras, representada por atorvastatina e rosuvastatina¹³.

Diversos ensaios clínicos concluíram que a redução do colesterol LDL, após o uso de estatinas, pode diminuir a mortalidade, mesmo na ausência de DCV, constituindo a denominada prevenção primária¹⁴⁻¹⁷. As estatinas, ainda, reduzem significativamente a mortalidade após a ocorrência de doenças cardiovasculares, sendo esta ação denominada prevenção secundária^{18, 19}. A utilização das estatinas está associada a uma redução maior de risco absoluto na prevenção secundária, comparativamente com a prevenção primária, pois os pacientes neste grupo de tratamento apresentam maior risco absoluto de morte. Além disso, as estatinas demonstraram ser efetivas na redução do risco de DCV em pacientes de alto risco (por exemplo, os pacientes com diabetes), com níveis de colesterol LDL médios ou até mesmo abaixo da média.

Pacientes com hiperlipidemia apresentam parâmetros periodontais mais altos em comparação com indivíduos que são sistemicamente saudáveis²⁰. Várias propriedades biológicas podem estar envolvidas nas alterações periodontais, pois é sabido que esse estado provoca alterações fenotípicas na microcirculação caracterizada por um aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial das células e diminuição da biodisponibilidade vascular de óxido nítrico²¹. Scardina et al. realizaram um estudo videocapilaroscópico para examinar as características morfológicas e paramétricas da microcirculação periodontal em pacientes com hiperlipidemia, revelando alterações morfológicas na microcirculação periodontal em pacientes com aumento de colesterol sérico²².

Somado a isso, a dieta rica em gordura pode levar a um comprometimento da função antibacteriana de polimorfonucleares a longo prazo, aumentando a liberação de espécies reativas de oxigênio. Estes fatores parecem estar também associados ao dano periodontal. Os polimorfonucleares, iniciados por agentes ativadores, como lipídios da dieta, podem desempenhar um papel fundamental na periodontite. Por conseguinte, é possível pensar que o estado hiperlipidêmico pode prejudicar a resistência do hospedeiro à infecção bacteriana²³.

Cabe destacar que, estudos mostram que as estatinas vêm proporcionando resultados consistentes e satisfatórios na reversão da disfunção endotelial²⁴. A Tabela 1 demonstra as principais características metodológicas e resultados dos estudos observacionais em pacientes que utilizam estatinas de forma crônica. Lindy *et al.* (2008) sugeriram que pacientes com periodontite em uso de estatinas apresentavam 37% menos bolsas periodontais (profundidade de sondagem ≥ 4 mm) do que aqueles sem essa medicação. Somado a isso, foi avaliado o índice de carga inflamatória periodontal, que também se mostrou mais baixo para aqueles que faziam o uso crônico do fármaco⁵. Além disso, foi proposto uma associação do uso de estatinas com uma possível diminuição da perda dentária em pacientes com periodontite²⁵. Do mesmo modo, no estudo de Sayar *et al.* 2016, pacientes com hiperlipidemia e em uso de estatinas apresentaram menores valores de profundidade de sondagem quando comparados com aqueles com hiperlipidemia e sem uso de medicação²⁶. Estas hipóteses chamam atenção frente aos benefícios que a medicação pode causar em pacientes com doença periodontal e DCV.

É importante ressaltar que a presença da inflamação é um fator determinante para os efeitos benéficos do uso das estatinas, em Saxlin *et al.* (2009), foram avaliados pacientes com e sem a presença de placa bacteriana e que faziam a utilização do fármaco, os que não apresentavam a presença de placa não tiveram diferenças relevantes quanto ao estado inflamatório do periodonto. Contudo, os pacientes que apresentavam sangramento gengival ou presença de placa dentária e que estavam sob o tratamento farmacológico obtiveram efeitos positivos com a terapia, que incluem a melhora do estado inflamatório dos tecidos e parâmetros periodontais (nível de inserção clínica e profundidade de sondagem)²⁵.

Tabela 1. Principais características metodológicas e resultados dos estudos, que utilizaram estatinas ou bisfosfonatos, em humanos.

Autoria/País	Fármaco utilizado/dose	Critérios	Número de pessoas	Exposição ao	Condição	Resultados
Desenho do estudo		periodontais de avaliação		fumo/outras	sistêmica	(média±desvio padrão; %)
Estatinas						
Lindy et al. (2008) – Finlândia	Atorvastatina, Sinvastatina, Fluvastatina,	Boca inteira: IPV, PS, SS	Pacientes que usam estatina: 21 (57,4±8,7 anos)	Fumante - 6 e não fumantes - 91	Hiperlipidemia (Doença cardiovascular)	Pacientes com periodontite e em uso de estatinas apresentaram um número 37% menos bolsas periodontais (definido como PS≥4 mm) quando comparado aos que não utilizam a medicação (valor de p=0.00043).
Longitudinal retrospectivo	Rosuvastatina (não especificou dosagem)		Pacientes que não usam estatina: 76 (52,3±8,5 anos)			
Sangwan et al. (2013) – Índia	Atorvastatina 20 mg / dia	Boca inteira: IP, IG, PS, NIC	Com hiperlipidemia e sem uso de estatina: 44 (41,34±10,02 anos)	Não fumantes	Hiperlipidemia (Doença cardiovascular)	Na comparação com os indivíduos com hiperlipidemia e sem uso de estatina, aqueles que usam estatina apresentaram significativos melhores parâmetros periodontais: menor PS (pacientes em uso do fármaco 3,00±0,81mm e não uso
Transversal			Com hiperlipidemia e uso de estatina: 50 (45,62±9,90 anos)			
			Sem hiperlipidemia (controle): 46 (42,54±9,91 anos)			

						3,52±0,90mm, valor de $p < 0,001$) e menor IG (1,44±0,30 naqueles que uso o fármaco e 1,59±0,33 nos que não utilizam, valor de $p=0,022$). Nenhuma diferença significativa ($p>0,005$) foi observada para NI (pacientes em uso 4,01±1,30mm e não uso 4,24±1,23mm) e IPV (pacientes em uso 1,42±0,39 e não uso 1,44±0,35).
Saxlin et al. (2009) – Finlândia Transversal	Sinvastatina, Atorvastatina (não especificou dose)	Boca inteira: IP, PS, SS	Homens e Mulheres com uso de estatina: 134 (média: 58,4 anos) Homens e mulheres sem uso de estatina: 1898 (média 52,1 anos)	Não fumantes	Hiperlipidemia (Doença cardiovascular)	Em pacientes sem a presença de placa bacteriana, não houve diferenças significativas, para os parâmetros periodontais, entre os indivíduos que usam ou não usam estatinas. Contudo, os que apresentavam sangramento gengival e placa bacteriana tiveram

						significativo melhora do estado inflamatório dos tecidos e nos parâmetros periodontais (nível de inserção clínica e profundidade de sondagem).
Sayar et al. (2016) – Irã	Sinvastatina 40mg/dia	Boca inteira: IP, SS, PS, NIC	Com hiperlipidemia sem uso de estatina: 50 (46,98±5,79 anos) Com hiperlipidemia e uso de estatina: 50 (47,10±5,61 anos) Sem hiperlipidemia (controle): 50 (45,42±6,61 anos)	Não fumantes	Hiperlipidemia (Doença cardiovascular)	Na comparação entre os indivíduos com hiperlipidemia, melhores parâmetros periodontais foram observados naqueles que utilizavam estatina, como menor NI (pacientes em uso do fármaco 1,83±0,67 e não uso 2,00±0,72 mm, valor de p=0,0001), menor índice de placa (pacientes em uso 2,32±0,54 e não uso 2,67±0,45, valor de p=0,005), menor PS (pacientes em uso 2,76±0,39 e não uso 3,15±0,46, valor de p=0,0001).
Bisfosfonatos						

Buduneli et al. (2015) – Turquia	Alendronato de sódio 70mg/semana + cálcio/vitamina D ou Cálcio/vitamina D (carbonato de cálcio 1500mg/ vitamina D 400iu por dia)	Boca inteira: IPV, PS, NIC, SS, presença de cálculo	Mulheres - 42 (não especifica faixa etária): Alendronato, cálcio e vitamina D: 18 (64±5,5 anos) Cálcio e vitamina D: 13 (54,3±6,2 anos) Nenhuma terapia (controle): 11 (49,3±7,3 anos) Homens - 0	Não fumantes- 36 Fumantes - 6	Osteoporose	Não foram observadas diferenças significativas, para os parâmetros periodontais, entre os três grupos experimentais. No grupo de usuários de bifosfonatos, o nível de inserção clínica de (2,2±1,1 mm), os que não utilizavam o fármaco (2,3±0,8 mm) e no grupo controle (2,0±0,8 mm) (p>0,05)
Grgić O et al. (2017) – Sérvia	Alendronato 70mg/semana e/ou Ibandronato 150mg/mês	Boca inteira: IP, IG, PS, NIC, SS, radiografias panorâmicas	Mulheres – 120: com osteoporose e usam bisfosfonatos: 45 (63,09±5,25 anos). Mulheres com osteoporose e não usam bisfosfonatos: 45 (64,40±4,08 anos) Mulheres sem osteoporose (controle): 30 (63,33±5,19 anos)	Fumantes e não fumantes	Osteoporose	Pacientes com osteoporose e em uso de bifosfonatos apresentaram piores parâmetros periodontais (índice gengival e profundidade de sondagem) com relação ao grupo controle e ao grupo que não fazia uso da medicação e tinha a condição sistêmica.

			Homens – 0			Profundidade de sondagem (em mm): → Grupo osteoporose sem bisfosfonato: 2,01±0,44 → Grupo osteoporose com bisfosfonato: 2,28±0,58 → Grupo controle: 2,09±0,48 Valor de p: 0,046 - Perda de inserção (em mm): → Grupo osteoporose sem bisfosfonato: 1,82±1,48 → Grupo osteoporose com bisfosfonato: 2,33±1,69 → Grupo controle: 1,50±1,07 Valor de p: 0,090
Palomo et al. (2005) – EUA Transversal	Risedronato: 35mg/semana oral	Boca inteira: IPV, IG, PS, NIC, recessão	Mulheres – 60: Uso de bisfosfonato: 30 (57,57±7,86 anos)	Não fumantes	Osteoporose	Significativos melhores parâmetros periodontais foram observados no grupo que utilizava bisfosfonato,

		gingival, altura óssea alveolar	Sem uso de bisfosfonato (controle): 30 (56,43±3,08 anos) Homens - 0			menor IG (pacientes em uso do fármaco 0,37±0,36 e não uso 0,71 ±0,51), menor PS (pacientes em uso 2,6±0,4 mm e não uso 2,9±0,6 mm), menor NI (pacientes em uso 3,1±0,4 mm e não uso 4,0±0,9 mm) (valor de p para todas as comparações: <0,05).
Palomo et al. (2011) – EUA Transversal	Risedronato: 35mg/semana, Risedronato: 150ml/mensal oral, Alendronato: 70mg/semana, Ibandronato: 150ml/mensal oral	Boca inteira: IPV, SS, PS, NIC, recessão gingival, nível ósseo alveolar	Mulheres brancas na pós-menopausa e com osteoporose ou osteopenia: Uso de bisfosfonatos: 28 (mediana: 60 anos) Sem uso de bisfosfonatos: 28 (mediana: 63 anos) Homens – 0	Não fumantes	Osteoporose ou osteopenia	Foi observado que a diferença média do índice de placa nos usuários do fármaco foi (14,83%) maior que no grupo controle (p<0,001). A diferença média da profundidade de sondagem foi de 0,52 mm menor que no grupo controle (p=0,003). E a diferença média do nível de inserção foi de 0,83mm menor que o grupo controle (p=0,006).

Identificação de abreviaturas: (IP) Índice de placa; (IG) índice gengival; (NIC) nível clínico de inserção; (SS) sangramento à sondagem; (PS) profundidade à sondagem; (IPV) índice de placa visível.

Doenças do metabolismo ósseo e o uso de bisfosfonatos

Dentre as doenças mais comuns do metabolismo ósseo, destaca-se a osteoporose. Esta condição se caracteriza por ser uma “doença esquelética sistêmica, de baixa densidade de ossea total com deterioração da microarquitetura do tecido levando a um aumento da fragilidade óssea e risco de fraturas”²⁷. As projeções feitas com relação à essa condição para os próximos anos são assustadoras. Estima-se que 200 milhões de pessoas, em todo o mundo, sejam atingidas pela osteoporose, afetando idosos e também mulheres de meia idade. Tal situação tende a se agravar nos próximos anos, não só pelo aumento do número de idosos, como também pela maior expectativa de vida em praticamente todo mundo²⁸.

Além da condição citada acima, outras DMO utilizam-se de tratamento em comum, com a utilização de fármacos específicos que irão agir frente ao desafio imposto por comorbidades sistêmicas relacionados a esse tecido. Os bisfosfonatos (BF) formam uma classe de substâncias químicas que apresenta uma ligação P-C-P em sua estrutura, e agem como inibidores da reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos²⁹. Os BF apresentam baixa absorção intestinal, são excretados pelos rins sem alteração metabólica e tem uma alta afinidade com cristais de hidroxiapatita³⁰. Estes compostos são extensivamente utilizados no tratamento de várias doenças ósseas, destacando-se a doença de Paget, a hipercalcemia maligna, a osteoporose e a doença metastática e osteolítica²⁹.

O mecanismo pelo qual os BF inibem a reabsorção óssea ainda não é completamente entendido. Inicialmente, acreditava-se que apenas um mecanismo físico-químico, após a absorção óssea, era suficiente para a sua ação. No entanto, ultimamente, tem se tornado claro que efeitos celulares também estão envolvidos. Como os osteoclastos produzem endocitose, os BF presentes no espaço onde ocorre a reabsorção podem penetrar nestas células, afetando seu metabolismo intracelular e induzindo a apoptose³¹. Recentes estudos têm demonstrado que parte da ação inibitória dos BF sobre os osteoclastos é medida por uma atividade dos osteoblastos³².

As propriedades físico-químicas dos BF são bem similares entre os membros da série. No entanto, suas atividades antirreabsortivas diferem grandemente. Por causa dessa grande diferença de potência entre os BF, suas doses clínicas também diferem acentuadamente³³. Apesar disso, a literatura tem demonstrado que altas doses de muitos BF podem dificultar a mineralização normal dos ossos²⁹. Dessa forma, busca-se atualmente o desenvolvimento de BF com alta atividade antirreabsortiva, que tenham uma ampla faixa de segurança para a mineralização normal.

Dentre os BF atualmente disponíveis no Brasil e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), estão: alendronato sódico; risedronato sódico; ibandronato de sódio e ácido zoledrônico. Dentre eles, o alendronato, risedronato e pamidronato foram incorporados pelo Sistema Único de Saúde (SUS)³⁴.

Nesse contexto, há uma série de evidências que sugerem que DMO, como a osteoporose, possam ter influência e manifestação em doenças que afetam os tecidos orais, como a periodontite³⁵⁻³⁷. Ainda nesse contexto, a perda óssea sistêmica poderia aumentar o risco do desenvolvimento de fraturas osteoporóticas e afetar ossos mandibulares, além de aumentar o risco

de periodontite³⁸. A patogênese da perda dentária envolve fatores tanto locais quando sistêmicos, nesse sentido, acredita-se que a infecção seja necessária, mas que fatores externos contribuam para a progressão e gravidade da doença periodontal.

Partindo do pressuposto que há uma relação forte entre DMO e DP, pacientes que fazem uso crônico de BFs, para o tratamento de patologias que atingem o metabolismo ósseo, consequentemente podem gerar efeitos nos tecidos periodontais. A Tabela 1 também apresenta as principais características metodológicas e resultados dos estudos observacionais em pacientes com DMO e que utilizam bisfosfonatos de forma crônica.

Em um estudo examinou o impacto do uso de risedronato, por pelo menos 3 meses, em mulheres na menopausa, cinco dos seis parâmetros periodontais demonstraram que as pacientes que faziam a utilização do fármaco e que tinham a doença tiveram resultados positivos dentre os parâmetros avaliados, como menos sinais clínicos de inflamação gengival, menor profundidade de sondagem, menor perda de inserção clínica e maior nível de osso alveolar, quando comparados com mulheres que nunca realizam essa terapia³⁹. Em contrapartida, não há diferenças significativas para a recessão gengival entre esses dois grupos³⁹.

Além desses achados, em um estudo que avaliou pacientes que faziam a utilização do alendronato para osteoporose e que tinham a presença de cálculo supragengival, foi verificado que a medicação pode fornecer a inibição significativa dos principais mediadores inflamatórios presentes na destruição dos tecidos periodontais e que trazem benefícios para o tratamento periodontal. Por outro lado, é importante ressaltar que a presença ou ausência de cálculo dentário é um forte modificador para a gravidade do quadro periodontal⁴⁰.

Em outro estudo que avaliou pacientes que fazem uso de BFs a longo prazo, notou-se uma melhora nos parâmetros periodontais. Contudo, essa mudança parece ser significativa apenas naqueles que utilizam o medicamento há menos tempo, principalmente nas análises radiográficas realizadas³⁶. Por outro lado, um estudo demonstrou que o uso crônico BFs pode influenciar de forma negativa nos tecidos periodontais, uma vez que as pacientes apresentaram irritação local durante a administração do fármaco, como o aparecimento de úlceras palatinas. Contudo, após a suspensão da medicação, esse quadro foi revertido⁴¹.

Discussão

O presente estudo objetivou revisar a literatura sobre o impacto do uso sistêmico e crônico das estatinas e dos bisfosfonatos sobre os parâmetros periodontais. Foi observado que as estatinas apresentam um efeito protetor sob os parâmetros periodontais, porém ainda há resultados conflitantes sobre o efeito dos bisfosfonatos na saúde do periodonto.

Para tentar explicar os achados e benefícios do uso de estatinas na inflamação periodontal, vários estudos demonstram que o fármaco age por outros mecanismos, além dos efeitos na redução do colesterol, pois essa classe medicamentosa possui efeitos pleiotrópico^{42, 43}. Esses efeitos são: melhoria da disfunção endotelial (aumento da liberação de óxido nítrico derivado do endotélio),

efeitos antioxidantes diretos (inibindo a oxidação da LDL-C e VLDL-C) e indiretos, ação anti-inflamatória (demonstrada pela redução da proteína C reativa, moléculas de adesão e pela inibição da proliferação de células do músculo liso na placa aterosclerótica) e efeitos imunomodulatórios⁴³. Assim, a ação anti-inflamatória direta das estatinas poderia levar ao aparente benefício à saúde periodontal. Essa teoria é apoiada por estudos anteriores que demonstram que as estatinas podem reduzir a secreção de metaloproteínas da matriz, bem como proteínas C reativas e TNF- α ²¹. Essas substâncias estão diretamente envolvidas no processo inflamatório, assim como no processo inflamatório periodontal.

As análises farmacocinéticas da Sinvastatina mostraram concentrações plasmáticas aproximadas de 10^{-9} a 10^{-7} M em voluntários que tomam doses sistêmicas clínicas e foi demonstrado que os níveis dos medicamentos no fluido gengival crevicular tendem a ser 10 a 100 vezes mais altos que os do plasma⁴⁴. Consequentemente, a ação anti-inflamatória local nos tecidos orais é extremamente relevante quando tratamos de pacientes que fazem o uso contínuo da medicação.

Além desses achados, uma revisão sistemática da literatura aponta que a administração adjuvante de estatina ao tratamento da periodontite tem efeitos benéficos.⁶ Esse estudo demonstrou que o uso adjuvante de estatina local, em comparação com o uso de uma substância placebo, reduziu 1,93mm a mais de profundidade de sondagem e promoveu 1,82 a mais de ganho de inserção. É válido ressaltar que os eventos adversos mais comuns, relacionados com o uso de estatinas, são toxicidade muscular com miopatia e rabdomiólise, os quais, normalmente, acontecem em pacientes com altas doses do medicamento ou por interações de outros fármacos com o metabolismo hepático⁴⁵.

Logo, pacientes com DCV e em uso do fármaco podem ser beneficiadas com o potencial anti-inflamatório do fármaco e de seus efeitos diretos da etiologia da doença periodontal. Apesar desses achados, diante de um diagnóstico de doença periodontal, é válido ressaltar que o tratamento periodontal convencional, realizado pelo cirurgião dentista, é primordial para o tratamento dessa condição bucal. Além disso, não se pode descartar que a aderência à terapia farmacológica pode ter efeitos diretos no estilo de vida e, consequentemente, em melhores desfechos clínicos.

Já em relação aos bisfosfonatos, estudos em animais demonstraram benefícios contundentes dos BFs em modelos experimentais com periodontite experimental^{46, 47}. No estudo realizado por Kaynak *et al.* (2003), o alendronato aplicado durante a elevação do retalho periodontal reduziu a perda óssea alveolar em ratos⁴⁸. Recentes estudos em ratos sugerem que alendronato podem inibir a expressão de metaloproteínas da matriz- 8 (MMP-8), aumentam a osteocalcina sérica (Buduneli *et al.*, 2007) e proporcionam ligeira inibição da reabsorção óssea alveolar induzida por lipopolissacarídeos⁴⁹. Além desses efeitos em modelo animal e em estudos observacionais, tem sido reportado na literatura efeitos benéficos do uso local de BFs como adjuvante ao tratamento da periodontite, com significativas reduções de profundidade de sondagem e ganhos de inserção em comparação ao tratamento mecânico da periodontite associado a placebo⁵⁰.

Dentre as possíveis explicações para os efeitos dos BFs, em humanos, é preciso ressaltar que este fármaco tem efeitos diretos nos mecanismos que envolvem os osteoclastos e osteoblastos. A

osteoclastogênese é controlada, em grande parte, pelo ligante do receptor ativados do fator nuclear kappa B (RANKL), pelo receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK) e pela osteoprotegerina (OPG). Estes mediadores atuam na regulação da atividade dos osteoclastos e apresentam papéis fundamentais na estimulação e promoção da reabsorção óssea. Os BFs afetam o sistema RANKL, aumentando a produção de OPGs e diminuindo a RANKL, inibindo a reabsorção óssea. Dessa forma, os BFs inibem a função osteoclástica e geram apoptose das células. Através dessas ações, o medicamento inibe a renovação óssea e o reparo de danos nos tecidos ósseos, o que, também, está relacionado na ocorrência de osteonecrose dos maxilares⁵¹. O equilíbrio entre RANKL e OPG são importantes para a remodelação óssea, os BFs ao reduzirem a perda óssea e diminuírem essa relação inibem o processo de osteoclastogênese⁵². Com relação a periodontite, as alterações entre esses mecanismos podem favorecer os parâmetros que envolvem a doença, propiciando condições para uma diminuição da reabsorção óssea em pacientes que utilizam o fármaco de maneira crônica e que apresentam a condição patológica.

Por outro lado, o uso do fármaco pode impactar na terapia periodontal e em outros procedimentos odontológicos pelo seu potencial de indução de osteonecrose dos maxilares⁵³. Os efeitos locais dos BFs e a remodelação óssea reduzida contribuem para a falta de cicatrização óssea e o desenvolvimento da necrose, que é um fator negativo com relação a administração desse fármaco. É recomendado especial atenção para pacientes que utilizam a medicação por mais de três anos, pois esse período de tempo parece ser um fator de risco para o aparecimento da condição⁵⁴.

Diante do exposto acima, os BFs possuem efeitos significativos nos tecidos periodontais, sendo que é possível que o fármaco forneça benefícios para pacientes com DMO e doença periodontal, contribuindo para a melhora de seus parâmetros e diminuição da reabsorção óssea. Porém, o tempo de administração e a dose administrada são fatores importantes para levar em consideração diante do eminente risco de osteonecrose dos maxilares. Por conseguinte, é necessário que mais estudos sejam realizados em pacientes que utilizam dessa medicação para maior elucidação dos benefícios e riscos a longo e curto prazo.

Conclusão

Ainda existe a necessidade de mais estudos frente ao tema, porém os resultados vêm nos mostrando que o uso de estatinas pode apresentar benefícios aos tecidos periodontais e na melhora dos parâmetros periodontais quando utilizados a longo prazo. Contudo, os resultados ainda são controversos para os bisfosfonatos. Destaca-se que o cirurgião-dentista deve considerar, além do uso dos fármacos um possível efeitos colateral aos tecidos periodontais.

Agradecimentos

O presente estudo foi realizado, em partes, com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. As demais fontes de financiamentos foram custeadas pelos próprios autores. Os autores reportam não haver nenhum conflito de interesse relacionado a esse estudo.

Abstract

Introduction: The literature showed a possible relationship between several systemic conditions and periodontal diseases. Within the systemic diseases that can generate the chronic use of these drugs, potentially related with periodontal diseases, it may be cited the hypercholesterolemia and the use of statins; and bone metabolism diseases and the use of bisphosphonates. **Objective:** In this sense, the present study aimed to review the literature about the effect of statins and bisphosphonates in the periodontal parameters of adults individuals. **Results:** Only observational studies in humans were included. A study showed that, in patients with periodontal disease and users of statins, there 37% fewer periodontal pockets (probing depth $\geq 4\text{mm}$) when compared to those who do not use the medication, as well as having a lower rate of inflammatory burden and less loss of clinical insertion. Regarding the bisphosphonates in individuals diagnosed with diseases involving bone metabolism, it was suggested that the use of the drug has obtained positive results in periodontal parameters, such as a greater absence of plaque, less clinical signs of gingival inflammation, less probing depth, lower level of clinical insertion and higher level of alveolar bone when compared to those who never undergo this therapy. **Conclusion:** Thus, statins and bisphosphonates have promising effects in patients under treatment for their respective systemic condition in improving periodontal parameters, but it is important to emphasize that further studies on the subject are needed to better understand the long-term effects of the use of these drugs.

Keywords: Periodontal diseases; periodontitis; pharmacology; statins; bisphosphonates.

Referências

1. Van Dyke TE, Sima C. Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve? *Periodontol 2000* 2020;82(1):205-13.
2. Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun P, Ravaud P, Nabet C, Sixou M, Vergnes JN. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *J Clin Periodontol* 2016;43(5):390-400.
3. Diniz M, Pereira G, Barreto R, Vasconcelos L, Veloso D, Cunha P, Gherse E, Gherse H. Principais Drogas com as Possíveis Interações Medicamentosas Prescritas na Clínica Odontológica. *Revista Brasileira de Ciência de Saúde* 2009;13(1):66-70.
4. Uzel MI, Kantarci A, Hong HH, Uygur C, Sheff MC, Firatli E, Trackman PC. Connective tissue growth factor in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2001;72(7):921-31.
5. Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health* 2008;8:16.
6. Muniz FWMG, Taminski K, Cavagni J, Celeste RK, Weidlich P, Rösing CK. The effect of statins on periodontal treatment-a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Clin Oral Investig* 2018;22(2):671-87.
7. Nicolini AC, Grisa TA, Muniz FWMG, Rösing CK, Cavagni J. Effect of adjuvant use of metformin on periodontal treatment: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2019;23(6):2659-66.

8. Dimopoulos MA, Kastitis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;20(1):117-20.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Razak F, Sharma AM, Anand SS, Investigators IS. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366(9497):1640-9.
10. Thomas H, Diamond J, Vieco A, Chaudhuri S, Shinnar E, Cromer S, Perel P, Mensah GA, Narula J, Johnson CO, Roth GA, Moran AE. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. *Glob Heart* 2018;13(3):143-63.
11. Sacks FM. The relative role of low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in coronary artery disease: evidence from large-scale statin and fibrates trials. *Am J Cardiol* 2001;88(12A):14N-8N.
12. Koren MJ, Sabatine MS. PCSK9 Inhibitors, Statins, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Mevalonate Pathway, and Toxicity-Reply. *JAMA Cardiol* 2017;2(10):1169.
13. Meor Anuar Shuhaili MFR, Samsudin IN, Stanslas J, Hasan S, Thambiah SC. Effects of Different Types of Statins on Lipid Profile: A Perspective on Asians. *Int J Endocrinol Metab* 2017;15(2):e43319.
14. Shepherd J. The West of Scotland Coronary Prevention Study: a trial of cholesterol reduction in Scottish men. *Am J Cardiol* 1995;76(9):113C-7C.
15. Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA, Whitney EJ, Kruyer W, Langendorfer A, Zagrebelsky V, Weis S, Shapiro DR, Beere PA, Gotto AM. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. *Am J Cardiol* 2001;87(9):1074-9.
16. Leira Y, Seoane J, Blanco M, Rodríguez-Yáñez M, Takkouche B, Blanco J, Castillo J. Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2017;32(1):43-53.
17. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen MS, O'Brien ET, Ostergren J, Investigators A. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *Eur Heart J* 2008;29(4):499-508.
18. Ford I, Blauw GJ, Murphy MB, Shepherd J, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM, Jukema JW, Hyland M, Gaw A, Lagaay AM, Perry IJ, Macfarlane P, Norrie J, Meinders AE, Sweeney BJ, Packard CJ, Westendorp RG, Twomey C, Stott DJ, Group TPS. A Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER): Screening Experience and Baseline Characteristics. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2002;3(1):8.
19. Austin PC, Mamdani MM. Impact of the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22/Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering trials on trends in intensive versus moderate statin therapy in Ontario, Canada. *Circulation* 2005;112(9):1296-300.
20. Thapa S, Wei F. Association Between High Serum Total Cholesterol and Periodontitis: National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2012 Study of American Adults. *J Periodontol* 2016;87(11):1286-94.
21. Sangwan A, Tewari S, Singh H, Sharma RK, Narula SC. Periodontal status and hyperlipidemia: statin users versus non-users. *J Periodontol* 2013;84(1):3-12.
22. Scardina GA, Pisano T, Cacioppo A, Messina P. Periodontal alteration of the microcirculation and hypercholesterolemia: a possible correlation? *South Med J* 2011;104(2):116-20.
23. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim BO, Nares S, Iacopino AM. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol* 1999;70(12):1429-34.
24. Margaritis M, Channon KM, Antoniadou C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal* 2014;20(8):1198-215.
25. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Knuuttila M, Alha P, Ylöstalo P. Dual effect of statin medication on the periodontium. *J Clin Periodontol* 2009;36(12):997-1003.
26. Sayar F, Fallah S, Akhondi N, Jamshidi S. Association of serum lipid indices and statin consumption with periodontal status. *Oral Dis* 2016;22(8):775-80.
27. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991;90(1):107-10.

28. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos 2013;8:136.
29. Fernandes C, Leite R, FM L. Bisfosfonatos: Síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. Química Nova 2005;28(2):274-80.
30. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, Diaz JM, Scully C. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. Oral Oncol 2006;42(3):327-9.
31. Neves M, Gano L, Pereira N, Costa MC, Costa MR, Chandia M, Rosado M, Fausto R. Synthesis, characterization and biodistribution of bisphosphonates Sm-153 complexes: correlation with molecular modeling interaction studies. Nucl Med Biol 2002;29(3):329-38.
32. Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin TJ. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. J Clin Invest 1993;91(5):2004-11.
33. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. Bone 1996;18(2):75-85.
34. BRASIL, Ministério da Saúde SdC, Tecnologia de Insumos Estratégicos,, Estratégicos. DdAFel. **Relação nacional de medicamentos essenciais**. Brasília, 2014.
35. Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. J Periodontol 2007;78(11):2104-11.
36. Otomo-Corgel J. Osteoporosis and osteopenia: implications for periodontal and implant therapy. Periodontol 2000 2012;59(1):111-39.
37. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. J Clin Periodontol 2004;31(8):680-4.
38. Martínez-Maestre M, González-Cejudo C, Machuca G, Torrejón R, Castelo-Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. Climacteric 2010;13(6):523-9.
39. Palomo L, Bissada NF, Liu J. Periodontal assessment of postmenopausal women receiving risedronate. Menopause 2005;12(6):685-90.
40. Buduneli N, Saygan BH, Karaduman U, Saraç F, Karaduman M, Ayçelik N. Calcium, vitamin D supplements with or without alendronate and supragingival calculus formation in osteoporotic women: a preliminary study. Expert Opin Pharmacother 2008;9(12):2015-20.
41. Grgić O, Kovačev-Zavišić B, Veljović T, Novaković-Paro J, Maravić T, Bajkin B. The influence of bone mineral density and bisphosphonate therapy on the determinants of oral health and changes on dental panoramic radiographs in postmenopausal women. Clin Oral Investig 2017;21(1):151-7.
42. Bahrami A, Parsamanesh N, Atkin SL, Banach M, Sahebkar A. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic effects. Pharmacol Res 2018;135:230-8.
43. Psarros C, Economou EK, Koutsilieris M, Antoniadou C. Statins as Pleiotropic Modifiers of Vascular Oxidative Stress and Inflammation. J Crit Care Med (Targu Mures) 2015;1(2):43-54.
44. Sakoda K, Yamamoto M, Negishi Y, Liao JK, Node K, Izumi Y. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. J Dent Res 2006;85(6):520-3.
45. Jeger R, Dieterle T. Statins: have we found the Holy Grail? Swiss Med Wkly 2012;142:w13515.
46. Weinreb M, Quartuccio H, Seedor JG, Aufdemorte TB, Brunsvold M, Chaves E, Kornman KS, Rodan GA. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. J Periodontal Res 1994;29(1):35-40.

Endereço para correspondência:

Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz
 Rua Gonçalves Chaves, nº457, Bairro Centro
 CEP 96015-560 – Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil
 Telefone: (53) 991253611
 E-mail: wilkermustafa@gmail.com

Recebido em: 15/08/2023. Aceito: 27/08/2023.