



## ACÇÃO DOS BISFOSFONATOS NA PERIODONTITE: REVISÃO DE LITERATURA

ALESSANDRA RIGOTTI MENEZES, FÁBIO REIS, LUCIENE PATRICI PAPA

### RESUMO

A ação dos bisfosfonatos na periodontite se constitui nos estudos de um medicamento e na doença periodontal, inicia-se com a presença de infecções bacterianas podendo levar à destruição dos tecidos de sustentação dos dentes e com acúmulo do biofilme, já os bisfosfonatos são medicamentos que agem no remodelamento ósseo com a intenção de aproveitar os efeitos anti-reabsorvidos, portanto são medicamentos análogos sintéticos não metabólicos do pirofosfato possuindo a ação de inibir a atividade e a proliferação das células ósseas promovendo a redução de perda óssea, portanto temos uma complicação quando se trata de bisfosfonatos, podendo causar osteonecrose, clinicamente é visível e se apresenta como uma exposição dos ossos na maxila ou mandíbula, podendo apresentar sintomas ou não por semanas ou até meses, quando o quadro se apresenta sintomático iremos ter a presença de dor localizada, mobilidade dentária, fistulas que não cicatrizam, entre outros. A osteonecrose no exame radiográfico se apresenta com zonas radiolúcidas e com diminuição de densidade óssea. Por mais que tenhamos o risco de osteonecrose no uso dos bisfosfonatos, eles podem fornecer um método alternativo adjuvante para o tratamento periodontal não cirúrgico de pacientes que possuem periodontite, pois irá diminuir a perda óssea e iremos ter a melhora da cicatrização, sendo assim iremos ter um efeito anti-inflamatório dos bisfosfonatos na doença periodontal fazendo com que ocorra redução nas taxas de sangramento gengival, entretanto o objetivo deste trabalho é verificar a ação dos bisfosfonatos na doença periodontal, baseia-se em uma revisão de literatura dos últimos 10 anos, utilizando as plataformas digitais Google Acadêmico e Pubmed. A doença periodontal é uma doença multifatorial, as medidas preventivas seria uma boa higienização, já os bisfosfonatos permanece no tecido ósseo por 10 anos ou mais, agindo na redução da atividade osteoclástica e diminui a reabsorção óssea, fazendo que ocorra uma melhoria para os parâmetros inflamatórios, apesar dos efeitos colaterais como a osteonecrose.

**Palavras-chave:** Doença Periodontal; Odontologia; Medicamento;

### 1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma doença inflamatória crônica altamente prevalente e iniciada por infecções bacterianas, levando à destruição dos tecidos de sustentação dos dentes e se inicia pelo acúmulo de biofilme (NEWMAN et al., 2020). Entretanto, na região subgengival temos as bactérias anaeróbias Gram-negativas, sendo *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forshytia* e *Treponema denticola* as principais bactérias envolvidas na progressão e gravidade da doença (SANTOS; SIQUEIRA, 2016).

Tonetti et al. (2018) e Papanou et al. (2018) enfatizaram que a classificação de estágios está relacionada com a severidade da doença periodontite, sendo eles, (A) estágio I:

1-2mm de perda de inserção interproximal no sítio de maior profundidade de sondagem ou perda radiográfica no terço coronal; (B) estágio II: 3-4mm de perda de inserção interproximal no sítio de maior profundidade de sondagem ou perda radiográfica no terço coronal; (C) estágio III: 5mm ou mais de perda de inserção interproximal no sítio de maior profundidade de sondagem ou perda óssea radiográfica se estendendo à metade ou ao terço apical da raiz; e (D) estágio IV: 5mm ou mais de perda de inserção interproximal no sítio de maior profundidade de sondagem ou perda óssea radiográfica se estendendo à metade ou ao terço apical da raiz.

Ainda, os autores supracitados enfatizaram que o grau do doença que representa a velocidade da progressão da doença periodontal e seus efeitos na saúde sistêmica é sob dividido em: Grau A: progressão é lenta, sendo que a evidência será direta de não progressão de perda de inserção por 5 anos ou indireta de perda óssea/ ano de até 0,25mm; Grau B: progressão é moderada, possuindo que a evidência seja direta de progressão inferior a 2mm em 5 anos ou indireta de perda óssea/ ano de 0,25-1mm; Grau C: progressão é rápida, a evidência será direta de progressão igual ou superior a 2mm em 5 anos ou indireta de perda óssea/ ano superior a 1mm (PAPANOU et al., 2018; TONETTI et al., 2018).

Os bisfosfonatos são medicamentos que agem no remodelamento ósseo, foram estudados com a intenção de aproveitar os efeitos anti-reabsorvidos dessa droga, como melhorar o padrão de densidade óssea em áreas periodontais, sendo assim, este medicamento passou a ser usado nas doenças que alteram o metabolismo ósseo, como é o caso da osteoporose, doença de Paget, tumores malignos, metástases óssea e entre outras doenças que acometem os ossos (SANTOS, 2013). Tratam-se de medicamentos análogos sintéticos não metabólicos do pirofosfato que tem a ação de inibir a atividade e a proliferação das células ósseas, portanto os bisfosfonatos promovem redução da perda óssea. Os osteoblastos e osteoclastos, são células que compõem a matriz e atuam na remodelação óssea por meio da reabsorção e aposição (PASSERI et al., 2011).

O objetivo deste trabalho é verificar a ação dos bisfosfonatos na doença periodontal, enfatizando a conduta medicamentosa utilizada, sua ação e eficiência no controle da periodontite, com auxílio de revisão de literatura.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, utilizando as plataformas digitais Google Acadêmico e PubMed. As palavras chaves para a execução desta pesquisa foram: periodontite, bisfosfonatos e odontologia. Os critérios de inclusão foram bibliografias dos últimos 10 anos, escritos em língua portuguesa e inglesa, sendo utilizados livros, artigos periódicos e monografias. Entretanto, os critérios de exclusão foram artigos escritos em outros idiomas, leis, decretos, portarias, órgãos governamentais e referências legislativas, e bibliografias publicadas antes do período citado.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença periodontal é uma inflamação causada por uma interação entre o acúmulo do biofilme e metabólitos bacterianos produzidos sobre a margem gengival. A destruição causada em pacientes com periodontite depende do equilíbrio entre a virulência do biofilme local e a resposta imunológica do hospedeiro (OPPERMANN et al., 2012). Alguns fatores de risco relacionados ao desenvolvimento e agravamento da doença periodontal são: sexo, envelhecimento, tabagismo, deficiência nutricional, alteração hormonal, osteoporose, doença sistêmica, entre outros (SPEZZIA, 2016). Além disso, o dentista deve fazer acompanhamento do paciente e realizar alguns procedimentos como profilaxia, raspagem sub e supragengival

para remoção de placa bacteriana e cálculo, reduzindo a presença de bactérias e patógenos que possam agravar a condição periodontal (OLIVEIRA; GOMEZ, 2019).

O primeiro bisfosfonato lançado, inicialmente em 1977, foi o etidronato, indicado para o tratamento da osteoporose. Com o avanço da ciência, novas fórmulas foram criadas, como o alendronato e pamidronato em 1991 e o ácido zoledrônico/zoledronato e risendronato em 2001, momentos que demarcam as gerações dos Bisfosfonatos (COSTA, 2019). Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato nos quais a ponte de oxigênio é substituída por um carbono (P-C-P), formando duas cadeias principais (R1 e R2). A cadeia longa R2 determina a potência anti- reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Quando o bisfosfonato apresenta nitrogênio na cadeia R2, seu efeito torna-se potencializado (PATEL et al. 2011).

Poubel et al. (2012) e Costa (2019) atestam que os efeitos adversos dos bisfosfonatos são infrequentes, porém incluem pirexia, problemas na função renal, hipocalcemia, distúrbios gastrintestinais, úlcera péptica, dor óssea, esofagite e osteonecrose avascular induzida por drogas, sendo esta uma necrose dos maxilares que tem sido associada ao uso de bisfosfonatos.

Embora existam recomendações para interromper o uso dos Bisfosfonatos de dois a três meses antes de procedimentos invasivos, a literatura é controversa sobre este assunto já que a suspensão não consiste em uma estratégia de redução de risco para a Osteonecrose, visto que este medicamento possui ação residual na medida em que se liga ao osso, permanecendo no tecido ósseo por 10 anos ou mais. Para minimizar este problema, a literatura recomenda que sejam realizadas consultas odontológicas preventivas antes da terapia com os bisfosfonatos, o paciente poderá ser submetido à terapia periodontal para que alcance níveis de saúde satisfatórios, remoções cirúrgicas dentárias, adequação do meio bucal, bem como a adaptação satisfatória de próteses dentárias durante todo o percurso do tratamento por meio de bisfosfonatos, evitando, assim, a osteonecrose (VILELA-CARVALHO et al., 2018; PAIVA et al., 2021).

No tratamento das doenças de desordem esqueléticas é empregado os bifosfonatos, uma droga normalmente utilizada para tratar a perda de massa óssea. Ela age na redução da atividade osteoclástica e como benefício diminui a reabsorção óssea. Essa droga pode ser usada por via oral ou intravenosa, dependendo do caso. Por serem excelentes inibidores de osteoclastos (SANTOS et al., 2013; GABRIELLI et al., 2014). A incidência de osteonecrose após a administração intravenosa varia de 0,8% a 12%, enquanto para os que fazem administração via oral a incidência estimada é de 1 paciente a cada 100 mil (PREARO, 2014).

Antes do início da terapia com bisfosfonatos é indicado que o indivíduo passe por uma avaliação dental para realizar qualquer procedimento necessário e eliminar fontes de infecção. Após exodontias ou outras intervenções cirúrgicas, o tratamento somente deve ser iniciado depois do período de 4 a 6 semanas, quando o osso poderá se remodelar adequadamente (KHAN et al., 2015).

A osteonecrose é de difícil tratamento, e persiste por um longo período de tempo, se manifesta somente nos ossos da maxila ou da mandíbula, e até hoje não foi reportada em nenhum outro local do esqueleto humano. Atualmente o tratamento é focalizado no controle da progressão do quadro por meio de terapia antibiótica duradoura, profilaxia da área com antissépticos tópicos (Clorexidina 0,12%), e pequenas intervenções ambulatoriais de debridamento local (debridamento: retirada de tecido desvitalizado). Vários são os tratamentos apresentados na literatura. Esses tratamentos propõem uma melhora significativa,

no entanto, não existem informações literárias que comprovem a sua efetividade absoluta, deste modo a prevenção ainda é a melhor opção (SOUZA, 2017).

A causa da osteonecrose, associada ao uso de bisfosfonatos, permanece uma incógnita, uma hipótese seria que os bisfosfonatos afetam a distribuição do suprimento sanguíneo do osso por inibição do crescimento do endotélio vascular (SOUZA, 2020). Novas teorias sugerem que a osteonecrose é provocada em decorrência do desenvolvimento de osteomielite crônica. Bactérias dos gêneros *Actinomyces* e *Staphylococcus* contaminam e lesam o osso que, devido ao uso de bisfosfonatos, e, conseqüente diminuição da capacidade de reabsorção óssea, não consegue remover o tecido infectado com a rapidez necessária (LIMA et al., 2017).

Clinicamente a osteonecrose é visível e se apresenta como uma exposição dos ossos da maxila ou mandíbula, esses quadros clínicos podem ser variáveis, apresentado sintoma ou não, por semanas ou até meses. Quando se tem um quadro sintomático, ele se apresenta da seguinte forma: dor localizada, mobilidade dentária, fistulas que não cicatrizam, drenagem de pus e edema de tecido mole. Esses sintomas são comuns em locais que houve alguma extração ou algum tipo de cirurgia oral (RIGO et al., 2017).

Segundo Ruggiero et al. (2014), a Sociedade Americana de Cirurgia (SAC), em 2009, propôs uma categorização em 4 diferentes estágios de alteração óssea em região de maxila e mandíbula. Esta classificação inicia no estágio 0 – sem manifestações clínicas evidentes, até o estágio 3, no qual pode ser observado possíveis fraturas patológicas (Tab, 1).

**Tabela 1-** Estágios da osteonecrose

ESTÁGIO	DESCRIÇÃO
Em risco	Sem osso necrótico aparente em pacientes que têm sido tratados com bifosfonatos orais ou intravenosos.
Estágio 0	Ausência de sinais clínicos de osso necrótico, mas com achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas.
Estágio 1	Fistulas ou ossos necróticos expostos, com ausência de sintomatologia e infecção.
Estágio 2	Fistula ou ossos necróticos expostos, com presença de sintomatologia e infecção – com ou sem drenagem purulenta e presença de eritema.
Estágio 3	Exposição óssea necrótica com extensão além do osso alveolar (borda inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar, arco zigomático) com presença de sintomatologia dolorosa e associada à infecção, podendo resultar em fratura patológica e comunicação buco sinusal.

Fonte: RUGGIERO et al. (2014) (adaptado)

O paciente em estágio I apresenta fistula ou osso necrótico exposto, com ausência de sintomatologia e infecção, sendo a (fig,1). O que difere do estágio II que representa a sintomatologia dolorosa e infecção com ou sem drenagem purulenta e presença de eritema, sendo a (fig, 2). No estágio III, a exposição necrótica se estende além do osso alveolar (borda inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar, arco zigomático) e apresenta sintomatologia dolorosa e associada a infecção, podendo resultar em fratura patológica e comunicação buco sinusal (fig, 3) (BROZOSKI et al., 2012).



**Figura 1-** Estágio 1 da osteonecrose dos maxilares

Fonte: BROZOSKI et al. (2012)



Figura 2- Estágio 2 da osteonecrose dos maxilares Fonte: BROZOSKI et al. (2012)



Figura 3- Estágio 3 da osteonecrose dos maxilares Fonte: BROZOSKI et al. (2012)

Russel (2011) demonstra que os bifosfonatos são responsáveis por reduzir a perda óssea e melhorar os parâmetros inflamatórios, sendo assim temos a presença de uma terapia adjuvante para a doença periodontal, apesar de apresentar alguns efeitos colaterais como a osteonecrose. 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 periodontais, por outro lado, os bisfosfonatos também podem promover uma atividade anti-inflamatória, devido a inativação da matriz metaloproteinase, são enzimas que digerem proteínas da matriz extracelular e apresentam funções importantes nos estágios de cicatrização (KARAKAN et al., 2017).

De acordo com a literatura, os bisfosfonatos levaram a uma diminuição significativa na inflamação e nível de marcadores do metabolismo ósseo, com melhora nos parâmetros clínicos periodontais. Uma redução no infiltrado inflamatório, juntamente com menor recrutamento de neutrófilos, atividade da mieloperoxidase, mediadores inflamatórios, metaloproteinases de matriz e colagenase, gelatinase e elastase podem explicar o efeito anti-inflamatório. Clinicamente, o efeito anti- inflamatório dos bisfosfonatos foi marcado por uma redução na taxas de sangramento gengival (BARGMAN et al., 2012).

#### 4 CONCLUSÃO

Conclui- se que os bisfosfonatos são medicamentos que atuam no remodelamento ósseo com o intuito de melhorar o padrão de densidade óssea em áreas periodontais, portanto a doença periodontal é uma inflamação causada pelo acúmulo de biofilme sobre a margem gengival, sendo uma doença multifatorial e as medidas preventivas nada mais é que uma boa higienização, sendo assim através de uma anamnese adequada iremos ter alguns recursos complementares sendo as radiografias e as tomografias computadorizadas. O uso dos bisfosfonatos permanece no tecido ósseo por 10 anos ou mais, ela age na redução da atividade osteoclástica e diminui a reabsorção óssea podendo ser administrada via oral ou intravenosa,

porém há uma incidência maior na administração intravenosa do que na oral para ocorrer osteonecrose, portanto os bisfosfonatos além de ser responsável por reduzir a perda óssea também possui uma melhoria para os parâmetros inflamatórios, apesar de apresentar efeitos colaterais como a osteonecrose, sendo assim é necessário fazer uma avaliação dental antes do início da terapia com os bisfosfonatos, pois a causa da osteonecrose permanece como uma incógnita e há falta de estudos nessa área.

## REFERÊNCIAS

BARGMAN, R. et al. Comparable outcomes in fracture reduction and bone properties with RANKL inhibition and alendronate treatment in a mouse model of osteogenesis imperfecta. **Osteoporos Int**, v. 23, p.1141-1150, 2012.

BROZOSKI, M. A. et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, n.2, p. 260-270, 2012.

COSTA, R. P. et al. Diagnóstico periodontal: um fluxograma de decisão para a nova classificação. **Rev Port Estomatol Cir Max**, v. 60, n. 4, p. 189-196, 2019.

GABRIELLI, M. A. C. Uso de Bisfosfonato e suas complicações nos maxilares. **APCD Araraquara News**, v. 1, n.1. p. 6-7, 2014.

KARAKAN, N. C. et al. Investigating the effects of systemically administered strontium ranelate on alveolar bone loss 94 histomorphometrically and histopathologically on experimental periodontitis in rats. **J Periodontol**, v. 88, n. 2, p. 24-31, 2017.

KHAN, A. A. et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **J Bone Miner**, v. 30, n.1, p. 3-23, 2015.

LIMA, B. K. S. et al. Perfil microbiológico bucal dos pacientes portadores de osteonecrose maxilar induzida por bisfosfonatos. **Rev Investigação Biomédica**, v.9, n.2, p. 187-197, 2017.

OLIVEIRA, N. P.; GOMEZ, N. A. D.; Influência das alterações hormonais advindas do climatério nos tecidos bucais. **Arq Bras Ciênc saúde**, v. 44, n. 3, p. 203-208, 2019.

OPPERMANN, R. V. et al. Periodontal disease and systemic complications. **Braz Oral Res**, v. 26, n. 1, p. 39-47, 2012.

PAIVA, C. L. O. C. et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos: Revisão sistemática. **Res Soc Dev**, v. 10, n. 5, 2021.

PAPAPANOU, P. N. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri- Implant Diseases and Conditions. **J Clin Periodontol**, v. 45, p. 162- 170, 2018.

PASSERI L. A. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 4, p. 401-407, 2011.

PATEL, V., N. M. et al. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw--a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 49, n. 4, p. 251-257, 2011.

POUBEL, V. L. N. et al. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. **Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac**, v. 12, n. 1, p. 33-42, 2012.

PREARO, T. C. **A influencia no uso de Bifosfonato na odontologia**. 2014. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP, Araçatuba, 2014.

RIGO, R. F. et al. Osteonecrose perimplantarrelacionada ao uso de bisfosfonatos: Revisão de literatura. **RvACBO**, v. 26, n.1, p. 31-37, 2017.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw–2014. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 72, p. 1938-1956, 2014.

RUSSEL, R. G. G. Mechanisms of action of Bisphosphonates: similarities and differences and their potencial influence on clinical efficacy. **Osteoporos Int**, v. 19, p. 733- 759, 2011.

SANTOS, A. F. **Bifosfonatos e implantodontia**. 2013. 42f. Monografia - Associação Educativa do Brasil – SOEBRAS/ Faculdade Unidas do Norte de Minas – FUNORTE, Brasília, 2013.

SANTOS, V. T. A.; SIQUEIRA, L. C. B.; Tabaco e doenças periodontais. **Rev Cient Multidisciplinar UNIFLU**, v. 1, n. 1, p. 90-97, 2016.

SOUZA, T. B. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos intravenosos. **Rev Cathedral**, v. 2, n. 1, p. 1-11, 2020.

SOUZA, Y. F. **Uso de Bifosfonatos e a osteonecrose dos maxilares**. 2017. 42 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Odontologia) – Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, Araruna, 2017.

SPEZZIA, S. Inter-relação entre hormônios sexuais e doenças periodontais nas mulheres. **Rev Periodontia**, v. 26, n. 2, p.40-47, 2016.

TONETTI, M. S. et al. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **J Clin Periodontol**, v. 45, p. 149-161, 2018.

VILELA- CARVALHO, L. N. et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **CES Odontologia**, v. 31, n. 2, p. 48-63, 2018.