

A implicação do uso de uma biguanida na redução dos processos reabsortivos e inflamatórios presentes na periodontia - Revisão de literatura.



<https://publicacoesacademicas.fcrcs.edu.br>

COMUNICAÇÃO ORAL

Maria Priscylliana de Fátima Arcelino Couto priscylliana.ac@hotmail.com

Gabriella Macário Brito Oliveira

Henrique Cabral de Sá

Larissa da Silva Bezerra

Nadine Pinheiro Linhares

Teófilo Felipe Santiago

Vilana Maria Adriano Araújo

vilanamaria@unicatolicaquixada.edu.br

RESUMO

A periodontite se intensifica quando associada à Diabetes Mellitus, visto que a interação dessas duas patologias pode desencadear atraso da cicatrização, redução da remodelação óssea, limitação da formação de colágeno e estímulo nos processos inflamatórios. Os hipoglicemiantes, como a metformina (MF), podem auxiliar na redução dos níveis de glicemia e seu papel na periodontite tem sido estudado. Diante do exposto, objetivou-se revisar a literatura acerca da implicação do uso de uma biguanida, a MF, na redução dos processos reabsortivos e inflamatórios presentes na periodontia. Para tanto, pesquisaram-se os descritores periodontite, metformina e perda óssea alveolar na base de dados Pubmed nos últimos 5 anos. Os descritores foram combinados entre si, encontrando no total de 16 artigos, sendo selecionados 7 estudos, com base na leitura de títulos e resumos. 1 estudo pré-clínico observou que a MF foi capaz de reduzir a perda óssea alveolar de animais submetidos à indução da periodontite. 5 estudos clínicos observaram os efeitos benéficos da MF na melhora dos parâmetros periodontais, sendo um destes realizado em indivíduos fumantes. Ainda, 1 estudo in vitro destacou o papel da MF na redução da expressão de citocinas inflamatórias. Em suma, a MF demonstrou uma atividade anti-inflamatória e antirreabsortiva, visto que melhorou os parâmetros periodontais e reduziu a perda óssea alveolar.

Palavras-chave: periodontite; metformina; perda óssea alveolar.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal é definida como uma disfunção inflamatória crônica que apresenta como propriedades a inflamação gengival, sangramento na sondagem, reabsorção do osso alveolar e perda de inserção entre o dente e o osso alveolar (PRADEEP et al., 2015), esta pode ser influenciada por alterações sistêmicas, como a diabetes e obesidade (BAK et al., 2012). A diabetes mellitus consiste em uma condição patológica que apresenta aspectos clínicos e genéticos diferentes de doenças metabólicas, visto que apresenta uma alteração dos níveis de glicose no plasma (PRADEEP et al., 2013). Ainda, a diabetes favorece a danos nocivos ao reparo ósseo, devido a redução dos números de genes que causam a diferenciação de

osteoblastos e ao prejuízo na formação de matriz extracelular (BOUILLON, 1991; KAWAGUCHI et al., 1994; LU et al., 2003, LINDHE et al., 2010). Há uma relação íntima entre a doença periodontal e a diabetes, uma vez que na interação entre essas duas condições ocorre atraso na cicatrização, apoptose de células osteoblástica e fibroblásticas importantes na renovação do osso alveolar reabsorvido, limitação da liberação de colágeno e exacerbação dos processos inflamatórios (GRAVES et al., 2006, LINDHE et al., 2010).

Quanto à abordagem farmacológica para a diabetes, encontram-se inúmeras opções de classes farmacológicas que podem ser utilizadas de forma isolada ou associada, como anti-hiperglicemiantes (acarbose), secretagogos (sulfoniluréias, repaglinida, nateglinida) e os sensibilizadores da ação de insulina (metformina, tiazolidinedionas) (ARAÚJO et al., 2000).

Recentemente, têm sido demonstrados os efeitos da metformina, a qual pertence à classe das biguanidas. Na periodontia a metformina exerce o seu efeito hipoglicemiante ao diminuir a glicose do plasma basal e pós-prandial, além de atuar no bloqueio da formação de glicose por células hepáticas do fígado. Ainda, ocorre um decréscimo na captação de glicose pelas células intestinais, melhorando a utilização e a absorção de glicose. Este fármaco possui finalidades vantajosas, como redução de peso, níveis baixos de lipídios no sangue e a precaução de problemas vasculares. Adicionalmente, apresenta efeitos benéficos no tratamento de ovários policísticos (PRADEEP et al., 2017).

Nesse sentido, objetivou-se revisar a literatura acerca da implicação do uso de uma biguanida na redução dos processos reabsortivos e inflamatórios presentes na periodontia.

METODOLOGIA

Pesquisaram-se os correspondentes em inglês dos descritores periodontite, metformina e perda óssea alveolar na base de dados Pubmed nos últimos 5 anos. Inicialmente, foi realizada a busca a partir da combinação dos descritores periodontite e metformina, sendo obtidos 9 artigos. Destes, foram selecionados 7 estudos, com base na leitura de títulos e resumos. Em uma segunda busca, foram combinados os descritores periodontite e perda óssea alveolar, sendo obtidos 4 artigos. Destes, foram selecionados 3 estudos. Em uma terceira busca, foram combinados os três descritores, sendo encontrado 3 estudos. Após a coleta dos artigos e a remoção das réplicas dos estudos encontrados nas três buscas, foram incluídos 7 estudos, dos quais 1 consistia em ensaio pré-clínico, 5 em ensaios clínicos e 1 estudo in vitro. Foram excluídos os artigos de revisão de literatura, os que não estavam disponíveis para leitura na íntegra e aqueles que não abordavam o assunto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bak et al. (2012), em um estudo pré-clínico, induziram a periodontite por ligadura em ratos e avaliaram os efeitos da metformina (10 mg/kg, via intraperitoneal) na estrutura óssea e na atividade de osteoclastos, osteoblastos e adipócitos. Os autores obtiveram que a metformina reduziu a perda óssea alveolar dos animais e estimulou a diferenciação de osteoblastos de forma significativa, entretanto esse efeito não foi presente em osteoclastos e adipócitos. Assim demonstra-se o papel da metformina no processo de osteogênese.

Rao et al. (2013) estudaram os efeitos do gel de metformina 1% em indivíduos fumantes, e inferiram que esta abordagem favoreceu a redução dos níveis de perda óssea e maiores níveis de inserção clínica, em relação ao grupo placebo.

Pradeep et al. (2013) realizaram um estudo randomizado e objetivaram a verificação da atividade do gel de metformina nas concentrações de 0,5, 1 e 1,5%, os quais foram aplicados localmente e associados com raspagem e alisamento radicular. Os autores constataram que os pacientes submetidos à aplicação de metformina apresentaram um acréscimo nos níveis de inserção clínica e redução da profundidade de sondagem e dos defeitos ósseos, quando comparados ao grupo placebo.

Pradeep et al. (2015), em um estudo randomizado, avaliaram os efeitos do gel de metformina 1% associado ou não à fibrina rica em plaquetas em desbridamento radicular à retalho. Após 14 dias do procedimento cirúrgico, observou-se que a fibrina associada ou não com a metformina demonstraram uma redução da profundidade de sondagem, ganho de inserção clínica, em relação ao grupo submetido apenas ao procedimento de retalho. Após 9 meses, constatou-se que a fibrina combinada à metformina proporcionou uma redução da profundidade de defeitos intraósseos, observados em radiografias.

Pradeep et al. (2016) estudaram os efeitos do gel de metformina 1% associado com raspagem e alisamento radicular, e compararam esses resultados com o placebo. Os autores observaram que houve um decréscimo na profundidade de sondagem e nos defeitos intraósseos, além de ganho de inserção clínica.

Pradeep et al. (2017) analisaram os efeitos do gel de metformina 1% aplicados em bolsas periodontais e utilizada como adjuvante na raspagem e alisamento radicular. Após 3 e 6 meses, houve uma menor profundidade de sondagem e maior nível de inserção clínica, em relação ao grupo placebo.

Os estudos de Pradeep et al. enfatizaram o papel do gel da metformina na melhora dos parâmetros periodontais, como profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e defeitos intraósseos. Os ensaios divergiram quanto à população do estudo, nas concentrações utilizadas e no local de aplicação. Em 2015, Pradeep et al. trouxe uma associação com plaquetas de fibrina, obtendo também um resultado benéfico e positivo nos parâmetros clínicos.

Kang et al. (2017), em um estudo in vitro, observaram os efeitos aditivos dose-dependentes da metformina em culturas de fibroblastos gengivais humanos, influenciados por lipopolissacarídeos de *Porphyromonas gingivalis*. A metformina foi capaz de reduzir a expressão de citocinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , induzidas por lipopolissacarídeo.

CONCLUSÕES

Neste presente estudo, abordou-se a influência do uso da metformina (medicamento pertencente à classe das biguanidas, utilizada em pacientes diabéticos tipo 2) sobre a doença periodontal, e conclui-se que a metformina, por possuir características osteogênicas, teve um resultado satisfatório sobre a periodontite, reduzindo os processos reabsortivos e inflamatórios que se fazem presentes nela.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, L. M. B.; BRITTO, M. M. S.; CRUZ, T. R. P. Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções. **Arq. Bras. Endocrinol Metab**, v. 44, n. 6, pp. 509-518, dec. 2000.
- BAK, E. J.; PARK, H. G.; KIM, M.; KIM, S. W.; KIM, S.; CHOI, S. H., CHA J. H., YOO Y. J. The Effect of Metformin on Alveolar Bone in Ligature-Induced Periodontitis in Rats: A Pilot Study. **J Periodontol**, v. 81, n. 3 pp. 412-419, mar. 2010.
- BOUILLON, R. Diabetic bone disease. **Calcified Tissue International**, v. 49, pp. 155-160, 1991.
- GOEL, K.; PRADHAN, S.; BHATTARIA, M. D. Effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with moderately controlled type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis in Nepalese population. **Clin Cosmet Investig Dent**, v. 17, n.9, pp.73-80, jul. 2017.
- GRAVES, D. T.; LIU, R.; ALIKHANI, M.; AL-MASHAT, H.; TRACKMAN, P. C. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis-impact on periodontal pathology. **Journal of Dental Research**, v. 85, pp. 15-21, 2006.
- KANG, W.; WANG, T.; HU, Z.; LIU, F.; SUN, Y.; GE, S. Metformin Inhibits P. gingivalis Lipopolysaccharide (LPS) influenced Inflammatory Response in Human Gingival Fibroblasts via Regulating Activating Transcription Factor-3 (ATF3) Expression. **J Periodontol**, v. 26, pp. 1-20, may 2017.
- KAWAGUCHI, H.; KUROKAWA, T.; HANADA, K.; HIYAMA, Y.; TAMURA, M.; OGATA, E.; MATSUMOTO, T. stimulation of fracture repair by recombinant human basic fibroblast growth factor in normal and streptozotocin-diabetic rats. **S Endocrinology**, v. 135, pp. 774-781, 1994.
- LINDHE, J.; LANG, N. P.; KARRING, T. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**, 5ª edição. Guanabara Koogan, 2010.
- LU, H.; KRAUT, D.; GERSTENFELD, L. C.; GRAVES, D. T. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. **Endocrinology**, v. 144, pp. 346-352, 2003.
- PRADEEP, A. R.; NAGPAL, P.; KARVEKAR, S.; PATNAIK, K.; NAIK, S. B. GURUPRASAD, C. N. Platelet-Rich Fibrin With 1% Metformin for the Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. **J. Periodontol**, v. 86, n. 6, pp. 729-737, june 2015.
- PRADEEP, A. R.; PATNAIK, K.; NAGPAL, K.; KARVEKAR, S.; RAMAMUTHY, BL.; NAIK, SB., SUKE, D.; SINGH, P.; RAJU, A. Efficacy of locally-delivered 1% metformin gel in the treatment of intrabony defects in patientswith chronic periodontitis:a randomized, controlled clinical trial. **J Investig Clin Dent**, V. 7, N. 3, pp.239-245, august 2016.

PRADEEP, A. R.; PATNAIK, K.; NAGPAL, K.; KARVERKAR, S.; GURUPRASAD, C. N., KUMARASWAMY, K. M. Efficacy of 1% Metformin Gel in Moderate And Severe Chronic Periodontitis Subjects: A Randomized Controlled Clinical Trial. **J Periodontol**, v. 21, pp. 1-10, jul. 2017.

PRADEEP, A. R.; RAO, N. S.; SAVITHA, B. N.; MINAL, K. Efficacy of Varying Concentrations of Subgingivally Delivered Metformin in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. **J. Periodontol**, v. 84, n. 2, pp. 212-220, february 2013.

RAO, N. S.; PRADEEP, A. S.; KUMARI, M.; SAVITHA B. N. Locally Delivered 1% Metformin Gel in the Treatment of Smokers with Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. **J Periodontol**, v. 84, n. 8, pp. 1165-1171, august 2013.