

VICTOR JEAN-MARC ROBERT MARTINO

**ANÁLISE DO USO DE ANTIMICROBIANOS LOCAIS
NO TRATAMENTO PERIODONTAL**



UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2018

VICTOR JEAN-MARC ROBERT MARTINO

**ANÁLISE DO USO DE ANTIMICROBIANOS LOCAIS
NO TRATAMENTO PERIODONTAL**



UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2018

VICTOR JEAN-MARC ROBERT MARTINO

**ANÁLISE DO USO DE ANTIMICROBIANOS LOCAIS
NO TRATAMENTO PERIODONTAL**

Atesto da originalidade deste trabalho

Orientadora: Dr^a Sílvia Cunha

Dissertação apresentada à Universidade
Fernando Pessoa, como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

(Victor Martino)

SUMÁRIO

A periodontite é uma doença inflamatória que causa a destruição dos tecidos de suporte ao dente. Caracterizada por etiologia multifatorial, as bactérias patogênicas presentes na área periodontal são os principais agentes responsáveis pela doença.

O tratamento não cirúrgico da periodontite consiste no desbridamento mecânico por raspagem e alisamento radicular (SRP) em combinação com o controle eficiente da placa bacteriana. Apesar da eficácia comprovada, esta abordagem terapêutica apresenta, no entanto, algumas limitações. Por estes motivos, nos últimos anos, têm vindo a ser estudados meios adjuvantes ao tratamento não cirúrgico, como a administração de fármacos antimicrobianos.

Vários agentes antimicrobianos sistêmicos ou locais têm sido usados eficazmente no tratamento da infeção periodontal. A administração local de agentes antimicrobianos, seja sob a forma de fibras, gel, chips, ou microesferas, permite manter concentrações adequadas e constante no local da infeção, durante um período de tempo desejado, e reduz os efeitos adversos da administração sistémica.

O objetivo deste trabalho de revisão bibliográfica foi avaliar o interesse e o potencial da utilização dos agentes antimicrobianos locais, na doença periodontal e comparar sua eficácia com administração sistémica dos referidos agentes terapêuticos.

Palavras-chave: Sistema de administração local de medicamentos, antibióticos, agentes antimicrobianos, doença periodontal, bolsas periodontais, raspagem e alisamento radicular, clorexidina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, tetraciclina.

ABSTRACT

Periodontitis is an inflammatory disease that causes destruction of tooth supporting tissues, characterized by multifactorial etiology with pathogenic bacteria being the primary etiologic agents that live in the subgingival area.

The basic treatment of chronic periodontitis is a mechanical debridement of periodontal pockets by scaling and root planing (SRP) in combination with efficient plaque control. Despite the proven efficacy, this therapeutic approach has, however, some limitations. So in recent years, have been studied adjuvants means to nonsurgical treatment, like administration of antimicrobial agentes, with the aim of improving the short and medium term, the healing periodontal.

Various antimicrobial agents have been used effectively in the management of periodontal infection. Whether in the form of fibers, gel, chips, or microspheres, degradable or not, local administration of antimicrobial agents allows to maintain high and more constant concentrations at the target site for a desired period of time and reduces the adverse effects due to an systemic administration of antibiotics.

The objective of this work of literature review was to evaluate the interest and potential of the use of local antimicrobial agents in periodontal disease and to compare their efficacy with systemic administration of antibiotic agents.

Keywords: Local drug delivery system, antibiotics, antimicrobial agentes, periodontal disease, periodontal pockets, scaling and root planing, chlorhexidine, doxycycline, minocycline, metronidazole, tetracycline.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Mestre Sílvia Cunha, por toda a sua ajuda, paciência, conhecimentos transmitidos e por estar sempre disponível quando preciso, mesmo em diferentes países. Muito obrigado.

À todos os professores com quem tive aulas durante o meu percurso académico, obrigado por todos os conhecimentos transmitidos durante vários anos, e pelas suas ajudas, paciências e gentilezas para um estudante estrangeiro como sou.

À Universidade Fernando Pessoa, pelos 4 anos passados na instituição, foi uma experiência de conhecimento maravilhosa.

Aos meus amigos de Portugal, franceses e portugueses, por todos os bons momentos passados juntos, durante estes últimos anos.

Aos meus amigos de França, os melhores, sempre presentes, apesar de 4 anos de distância.

À minha namorada, pela sua presença e seu apoio durante este último ano.

Ao meu tio e padrinho, pela sua grande ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional que sempre me deram. Agradeço-lhes tudo o que tenho e tudo o que sou.

E finalmente à minha avó, obrigado por todo o teu amor e a tua extrema gentileza, sempre presente para nós. Temos saudades tuas.

A todos, um grande e sincero obrigado

ABREVIATURAS

A.a – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

β – Beta

CBM – Concentração Bactericida Mínima

CHX – Clorexidina

CIM – Concentração Inibitória Mínima

CV – Complexo Vermelho

DGS – Direção Geral de Saúde

DOX – Doxíciclina

DP – Doença Periodontal

EUA – Estados Unidos

FDA – Food and Drug Administration (inglês)

FG – Fluido Gengival

MM – Microesferas de Minociclina

PB – Placa Bacteriana

P.g – *Porphyromonas gingivalis*

SRP – Scaling and Root Planing (inglês)

UFC – Unidade formadora de colónias

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	5
A. MATERIAIS E MÉTODOS.....	7
II. DESENVOLVIMENTO	8
A. O PERIODONTO	8
1. Anatomia do periodonto	8
1.1 A gengiva.....	8
1.1.1 Gengiva marginal.....	8
1.1.2 Gengiva inserida.....	9
1.1.3 Gengiva interdentária.....	9
1.2 Ligamento periodontal.....	9
1.3 Cimento radicular.....	9
1.4 Osso alveolar.....	10
2. Doença periodontal.....	10
2.1 Gengivite.....	10
2.2 Periodontite.....	11
2.2.1 Características específicas das infecções periodontais.....	13
2.3 Fatores de risco	13
2.3.1 Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.....	14
2.3.2 Diabetes	15
2.3.3 Tabaco.....	15
2.3.4 Stress.....	16
2.3.5 Obesidade.....	16
2.3.6 Osteoporose	17
2.3.7 Outros fatores.....	17
3. Microbiologia periodontal	18
3.1 Placa bacteriana ou biofilme.....	18
3.2 Relação dos microrganismos da placa bacteriana com doenças periodontais	19
3.2.1 Critérios para identificação dos patógenos periodontais.....	19
3.2.2 Patógenos periodontais e fatores de virulência.....	19
3.2.3 Mecanismos de patogenicidade.....	21
4. Tratamento da doença periodontal.....	22
4.1 Diagnóstico clínico em Periodontia	22
4.1.1 Anamnese.....	22
4.1.2 Exame clínico.....	22
4.1.3 Exame radiográfico.....	22
4.1.4 Análises clínicas.....	23

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

4.2	Procedimentos no tratamento da doença periodontal	23
4.2.1	Higiene oral praticada pelo paciente.....	23
4.2.2	Tratamento mecânico.....	24
4.2.3	Tratamento químico: Antibioterapia	24
B.	ANTIMICROBIANOS EM PERIODONTIA	25
1.	Definição de antimicrobiano, antibiótico e antisséptico	25
2.	Antimicrobianos mais usados em Periodontia.....	26
2.1	Antibióticos.....	26
2.1.1	β -lactâmicos.....	27
2.1.2	Tetraciclina.....	27
2.1.3	Nitroimidazóis.....	28
2.1.4	Macrólidos	28
2.1.5	Lincosamidas.....	28
2.2	Antissépticos.....	30
2.2.1	Clorexidina.....	30
3.	Administração local de antimicrobianos.....	30
3.1	Fibras de tetraciclina (Actisite® e Periodontal Plus Ab™).....	32
3.2	Chip de Clorexidina (Periochip®).....	35
3.3	Gel de metronidazol (Elyzol®).....	38
3.4	Gel de doxiciclina (Atridox®).....	39
3.5	Esferas de minociclina (Arestin®).....	41
4.	Resistências bacterianas.....	47
III.	DISCUSSÃO	49
A.	Comparação da ação de fármacos antimicrobianos de uso local e sistêmico no tratamento da DP	49
1.	Vantagens de antimicrobianos de ação local	49
2.	Desvantagens de antimicrobianos de ação local.....	50
IV.	CONCLUSÃO.....	52
V.	BIBLIOGRAFIA.....	53

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Descrição anatômica dum dente	8
Figura 2: Estrutura do periodonto	10
Figura 3: Diagrama dos complexos microbianos.....	20
Figura 4: Um exame radiográfico	23
Figura 5: Concentração media de tetraciclina (◆) no FGC durante um tratamento com fibras de tetraciclina (Actisite®), de doxiciclina (●) após aplicação de Atridox®, e de metronidazol (▲) após aplicação do gel Elyzol®	33
Figura 6: (A) Periochip (contém 2.5mg de gluconato de clorexidina). (B) Colocação do Periochip na bolsa periodontal após SRP.....	36
Figura 7: Concentração da clorexidina na bolsa periodontal em função do tempo	36
Figura 8: Seringas A e B antes da utilização. A mistura dos conteúdos das seingas deve ser realizanda antes da administração para a formação do gel Atridox®.	40
Figura 9: Administração do gel Atridox® numa bolsa periodontal com seringa anexada a uma cânula.....	40
Figura 10: (A) Cartucho carregado com MM. (B) Administração das MM na bolsa periodontal.....	43

INDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classificação de Doenças Periodontais	13
Tabela 2: Mecanismos de ação dos antibióticos usados em odontologia.....	27
Tabela 3: Principais antibióticos utilizados em Periodontia, espectro de atividade e efeitos adversos	29
Tabela 4: Medicamentos a liberação local comercializados, e utilizados no tratamento das periodontites.....	45
Tabela 5: Resumo das potenciais vantagens da administração local de agentes antimicrobianos vs uma administração sistêmica no tratamento da DP.....	50

I. INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma das doenças inflamatórias crônicas mais prevalente em todo o Mundo que, quando não tratada, leva à destruição dos tecidos de suporte ao dente, o periodonto e, pode progredir até à perda dentária. Geralmente, é precedida pela gengivite que corresponde à fase inicial da DP, que consiste na inflamação do tecido gengival que circunda o dente.

Apesar de ser de natureza multifatorial, a acumulação de biofilme bacteriano é o principal fator etiológico das doenças periodontais. No entanto, a progressão da doença também pode ser influenciada por condições sistêmicas, como a diabetes *mellitus* ou o tabagismo onde a relação com a periodontite tem sido amplamente estudada (Miranda *et al.*, 2014; Chambrone *et al.*, 2016).

O biofilme bacteriano ou placa dental consiste num depósito de microrganismos orais, proteínas humanas, vírus e restos de alimentos (Akcalı e Lang, 2017) formado regularmente sobre e em torno dos dentes produzindo ácidos que desmineralizam o esmalte dos dentes, e podem causar danos à mucosa gengival.

Entre as mais de 700 espécies bacterianas que foram identificadas na microbiota oral, apenas um pequeno grupo de 10 a 15 espécies foi identificado, como significativamente associado ao início e progressão da periodontite (Herrera *et al.*, 2012). Como prevenção desta doença inflamatória, o tratamento periodontal não cirúrgico, designadamente a raspagem e alisamento radicular (SRP) é considerado como a base de todo o tratamento periodontal (Aimetti, 2014). Apesar da eficácia comprovada, esta abordagem mecânica apresenta algumas limitações, como a incapacidade de aceder a bolsas periodontais profundas, irregularidades de superfície e áreas de furca. Por estes motivos, nos últimos anos, têm vindo a ser estudados meios adjuvantes ao tratamento não cirúrgico, com o intuito de melhorar, a curto e a médio prazo, a cicatrização periodontal.

A avaliação de terapias de administração sistémica e o desenvolvimento de dispositivos locais de libertação de fármacos é um aspecto importante no tratamento periodontal (Scholz *et al.*, 2017).

Para complementar a terapia não cirúrgica, existe uma terapia antimicrobiana adjuvante que pode ser administrada de forma sistémica ou local. A terapia antimicrobiana

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

sistêmica tem sido útil no tratamento de bolsas periodontais, mas envolve doses de fármacos, relativamente altas, com ingestão repetida durante um período de tempo prolongado para atingir as concentrações inibitórias necessárias no fluido gengival (Singh *et al.*, 2009). A administração sistêmica tem a vantagem de atingir patógenos amplamente distribuídos na cavidade oral, incluindo aqueles em nichos orais não-dentais, como o dorso da língua e as criptas das amígdalas (Jepsen e Jepsen, 2016). Mas aumenta a possibilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana, de alteração da flora comensal e do aumento dos potenciais efeitos adversos, como reação alérgica ou anafilática, distúrbios gástricos, náuseas, vômitos (Puri e Puri, 2013).

Na terapia antimicrobiana local, os fármacos antimicrobianos são administrados em doses muito inferiores às exigidas na administração sistêmica, reduzindo o risco de efeitos colaterais sistêmicos graves associados aos fármacos (Kalsi *et al.*, 2011). No entanto, a sua aplicação está limitada a lesões clinicamente isoladas com bolsas localizadas ou sítios não recorrentes (Herrera *et al.*, 2012).

Existem várias opções de fármacos antimicrobianos que podem ser administrados localmente na mucosa oral, como os antibióticos metronidazol, minociclina, doxiciclina e tetraciclina ou o antisséptico, como a clorexidina. Estes fármacos administrados, localmente, nas bolsas periodontais podem inibir ou eliminar os microrganismos periodontopatogênicos, como por exemplo a *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) ou *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) (Da Rocha *et al.*, 2015). Uma das etapas importantes da elaboração de antimicrobianos locais é a escolha do veículo, pois este deve permitir uma liberação contínua e prolongada do fármaco no local da inflamação e permanecer numa concentração efetiva para durar o período de tempo adequado. O tipo de veículo utilizado no antimicrobiano local, encontra-se no mercado sob várias formas, tais como fibras, gel, *chips*, polímeros, pomadas, etc.

Os objetivos deste trabalho de revisão bibliográfica foram:

Avaliar o interesse e o potencial da utilização dos agentes antimicrobianos locais, na DP e;

Comparar eficácia da administração local com a sistêmica dos referidos agentes terapêuticos.

A. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho teve por base uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos, retirados das bases de dados informáticas: PubMed, ScienceDirect, Google Scholar e Scopus. Foi realizado de forma independente e limitado a artigos e livros publicados entre 2007 e 2017, escritos em inglês, espanhol, português e francês. No entanto, há algumas referências bibliográficas anteriores, desde da década 70, devido à sua inerente importância científica no contexto deste trabalho.

Os artigos foram selecionados, de acordo com a leitura do resumo e critérios de inclusão como: agentes antimicrobianos locais; doença periodontal; tratamento periodontal; libertação local; periodontite; gengivite; raspagem e alisamento radicular; biofilme bacteriano; metronidazol; clorexidina; tetraciclina; doxiciclina e minociclina.

A pesquisa de dados recolhidos resultou num total de 110 artigos e livros de imenso interesse científico.

II. DESENVOLVIMENTO

A. O PERIODONTO

1. Anatomia do periodonto

O periodonto, do grego *peri*: em volta de e, *odonto*: dente, é composto por todos os tecidos orais que rodeiam e suportam os dentes. Esses tecidos incluem a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar (Figura 1).

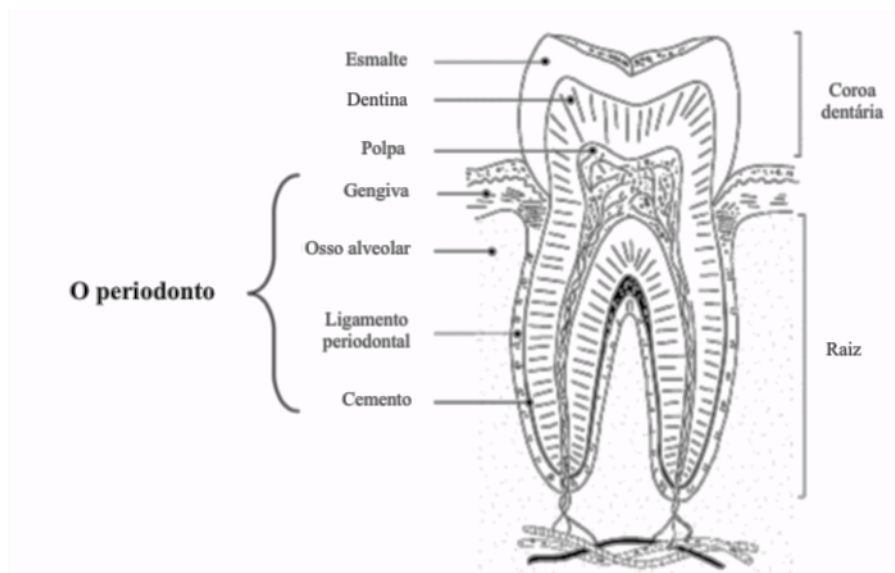


Figura 1: Descrição anômica dum dente (Adaptado de Laval, I., 2013).

1.1 A gengiva

A gengiva é a mucosa que reveste o osso alveolar, e representa a parte mais reveladora do estado periodontal, que sob condições saudáveis é diretamente visível ao exame oral. A gengiva saudável tem cor rosa pálido, e exibe em três áreas: a gengiva marginal, inserida e interdentária, dependendo da região.

1.1.1 Gengiva marginal

A gengiva marginal ou livre compreende o tecido gengival das áreas mais próximas aos dentes. É a porção terminal ou borda da gengiva de fixação dentária.

Existe um espaço entre os dentes e a gengiva livre que designa-se de sulco gengival, com uma profundidade que variável entre 0,5 a 2 mm. É um espaço raso ou fenda em redor do dente delimitado pela superfície dental de um lado e o epitélio de revestimento da gengiva marginal no outro. É neste sulco que ocorre a produção e depósito de

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

cálculo subgingival que se não for removido, afunda no sulco e forma as bolsas periodontais (Hauteville, 2011). A determinação clínica da profundidade do sulco gengival é um importante parâmetro de diagnóstico.

1.1.2 Gengiva inserida

A gengiva inserida está localizada sob a gengiva livre e separada pelo sulco gengival acima e da mucosa alveolar abaixo pela linha muco-gengival. Esta gengiva tem cor rosa pálido, é firme e resistente, pois possui queratina fortemente aderida, através de fibras de colagénio ao periosteio que recobre o osso alveolar. É parte importante da gengiva e a sua espessura é um parâmetro clínico de relevo.

1.1.3 Gengiva interdentária

A gengiva interdentária ou papila interdentária preenche os espaços interdentais. A sua forma num determinado espaço interdental depende do ponto do contato entre dois dentes adjacentes e da presença ou ausência de algum grau de recessão gengival, ou seja, a gengiva segue o contorno dos dentes, de acordo com as suas formas, tamanhos e as posições.

1.2 Ligamento periodontal

O ligamento periodontal é constituído por tecido conjuntivo ricamente vascularizado, apresenta uma rede de fibras de colagénio orientadas e agrupadas em feixes, que garantem a fixação entre o cemento e o osso alveolar. A função principal é auxiliar as forças a que são submetidos os dentes durante a mastigação e como este tecido é ricamente inervado e vascularizado, é também responsável pela nutrição do periodonto e pela sua regeneração celular.

1.3 Cimento radicular

O cimento radicular é constituído por um tecido conjuntivo mineralizado especializado formado de cristais de hidroxiapatite que recobre a superfície da raiz dentária. Permite a união do ligamento periodontal do osso alveolar à raiz do dente assegurando a fixação dentária e, ainda contribui no processo de reparação após dano da superfície radicular. Há dois tipos de cimento: o cimento acelular e o cimento celular.

1.4 Osso alveolar

O osso alveolar é o principal suporte do órgão dental. É definido, como parte constituinte da mandíbula e das maxilas que formam o suporte dos alvéolos dentários. Envolve a raiz do dente ligado às fibras do ligamento periodontal. O osso das paredes dos alvéolos dentários está delimitado por um osso compacto preenchido por osso esponjoso. O osso alveolar surge e degenera com o dente.

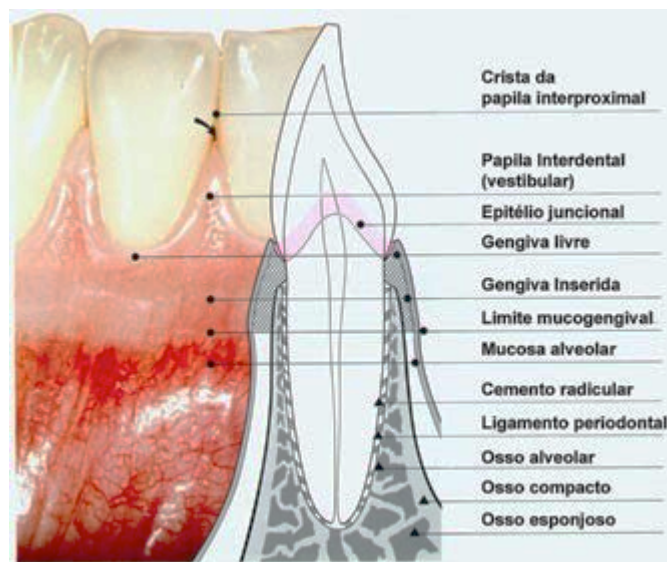


Figura 2: Estrutura do periodonto (Adaptado de Bulhões, 2016).

2. Doença periodontal

A doença periodontal (DP) ou, mais corretamente, as doenças periodontais, são um conjunto de doenças inflamatórias orais que afetam os tecidos de suporte e de fixação dos dentes e que manifestam-se em dois tipos de patologias: a gengivite e a periodontite. A inflamação é a causa mais precoce e comum da DP. Quando confinada, apenas às gengivas, denomina-se de gengivite, por outro lado, se além das gengivas atingir os tecidos periodontais subjacentes, passa a ser designada de periodontite (Eley *et al.*, 2012).

2.1 Gengivite

A gengivite ou inflamação da gengiva é a patologia mais comum. Trata-se de uma inflamação superficial da gengiva, caracterizada clinicamente por hemorragia (sangramento da gengiva, durante a escovagem) e edema gengival, alteração da cor

(gengiva vermelha), presença de exsudato crevicular e sem perda de fixação dentária. Inicialmente estes sinais clínicos podem ser reversíveis através de uma correta higiene oral (Dentino *et al.*, 2013).

A causa primária da doença consiste na acumulação da placa bacteriana sobre a superfície dentária. Trata-se de uma película viscosa e incolor constituída predominantemente de bactérias e de resíduos alimentares que se forma, de modo contínuo, sobre a superfície dentária e traduz uma inadequada higiene oral. Se a placa não for removida pela escovagem e uso de fio dental diariamente, os microrganismos presentes na placa produzem toxinas (ácidos) que irritam a mucosa gengival, causando uma inflamação aguda da gengiva, ou seja, uma gengivite. Neste estágio inicial da doença, os danos podem ser revertidos, uma vez que o osso e o tecido conjuntivo de suporte não foram alcançados. Entretanto, se a gengivite não for tratada, ela pode evoluir para uma periodontite e causar danos graves e permanentes na dentição.

De acordo com Charon (2010), a gengivite é provavelmente a expressão clínica de uma resposta fisiológica de defesa inflamatória do periodonto a um elemento irritante de natureza bacteriana presente na placa dentária.

Relativamente à gengivite induzida por placa, existem outros fatores que, quando associados, podem potenciar esta doença oral, como por exemplo, a gravidez, a diabetes *mellitus*, a leucemia. Terapêuticas como por exemplo, a ciclosporina A, a fenitoína, a nifedipina podem provocar hipertrofia gengival, bem como casos de má nutrição por déficit de vitamina C, entre outros (Charon, 2010).

2.2 Periodontite

A periodontite pode ser definida como uma doença crónica, de carácter inflamatório, que afeta, de forma irreversível, as estruturas de suporte dentário. Ainda que, menos prevalente que a gengivite, a periodontite é causada por microrganismos específicos, que juntamente com fatores ambientais, como o tabaco, o stress e fatores genéticos, provocam a destruição gradual do ligamento periodontal, do tecido conjuntivo e do osso alveolar. A recessão gengival e a formação de bolsas periodontais são situações frequentemente encontradas em periodontites (Darveau, 2010; Dentino *et al.*, 2013; Slots, 2013).

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

A periodontite caracterizada de “severa” (pode conduzir à perda de dentes), está presente em 5 a 20% da maioria da população adulta no mundo (AlJehani, 2014). Existem vários tipos de periodontites, que são resumidos na classificação de Armitage (1999) atualmente utilizada, como referência nesta área e inclui a periodontite crônica, periodontite agressiva, periodontite associada à doença sistêmica e periodontite necrosante (Tabela 1). As periodontites mais frequentemente encontradas são a periodontite crônica e a periodontite agressiva (Jaoui, 2008).

A periodontite crônica é localizada, quando há menos de 30% das áreas orais envolvidas e é caracterizada de generalizada, quando há mais de 30% de sítios contaminados. A periodontite crônica é a forma mais comum e afeta principalmente os adultos, mas também pode atingir os mais jovens. Geralmente, está associada a uma variedade precisa da amostra microbiana e com uma quantidade importante de placa subgengival associada. Progressão lenta ou moderada com possíveis períodos de avanço rápido, pode ser associada as doenças sistêmicas, como diabete *mellitus*, infecção por VIH, fatores locais predispostos à periodontite e fatores ambientais, como o tabaco e stress emocional (Bulhões, 2017).

A periodontite agressiva pode ser localizada ou generalizada, normalmente atinge pessoas saudáveis, jovens adultos (influência genética), não existe nenhuma correlação entre a quantidade de depósitos microbianos e a severidade da doença, as lesões são generalizadas, atingindo a maioria dos dentes, sem distribuição típica, e ocorre uma rápida perda de fixação dentária e destruição óssea. Uma característica microbiana que define a periodontite agressiva é a presença de algumas espécies bacterianas, como a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) e a *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) em elevadas concentrações na placa subgengival (Jaoui, 2008).

Tabela 1: Classificação de Doenças Periodontais (Adaptado de Armitage, 1999).

Doenças Periodontais	
1. Periodontite Crônica	4. Doenças Periodontais Necrosantes
2. Periodontite Agressiva	A. Gingivite Ulcerativa Necrosante
3. Periodontite Como Manifestação de Doenças Sistêmicas	B. Periodontite Ulcerativa Necrosante
A. Associada a discrasias sanguíneas	5. Abscessos Periodontais
Neutropenia adquirida	A. Abscesso Gingival
Leucemias	B. Abscesso Periodontal
Outros	C. Abscesso Pericoronário
B. Associada a distúrbios genéticos	6. Periodontite Associada a Lesões Endodônticas
Neutropenia cíclica e familiar	7. Condições e Deformidades Congênitas ou Adquiridas
Síndrome de Down	A. Fatores modificadores locais da doença gengival ou periodontal, relacionados com dente
Deficiência de adesão leucocitária	Fatores anatômicos dentais
Síndrome de Papillon-Lefèvre	Restaurações/ Aparelhos dentais
Síndrome de Chediak-Higashi	Fraturas Radiculares
Síndrome de histiocitose	Reabsorção radicular cervical e deslocamento do cimento
Doença de acúmulo de glicogênio	B. Deformidades e condições mucogengivais ao redor do dente
Agranulocitose infantil genética	C. Deformidades e condições mucogengivais em rebordos edêntulos
Síndrome de Cohen	D. Trauma oclusal
Síndrome de Ehlers-Danlos	
Hipofosfatasia	
Outras	
C. Outras não especificadas	

2.2.1 Características específicas das infecções periodontais

Embora as doenças periodontais apresentem algumas características comuns com outras doenças infecciosas, existem algumas particularidades que são bem diferentes. O principal detalhe é a morfologia do dente que fornece uma superfície para a colonização de várias espécies bacterianas. As bactérias podem aderir ao dente, às superfícies epiteliais da gengiva, à bolsa periodontal, ao tecido conjuntivo subjacente e a outras bactérias previamente aderidas a essas superfícies. Ao contrário da superfície externa do organismo, a superfície dentária não descama e, assim, a colonização microbiana é extremamente facilitada, mesmo com a renovação constante do fluido salivar (Socransky e Haffajee, 2010).

2.3 Fatores de risco

Os microrganismos presentes na placa bacteriana são um dos principais fatores etiológicos da DP (Dentino *et al.*, 2013). Apesar da existência de bactérias periodontopatogênicas seja essencial, a sua presença não é suficiente para causar periodontite. Fatores inerentes ao hospedeiro, como fatores genéticos e ambientais são igualmente importantes para o início, progressão e severidade da patologia (Eley *et al.*, 2012).

Os fatores de risco desempenham um papel importante na resposta do hospedeiro à infecção periodontal. A identificação desses fatores ajuda os pacientes na prevenção e no tratamento da DP (Genco e Borgnakke, 2013).

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

Genco e Borgnakke (2013) referem que os fatores sociais, como tabagismo, consumo de álcool ; várias doenças, como a diabetes mellitus, obesidade, síndrome metabólica, osteoporose, baixo teor de cálcio e de vitamina D, são componentes que podem agravar as patologias orais.

Os fatores genéticos, também possuem importante papel na DP e podem permitir o clínico direcionar os pacientes na prevenção e na detecção precoce desta doença.

Slots (2013) e AlJehani (2014), abordam outra perspectiva de fatores de risco distinguindo os fatores de risco em modificáveis e não modificáveis. Sendo assim considerados o tabaco, diabetes, stress, obesidade, grau de higiene oral e o estado socio-económico, como fatores de risco modificáveis, enquanto que a predisposição genética, osteoporose, sexo, raça e o intensidade de resposta imunológica do hospedeiro, como fatores de risco não modificáveis.

2.3.1 Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Atualmente, é reconhecido que algumas doenças sistémicas podem aumentar o risco de infecções periodontais. Como doença inflamatória, a periodontite ocorre frequentemente se a resposta do hospedeiro ou o seu sistema imunológico estiverem comprometidos, como acontece no caso da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Estudos nos anos 90, mostraram que as doenças periodontais eram mais prevalentes e graves em indivíduos VIH-positivos, do que em pacientes não infetados (Socransky e Haffajee, 2010). Patogénios periodontais característicos, como *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* e *A. Actinomycescomitans*, foram encontrados frequentemente em sítios com periodontite em indivíduos infetados pelo VIH.

No entanto, a relação entre o VIH e a progressão da periodontite tem sido recentemente questionada. Os indivíduos infetados pelo VIH podem apresentar periodontite localizada grave, mas não foi comprovado que existe uma relação direta de causa-efeito entre as duas condições, ou seja, atualmente, não há provas que correlacionem a seropositividade do VIH com a periodontite progressiva (Stabholz *et al.*, 2010).

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

2.3.2 Diabetes

Outra doença sistêmica que tem sido associada ao aumento na prevalência e na incidência da DP é a diabetes.

Para AlJehani (2014), um dos principais sinais orais de diabetes é a gengivite e a periodontite. Os doentes com diabetes *mellitus* não controlada têm mais facilmente episódios de recorrência de DP, após tratamento periodontal. (Dentino *et al.*, 2013).

Para Løe, e Grossi *et al.* (*cit. in* Stabholz *et al.*, 2010) a diabetes é a única doença sistêmica diretamente relacionada com a perda de inserção dentária e a periodontite é considerada, como uma das complicações preocupante da diabetes, respectivamente.

Stabholz *et al.* (2010) concluíram, que devido à evidência que a diabetes mal controlada é um importante fator de risco para o desenvolvimento e progressão da periodontite crônica, recomenda-se que o controle desta condição patológica seja um elemento decisivo no tratamento periodontal, particularmente em casos de maior gravidade.

2.3.3 Tabaco

O tabagismo exerce um efeito destrutivo nos tecidos periodontais e aumenta a taxa de progressão da doença periodontal (Zini *et al.*, 2011).

Os fumadores com doença periodontal parecem mostrar menos sinais clínicos de inflamação e sangramento gengival em comparação com os não fumadores, o que poderia ser explicado pelo fato que a nicotina exerce uma vasoconstrição local, reduzindo perda de sangue, edema e outros sinais clínicos de inflamação (AlJehani, 2014). Chambrone e colaboradores (2016) referem ainda que fumar produtos de tabaco afeta a ecologia bacteriana oral e a vascularização do periodonto dos pacientes, incluindo alterações na quimiotaxia e fagocitose das células polimorfonucleares, diminuição da produção de anticorpos, aumento da adesão bacteriana às células epiteliais da mucosa oral e alteração da síntese do colagénio (Chambrone *et al.*, 2016).

Zambon *et al.* (*cit. in* Stabholz *et al.*, 2010) encontraram maior prevalência de patógenos periodontais, tais como, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* e *P. gingivalis* em fumadores atuais e antigos, em comparação com pessoas que nunca fumaram.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

No caso de uma análise feita pelo “National Health and Nutrition Examination Survey” nos Estados Unidos (EUA), Tomar e Asma (*cit. in Stabholz et al.*, 2010) mostraram que os fumadores ativos têm cerca de quatro vezes maior probabilidade de desenvolverem um quadro de periodontite, do que as pessoas não fumadoras. Os autores calcularam que 41,9% dos casos de periodontite na população adulta dos EUA eram atribuíveis ao consumo atual do tabaco e que 10,9% dos casos de periodontite eram atribuíveis ao tabagismo mais antigo.

2.3.4 Stress

Observações clínicas e estudos epidemiológicos sugerem que o stress, depressão e ansiedade são fatores potenciais que podem precipitar a DP. O stress está associado à falta de higiene oral, ao aumento da secreção de glucocorticóides que podem prejudicar a função imune, o aumento da resistência à insulina e o risco potencialmente aumentado para a instalação de um quadro de periodontite (AlJehani, 2014). Pessoas com stress prolongado têm tendência a negligenciar a sua higiene, a fumar mais, têm distúrbios do sono, dieta pobre, conduzindo-as a um estado de fadiga e a uma deterioração da saúde em geral e periodontal (Ouhayoun, 2011).

2.3.5 Obesidade

A obesidade parece estar associada à DP e a outras doenças crónicas pela inflamação crónica sistémica que proporciona. Além da placa dentária, Nishida *et al.* (2005) afirma que a obesidade é o segundo fator de risco mais importante, após o tabagismo, na destruição inflamatória do tecido periodontal. Vários estudos confirmam que o excesso de peso, o aumento de peso e o aumento da circunferência da cintura são fatores de risco para o desenvolvimento da periodontite (Stabholz *et al.*, 2010; Suvan *et al.*, 2011; Keller *et al.*, 2015; Winning e Linden, 2017).

À medida que a dimensão dos adipócitos aumenta, há um incremento das concentrações de ácidos gordos livres podendo recrutar macrófagos no tecido adiposo, resultando na secreção de citocinas (como o fator de necrose tumoral- α que segundo Kelso (*cit in* Charon, 2010) está envolvida num grande número de doenças inflamatórias crónicas e na destruição dos tecidos próximos), que podem desempenhar um papel importante na promoção da DP através da destruição do tecido periodontal e da reabsorção óssea (Jimenez *et al.*, 2012).

2.3.6 Osteoporose

A osteoporose é uma doença esquelética sistémica caracterizada pela perda de densidade óssea e a deterioração da micro-arquitetura óssea com conseqüente aumento da fragilidade do osso e suscetibilidade à fratura. Trata-se de uma grave preocupação com a saúde pública e é amplamente prevalente nos países desenvolvidos, particularmente em mulheres no período de pós-menopausa, porque as deficiências hormonais contribuem intensamente na perda óssea nas mulheres, nesta fase fisiológica (Geurs, 2007).

A relação entre a osteoporose e a DP emergiu do facto que, ambas as condições envolvem perda óssea e podem partilhar percursos patológicos comuns. Parece existir um risco aumentado de DP na presença de osteoporose que baseia-se na hipótese que a osteoporose resulta na perda de densidade mineral óssea em todo o esqueleto, incluindo nas maxilas e mandíbula. A baixa densidade óssea presente nos ossos da cavidade oral conduz a um aumento de porosidade do osso alveolar, alterações no padrão das trabéculas ósseas, podendo levar a uma maior reabsorção de osso alveolar após a infeção pelos microrganismos periodontopatogénios. Embora muitas referências bibliográficas proponham a associação entre osteoporose e periodontite em seres humanos, essa associação é fraca e continua a ser muito discutível (Stabholz *et al.*, 2010).

2.3.7 Outros fatores

Existem outros fatores, como a idade, o sexo e a condição sócio-económico que são fatores menos importantes, mas que devem ser considerados, porque podem ter incidência no desenvolvimento da periodontite (AlJehani, 2014).

A relação entre idade e periodontite é complexa. Estudos iniciais demonstraram que a prevalência e a gravidade da periodontite aumentam com a idade, sugerindo que esta possa ser um marcador para perda de tecido periodontal de suporte. Assim, Albandar e colaboradores (*cit in* Charon, 2010) mencionam que a prevalência e a generalização da perda de fixação dentária aumentam consideravelmente com o avanço da idade. Nos seus estudos, eles observaram que 29% dos pacientes entre 30 e 54 anos tiveram uma periodontite, enquanto para pessoas com mais de 55 anos, a percentagem atinge 50%. No contexto sócio-económico, as periodontites são mais severas nas populações que vivem em países em desenvolvimento.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

As gengivites e periodontites muitas vezes podem ser associadas a uma deficiência nutricional, tal como de vitaminas, proteínas e hidratos de carbono. Portanto, é possível que a desnutrição possa desempenhar um papel decisivo no início e no desenvolvimento da periodontite (Charon, 2010).

Relativamente, ao sexo, parece que o sexo masculino poderia ser um fator de risco. De facto, independentemente das idades, localizações geográficas e etnias, vários estudos relatam uma maior destruição periodontal nos homens, em relação à população feminina, talvez por menor adesão às práticas adequadas de higiene oral (Genco e Borgnakke, 2013; AlJehani, 2014).

3. Microbiologia periodontal

3.1 Placa bacteriana ou biofilme

Todas as superfícies do corpo humano são expostas a colonização por uma grande variedade de microrganismos. Em geral, a microbiota estabelecida vive em harmonia com o hospedeiro. A renovação constante das superfícies por descamação impede a acumulação de grandes quantidades de microrganismos. Na cavidade oral, em particular os dentes apresentam uma superfície dura não-descamativa que favorece o desenvolvimento de grandes depósitos bacterianos que formam a conhecida placa bacteriana (PB).

Os aglomerados bacterianos formados na cavidade oral são principalmente na forma de biofilmes (que descreve uma comunidade microbiana relativamente indefinida associada a superfície do dente) com carácter distinto, de acordo com a sua localização, composição celular e atividades metabólicas (Charon, 2010).

Atualmente, estão descritas mais de 700 espécies bacterianas que foram identificadas na cavidade oral humana, ilustrando a extrema diversidade que pode existir no mundo microbiano (Holt e Ebersole, 2005).

Existem dois tipos principais de PB correspondentes a dois microambientes distintos: a placa supragengival que encontra-se na coroa dentária, e é principalmente aeróbica e na saliva. Produtos da dieta dissolvidos na saliva são fontes importantes de nutrientes para os microrganismos constituintes da referida placa.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

O segundo tipo de PB é descrita de placa subgingival é constituída por comunidades bacterianas acumuladas no sulco gengivo-dental entre o tecido da gengiva e o tecido do dente, consiste numa população quase exclusivamente, de natureza anaeróbica (Charon, 2010).

3.2 Relação dos microrganismos da placa bacteriana com doenças periodontais

3.2.1 Critérios para identificação dos patogénios periodontais

Por mais de um século, os clássicos “postulados de Koch” foram utilizados para definir uma relação causal entre um agente infeccioso e uma doença. Os critérios para definição de patogénios das doenças periodontais foram assim baseados nos referidos postulados, ou seja, a espécie deve ser encontrada mais frequentemente e em maior número nos casos de infeção, do que em indivíduos sem manifestação de doenças ou com diferentes formas de doença (Papapanou e Lindhe, 2015).

3.2.2 Patogénios periodontais e fatores de virulência

Como já referido, normalmente existe um equilíbrio benéfico na relação entre a microbiota e o hospedeiro. A interrupção desta harmonia é considerada como um fator relevante para o desenvolvimento de patologias orais (Suzuki *et al.*, 2013).

Na gengivite, a microflora subgingival presente revela uma coexistência de bactérias Gram positivo, como *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus sanguinis*, *Fusobacterium nucleatum*, e bactérias Gram negativo, como *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, entre outras (Lockhart *et al.*, 2012).

Enquanto, a microflora encontrada na periodontite é composta principalmente de bactérias anaeróbias Gram negativo (Haffajee e Socransky, 1994).

O Complexo vermelho (CV), que agrupa a *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* (Figura 3), são os agentes microbianos patogénicos mais marcantes na DP adulta. Essas bactérias são geralmente, localizadas em associação nas bolsas periodontais, sugerindo que algumas dessas espécies bacterianas possam estar implicadas na destruição do tecido periodontal, de forma cooperativa (Suzuki *et al.*, 2013)

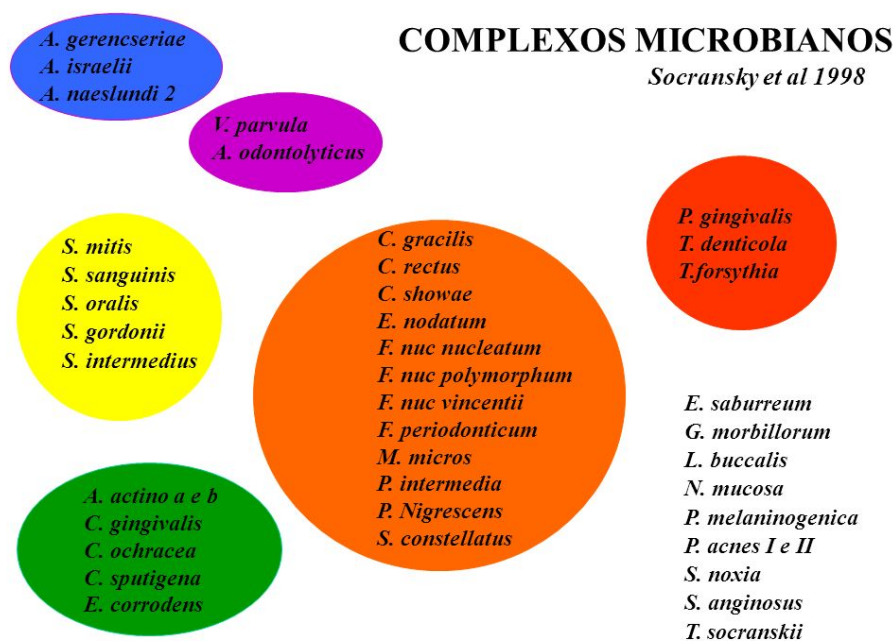


Figura 3: Diagrama dos complexos microbianos (Adaptado de Socransky *et al.*, 1998).

As bactérias possuem diversos fatores de virulência. Estes são moléculas secretadas por esses patógenos no sulco gengival, que modulam a resposta inflamatória e causam destruição direta dos tecidos periodontais, degradação das fibras de colágeno, aprofundamento progressivo das bolsas periodontais, perda de osso alveolar e, conseqüentemente, perda de fixação dentária. A destruição dos tecidos periodontais é mediada por enzimas proteolíticas, como colagenases, queratinases e proteases (Leszczyńska *et al.*, 2011).

De acordo com Socransky e Haffajee (2010), *P. gingivalis* possui muitos fatores de virulência desde, a sua capacidade de adesão, de coagregação através de fimbrias, hemaglutininas e outras proteínas membranares; também possuem a capacidade de ultrapassar os mecanismos de defesa do hospedeiro através de lipopolissacarídeos presentes na cápsula; o poder de inibir a migração de células polimorfonucleares (PMN), através de uma barreira epitelial e tem demonstrado afetar a produção ou a degradação de citocinas em células dos mamíferos. As proteases produzidas pela bactéria são de grande importância na virulência de *P. gingivalis*, porque provocam disfunção nas respostas inflamatórias e imunológicas conduzindo à degradação de várias proteínas essenciais na integridade do tecido conjuntivo da mucosa oral (Suzuki *et al.*, 2013).

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

Por sua vez, *T. Forsythia*, necessita de se coagregar à *P. gingivalis* para proliferar no biofilme oral. Socransky *et al.* (*cit in* Curtis, 2015) observaram que o crescimento desse microrganismo demonstrou ser intensificado pela co-cultivação e assim aparece mais frequentemente em sítios subgingivais. Inagaki *et al* (*cit in* Suzuki *et al.*, 2013) descrevem que a *P. gingivalis* com as suas vesículas membranares facilitam a ligação e a invasão de *T. forsythia* às células epiteliais da mucosa oral. Essa espécie demonstrou produzir atividade proteolítica semelhante a tripsina, além de induzir morte celular por apoptose e levar a produção de citocinas pró-inflamatórias, as quimiocinas, por diversas células do hospedeiro.

Acerca da *T. Denticola*, esta apresenta a capacidade de adesão, tanto à *P. gingivalis* como à *T. forsythia* por meio de adesinas. Esta espécie bacteriana produz peptidases e proteases, que funcionam como fatores de virulência para o hospedeiro (Curtis, 2015 ; Dentino *et al.*, 2013).

Para além dos microrganismos agrupados no CV, no Simpósio Mundial de Periodontia (Consensus Report, 1996) foi também considerada a *A. actinomycetemcomitans* como sendo um patógeno associado às periodontites, devido à sua presença persistente e em elevado número nas bolsas periodontais. Esta espécie bacteriana produz uma variedade de metabolitos potencialmente nocivos ao hospedeiro, como a leucotoxina, que tem a capacidade de invadir as células epiteliais da gengiva humana *in vitro* e é capaz de induzir a morte celular por apoptose (Socransky e Haffajee, 2010).

3.2.3 Mecanismos de patogenicidade

Como anteriormente referido, para um microrganismo oral causar doença é necessário que ele seja capaz de aderir e colonizar o local e, ainda ter capacidade de produzir fatores que danifiquem diretamente os tecidos do hospedeiro. Para colonizar os sítios gengivais, uma espécie bacteriana deve possuir as capacidades de,

- Adesão - aderir a uma ou mais superfícies disponíveis, podendo ser com adesinas nos dentes, no epitélio, no sulco, na bolsa, ou coagregar-se com outras bactérias presentes nas superfícies orais do hospedeiro.
- Crescimento - multiplicar-se no sulco gengival e/ou na bolsa periodontal num meio favorável para o crescimento microbiano.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

- Proteção individual – defender-se dos mecanismos de defesa do hospedeiro (anticorpos, glicoproteínas salivares, ...), do fluxo da saliva e do deslocamento mecânico durante a mastigação e a fonação.

4. Tratamento da doença periodontal

4.1 Diagnóstico clínico em Periodontia

O diagnóstico da periodontite é determinado através da história do paciente, e do exame clínico e radiográfico. Esses exames, clínico e radiográfico, permitem avaliar a perda de fixação dentária, o grau de recessão gengival e o estado de carência óssea em toda a cavidade oral.

4.1.1 Anamnese

O objetivo da anamnese é conhecer se há presença de doenças, e em caso afirmativo qual o tratamento e o tempo de duração. Além disso, a idade do paciente, história clínica familiar, hábitos de higiene orais, tabagismo... são parâmetros importantes a ter presentes para o diagnóstico.

4.1.2 Exame clínico

O diagnóstico baseia-se sobretudo nos sinais clínicos. O exame clínico avalia o número, o estado e posição dos dentes, o grau de higiene oral, a quantidade de placa bacteriana, o grau de sangramento gengival, a saúde gengival (presença de edema, modificação da cor, sensibilidade à dor e à temperatura, presença de hipertrofia e/ou recessão gengival), grau de mobilidade e migração dentária, presença de cáries, ...

Um outro parâmetro clínico importante é a presença e avaliação da profundidade das bolsas periodontais (Milano e Guerra-Milano, 2017).

4.1.3 Exame radiográfico

Uma avaliação radiográfica completa não será sistemática, porque a sondagem periodontal não fornece informações precisas sobre a presença ou ausência de bolsas periodontais. Contudo, o exame radiográfico ajuda na avaliação da quantidade de osso presente, da perda óssea na área de furca, do comprimento e da morfologia da raiz e a diagnosticar as lesões associadas ou fatores locais que intensificam a DP, como cáries, cálculo dental, ... (Figura 4).



Figura 4: Um exame radiográfico (Adaptado de Verdalle, 2011).

4.1.4 Análises clínicas

Outra técnica de avaliação de doenças orais é o recurso às análises clínicas. Um exame microbiológico pode ser realizado a partir do fluido gengival, abscesso gengival e da colheita do conteúdo da bolsa periodontal, cujos resultados preliminares podem auxiliar a identificação do agente microbiano em horas na cultura primária, através de testes rápidos ou das suas características morfológicas e culturais, a identificação rigorosa do género e espécie não deve ser minimizada e pode requerer no mínimo 24 horas, estes dados presumptivos podem auxiliar o diagnóstico e orientar o clínico para uma determinada antibioterapia e evitar a prescrição totalmente empírica do tratamento (AFSSAPS, 2011).

4.2 Procedimentos no tratamento da doença periodontal

4.2.1 Higiene oral praticada pelo paciente

Uma das responsabilidades do médico dentista consiste em instruir ao paciente, o método mais indicado de higiene oral. É essencial que o paciente perceba que é o ator principal do seu tratamento. A motivação do doente é fundamental, porque a saúde periodontal é apoiada por hábitos diários e adequados, como o controlo efetivo da placa bacteriana, a eliminação do tabaco e uma dieta equilibrada. A higiene bucal praticada pelo paciente é a condição *sine qua non* para o sucesso do tratamento periodontal. A adesão do doente às recomendações médicas, aos tratamentos dentários e à terapia, constitui uma importante etapa para o sucesso do tratamento da DP.

Quando a higiene bucal não é adequada e há inflamação do periodonto, o recurso clínico será mais invasivo, como a limpeza das bolsas periodontais, em maior ou menor profundidade consoante a gravidade da situação periodontal.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

4.2.2 Tratamento mecânico

O desbridamento mecânico, ou seja o raspagem e o alisamento radicular, sempre foi e ainda é a terapia “*gold standard*” para o tratamento periodontal. A sua eficácia tem sido comprovada e é inegável. Envolve a ruptura de biofilmes bacterianos pela ação mecânica de um instrumento manual ou elétrico e a remoção da placa supra e subgingival. A sua finalidade é a diminuição da carga bacteriana total e a mudança das condições ambientais dos nichos bacterianos, como são as bolsas periodontais e, ainda permite restaurar a higiene e o acesso à limpeza por parte do paciente. No entanto, o tratamento mecânico permanece muito inespecífico e existe alguns pacientes que não respondem adequadamente a este procedimento.

i Raspagem

A técnica de raspagem é o processo pelo qual a placa bacteriana é separada e eliminada das superfícies dos dentes e dos bordos gengivais.

ii Alisamento radicular

O alisamento radicular consiste na limpeza cuidadosa das superfícies das raízes dentárias para remover a placa subgingival e alisar a raiz do dente para remover toxinas bacterianas e dificultar a posterior adesão microbiana. Assim, retira subprodutos bacterianos que contribuem para a inflamação e retardam a cicatrização ou a reinserção da gengiva nas superfícies dos dentes. É desejável obter uma superfície lisa, dura e limpa. Este procedimento é mais eficaz, quando associado à raspagem.

4.2.3 Tratamento químico: Antibioterapia

Apesar da eficácia, o tratamento mecânico nem sempre é suficiente, pois apresenta algumas limitações, como a dificuldade de acesso a bolsas periodontais profundas, concavidades, lesões nas furcas e que impede a eliminação completa de algumas bactérias patogénicas resistentes. Nas situações mais complexas, o clínico recorre à prescrição de antimicrobianos (antibióticos ou antissépticos), de via tópica ou sistémica, de modo a debelar a infeção bacteriana.

A sensibilidade bacteriana aos fármacos antimicrobianos varia com as estirpes responsáveis pelo processo infeccioso. A escolha da terapêutica antimicrobiana a ser prescrita, se possível deve ser de acordo com o resultado preliminar do exame microbiológico e as condições de saúde do paciente (AFSSAPS, 2011).

B. ANTIMICROBIANOS EM PERIODONTIA

Está bem documentado que a DP, e em particular a periodontite é resultado de uma infecção bacteriana local com uma microflora patogénica no interior da bolsa periodontal. A microflora encontrada na periodontite é complexa e composta principalmente por bactérias anaeróbias Gram negativo (Haffajee e Socransky, 1994). Terapias tradicionais para DP, como referido anteriormente, incluem o desbridamento mecânico para romper a flora subgingival e fornecer superfícies radiculares limpas, lisas e biologicamente compatíveis. Porém, em alguns casos, a anatomia complexa da raiz dentária e os contornos da lesão podem dificultar o procedimento e impedir a redução suficiente da carga bacteriana para tornar a superfície do dente biologicamente saudável. Além disso, o controlo periódico da placa supragingival é essencial para evitar a recolonização da área subgingival por agentes patogénios periodontais.

No entanto, formas graves ou agressivas de periodontite em indivíduos jovens, geralmente podem não ser interrompidas apenas por tratamento mecânico. Há, também situações, em que a repetição do tratamento não é eficaz para erradicar a infecção. Esta dificuldade clínica pode estar relacionada com a persistência dos patogénios presentes nas bolsas periodontais ou pela produção de fatores de virulência das bactérias que podem contornar ou diminuir o sistema de defesa do hospedeiro (Dodwad *et al.*, 2012).

Nesse contexto, os agentes antimicrobianos assumem elevada importância, como adjuvantes do tratamento mecânico.

1. Definição de antimicrobiano, antibiótico e antisséptico

Um agente antimicrobiano é uma substância química que mata (microbicida) ou inibe o desenvolvimento (microbiostático) de microrganismos, como bactérias, fungos, vírus. Existem diversas substâncias que são antimicrobianos com ação antifúngica, antiviral, mas os mais utilizados em periodontia são os antibióticos e os antissépticos.

O antibiótico é definido, como uma substância farmacológica, natural ou sintética que, em baixas concentrações, mata bactérias (efeito bactericida) ou inibe o seu crescimento (efeito bacteriostático). Os antibióticos atuais são, na sua maioria, substâncias sintéticas ou modificadas derivadas de moléculas produzidas na natureza, como mesmo por microrganismos.

A modificação química das moléculas dos antibióticos é uma constante na indústria farmacêutica, no sentido de alargar a atividade antibacteriana, como melhorar parâmetros farmacocinéticos essenciais (Ouhayoun, 2011). No caso dos antibióticos, eles atuam, apenas sobre bactérias, com maior ou menor especificidade dependente do seu espectro de ação e podem ser de uso interno ou externo do organismo animal.

Por outro lado, os antissépticos são substâncias que inibem o crescimento ou matam microrganismos em tecidos vivos, como a pele, mucosas, feridas, ... Estas substâncias químicas podem exibir atividades diversas como, antimicrobiana, antifúngica e antiviral (Combemorel, 2016).

2. Antimicrobianos mais usados em Periodontia

2.1 Antibióticos

Além da ação mecânica local, como o SRP, pode-se acrescentar a este procedimento mecânico uma terapia não cirúrgica por administração de antibióticos sistêmicos ou locais para eliminar a infecção nas bolsas periodontais (Ahamed *et al.*, 2013).

Nas últimas duas décadas, médicos dentistas e microbiologistas adotaram a antibioterapia periodontal, como um complemento eficaz ao tratamento mecânico convencional das doenças periodontais (Kapoor *et al.*, 2012).

A escolha do tipo de antibiótico a prescrever, tem que ter em conta o mecanismo de ação (Tabela 2) e a dose, que são dependentes das espécies bacterianas envolvidas na infecção e do grau de gravidade da mesma. Os médicos dentistas prescrevem entre 7% a 11% das várias classes de antibióticos (Dar-Odeh *et al.*, 2010), quer de uso sistémico ou local, os mais prescritos são as tetraciclina (doxiciclina, minociclina), as penicilinas (amoxicilinas, isoladas ou associadas ao ácido clavulânico), os nitroimidazóis (metronidazol isolado ou associado à amoxicilina), os macrólidos (espiramicina, azitromicina, clindamicina) e, ainda as lincosamidas.

Tabela 2: Mecanismos de ação dos antibióticos usados em odontologia.

Antibióticos	Mecanismos de ação dos antibióticos
β -lactâmicos (penicilina)	Interrompem a síntese da parede celular (peptidoglicano)
Tetraciclina	Inibição da síntese proteica por união à subunidade 30S ribossomal
Macrólidos, Lincosamida	Inibição da síntese proteica por união à subunidade 50S ribossomal
Nitroimidazóis	Inibição da síntese do ADN

2.1.1 β -lactâmicos

A amoxicilina pertence ao grupo dos antibióticos β -lactâmicos, trata-se de uma aminopenicilina, com um radical hidroxilo, o que permite uma melhor absorção por via oral, pois exibe uma boa penetração na mucosa oral. É o antibiótico de primeira escolha, para o tratamento das infecções da cavidade oral. No entanto, os estafilococos produtores de enzimas β -lactamases são resistentes a este tipo de antibiótico. As β -lactamases são sintetizadas por diversas bactérias, cuja ação consiste na hidrólise do anel β -lactâmico do antibiótico. Devido à eventual presença das β -lactamases, a amoxicilina foi associada ao ácido clavulânico e, este impede a hidrólise do anel β -lactâmico da amoxicilina pelas enzimas hidrolíticas. O ácido clavulânico não tem atividade antimicrobiana, mas a sua molécula possui, também um anel β -lactâmico mais acessível às enzimas β -lactamases e conseqüentemente estas apresentam maior afinidade para o ácido clavulânico, de modo que por competição a ação da amoxicilina é efetiva.

2.1.2 Tetraciclina

As tetraciclina pertencem a uma grande família de antibióticos de largo espectro, ativa em bactérias Gram positivo e Gram negativo. As tetraciclina, normalmente utilizadas no tratamento da DP são, a tetraciclina, a doxiciclina e a minociclina. Todas elas

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

possuem o mesmo espectro de atividade e naturalmente o mesmo efeito bacteriostático.

As tetraciclinas são recomendadas nas infecções periodontais provocadas por *A. Actinomycetemcomitans*, porque atingem concentrações elevadas no fluido gengival (Direção Geral da Saúde (DGS), 2014).

Leszczynska e colaboradores (2011), referem que a doxiciclina e a minociclina aumentam os processos de reparação e regeneração do periodonto, por inibição das collagenases gengivais, em que estas enzimas são responsáveis pela degradação das fibras de colagénio da matriz extracelular dos tecidos periodontais. A doxiciclina tem a maior capacidade de ligação às proteínas e maior tempo de semi-vida, enquanto que a minociclina é melhor absorvida e de maior penetração nos tecidos.

2.1.3 Nitroimidazóis

Os antibióticos do grupo dos nitroimidazóis são indicados em infecções provocadas por bactérias anaeróbias estritas, por exemplo, o metronidazol tem sido utilizado com sucesso no tratamento de periodontites, o que provavelmente está relacionado à sua forte atividade contra bacilos anaeróbios Gram negativo, que são as bactérias mais frequentemente associadas à DP (Haffajee e Socransky, 1994).

De acordo com a DGS (2014), o metronidazol ou a sua associação com amoxicilina é a escolha de primeira linha no tratamento da periodontite crónica.

2.1.4 Macrólidos

Os macrólidos são um grupo de antibióticos que manifestam boa tolerância e baixa toxicidade. Nomeadamente, a azitromicina e claritromicina são frequentemente usadas como alternativa nos casos de alergia aos β -lactâmicos, na prevenção e no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram positivo (DGS, 2014). Com um amplo espectro de atividade, incluindo bactérias anaeróbias estritas e anaeróbias facultativas, a maioria das bactérias Gram positivo presentes na cavidade oral são sensíveis a este grupo de antibióticos.

2.1.5 Lincosamidas

Esta classe de antibióticos é, particularmente ativa em bactérias Gram negativo anaeróbicas, tal como as bactérias que estão associadas à cavidade oral e às bolsas periodontais. A clindamicina tem bom acesso ao fluido gengival e mantém

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

concentrações superiores à concentração inibitória mínima (CIM) para a maioria das bactérias associadas às periodontites no adulto. Este antibiótico é vulgarmente usado como alternativa terapêutica em pacientes com histórias de alergias aos fármacos β -lactâmicos (DGS, 2014).

Tabela 3: Principais antibióticos utilizados em Periodontia, espectro de atividade e efeitos adversos (Adaptado de Leszczyńska *et al.*, 2011).

Antibióticos		Espectro	Efeitos adversos
Penicilina	Amoxicilina	Bactericida: Bactérias Gram positivo e Gram negativo	Alergia penicilina (ex: reação cutânea)
	Amoxicilina + ácido clavulânico	Bactericida: espectro mais amplo que amoxicilina isolada	Diarreia e náusea
Tetraciclina	Tetraciclina	Bacteriostático: maior ação para bactérias Gram positivo, do que Gram negativo	Náusea, dor estômago, sensibilidade ao sol
	Minociclina	Espectro idêntico à tetraciclina	Resistência a minociclina
	Doxiciclina	Espectro idêntico à tetraciclina	_____
Macrólidos	Azitromicina	Bactericida ou bacteriostático em função da concentração usada	Diarreia
Lincosamidas	Clindamicina	Bactericida (bactérias anaeróbias)	_____
Nitroimidazóis	Metronidazol	Bactericida: bactérias Gram negativo (especialmente <i>P.g</i> e <i>P.i</i>)	Tontura, visão turva, cefaleias

2.2 Antissépticos

Um antisséptico é definido como uma substância química, geralmente de amplo espectro, que inibe o crescimento de microrganismos presentes nos tecidos.

2.2.1 Clorexidina

A clorexidina (CHX) ou mais precisamente o digluconato de clorexidina é um antisséptico, com ação antifúngica, bacteriostática e bactericida, capaz de eliminar as bactérias Gram positivo e Gram negativo.

A CHX é o “*Gold Standard*” dos antissépticos na Medicina dentária. Já em 1970, Løe e Schiött mostraram que, a CHX era muito eficaz como colutório contra a placa supragengival, usada na prevenção e tratamento da gengivite (Løe e Schiott, 1970). Mais tarde ficou estabelecido que, o digluconato de clorexidina é seguro, estável e eficaz na prevenção e no controle da formação de placa bacteriana (Van Strydonck *et al.*, 2012).

A eficácia da CHX resulta principalmente da sua natureza catiónica que forma uma forte ligação a tecidos duros e moles na cavidade oral e pode ter uma duração de ação de cerca de 12 horas na mucosa oral, exercendo um efeito bacteriostático contínuo. Foi demonstrada a efeito desta solução, na redução da formação da placa bacteriana e na gengivite, quando utilizada duas vezes por dia (Tomás *et al.*, 2010).

Atualmente, a CHX é também utilizada nas diversas formas farmacêuticas, como gel, spray, fio dentário, pasta dentífrica antes e depois um tratamento dentário ou simplesmente em uso diário na manutenção de boa higiene oral.

3. Administração local de antimicrobianos

Em alguns casos, apesar da eficácia do tratamento mecânico, alguns pacientes não respondem adequadamente ao tratamento e continuam a ter perda de fixação dentária ou são sujeitos a recidivas. Haffajee e colaboradores (1995), observaram que a causa desta falha poderia ser a persistência de microrganismos patogênicos no local, por aquisição de resistência bacteriana aos antibióticos usados. A progressiva eliminação de estirpes suscetíveis aos antibióticos mais utilizados e consequente seleção das resistentes, bem como a transmissão das resistências destas estirpes para outras anteriormente sensíveis,

são mecanismos biológicos de adaptação e sobrevivência microbiana em ecossistemas desfavoráveis (Haffajee *et al.*, 1995).

Tratando-se de um processo de ocorrência provável e natural, a seleção de estirpes resistentes tem sido potenciada pela utilização frequente e inapropriada dos fármacos antimicrobianos, quer por prescrição empírica, quer por auto-medicação (Soldatelli Pagno Paim e Lorenzini, 2014).

Em outros casos, o SRP pode apresentar uma série de deficiências e limitações na remoção de biofilmes subgingivais, particularmente quando é difícil, anatomicamente alcançar áreas, como bolsas periodontais profundas (Medaiah *et al.*, 2014).

No sentido de ultrapassar as limitações do SRP e as desvantagens da terapia antibiótica sistêmica, como a instalação de resistências bacterianas, os seus diversos efeitos adversos e a concentração de antibiótico insuficiente nos locais pretendidos, surge o conceito de administração local de agentes antimicrobianos nas bolsas periodontais.

Para ser eficaz, a concentração local do antibiótico deve permanecer adequada com uma libertação contínua sem ser eliminada pelo fluido gengival. Vários estudos, observaram que a administração local dum agente antimicrobiano nos sítios gengivais pode atingir concentrações 100 vezes maiores, em comparação com a administração sistêmica (Dodwad *et al.*, 2012; Rao *et al.*, 2012). Este procedimento, permite reduzir a dose do fármaco em cerca de 400 vezes, com conseqüente diminuição de reações adversas inerentes ao uso de antibióticos por via sistêmica e o desenvolvimento de resistências de populações microbianas.

A aplicação local de antimicrobianos pode ser cansativa e demorada, quando a periodontite é generalizada, mas tem largas vantagens em bolsas periodontais localizadas ou no tratamento de sítios recorrentes. A principal indicação do uso adjuvante de antimicrobianos locais é quando o tratamento mecânico não resulta totalmente, sendo esta escolha de terapia uma alternativa ao desbridamento mecânico (Bonito *et al.*, 2005).

Durante a última década, agentes farmacológicos anti-infecciosos administrados localmente, usando veículos de libertação prolongada, foram introduzidos no mercado para atingir esse objetivo (Medaiah *et al.*, 2014). Vários antimicrobianos foram

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

experimentados, quanto as suas eficácias clínicas e microbiológicas em doenças periodontais. No entanto, apenas um número limitado demonstrou eficiência, quando aplicado localmente no tratamento de periodontites (Dodwad *et al.*, 2012).

Estudos recentes, mostram que os dispositivos de libertação local, podem ser caracterizados em dois grupos: (1) dispositivos não degradáveis e (2) dispositivos degradáveis, ou seja, agente antimicrobiano pode ser libertado por difusão do polímero através da matriz polimérica ou por degradação do esqueleto polimérico respectivamente. Utilizando estes dispositivos, agentes antimicrobianos, como tetraciclina, metronidazol, doxiciclina, minociclina ou clorexidina são administrados diretamente nas bolsas periodontais para eliminar as bactérias patogénicas presentes nas referidas bolsas (Kumar *et al.*, 2014).

American Academy of Periodontology (2000) indicou alguns fármacos antimicrobianos de uso local a serem utilizados no tratamento de DP, como adjuvantes terapêuticos, nomeadamente, a clorexidina, tetraciclina e metronidazol.

Atualmente, os agentes antimicrobianos, de administração local, utilizados como auxiliares no tratamento da DP, são: (1) Fibras de tetraciclina; (2) Chip de clorexidina; (3) Gel de metronidazol; (4) Gel de doxiciclina; (5) Microesferas de minociclina.

3.1 Fibras de tetraciclina (Actisite® e Periodontal Plus Ab™)

Actisite®, foi o primeiro agente antimicrobiano de libertação controlada comercialmente disponível e, aprovado para o tratamento de periodontite em adultos pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos e pelas agências reguladoras da União Europeia. É produzido por ALZA Corporation a Pato Alto, na Califórnia e foi introduzido no mercado em 1994 (Nair e Anoop, 2012). Actisite® ou “*Tetracycline periodontal*” para o nome genérico é um monofilamento de copolímero com comprimento de 23 cm e 0,5 cm de diâmetro, contendo 12,7 mg de cloridrato de tetraciclina uniformemente disperso. A fibra Actisite® proporciona uma libertação contínua e gradual de tetraciclina, durante 10 dias. (RxList - Actisite drug).

Comparando com uma dose oral de 250 mg de tetraciclina em adultos, o que dá uma concentração de 1 µg/ml no soro sanguíneo e de 4 µg/ml no fluido gengival (FG), Actisite®, empregando 12,7 mg de tetraciclina, atinge uma concentração inicial de

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

1590 µg/ml na bolsa periodontal e é mantido numa concentração média de cerca de 1300 µg/ml, durante 7 dias (Nair e Anoop, 2012) (Figura 5).

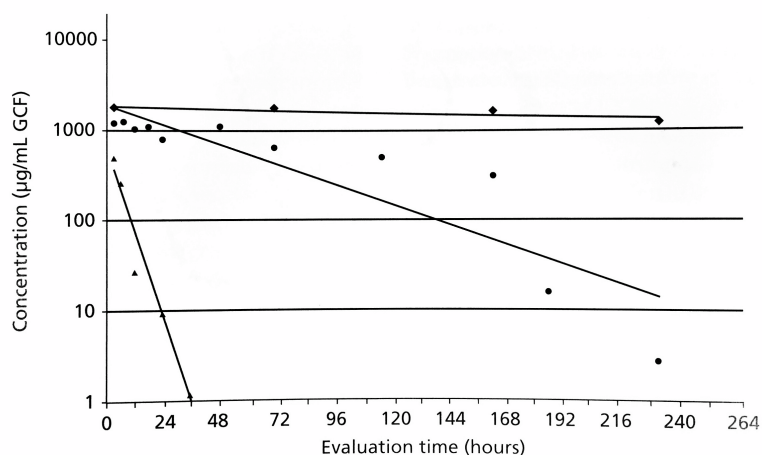


Figura 5: Concentração média de tetraciclina (◆) no FG durante um tratamento com fibras de tetraciclina (Actisite®), de doxíciclina (●) após aplicação de Atridox®, e de metronidazol (▲) após aplicação do gel Elyzol® (Adaptado de Mombelli e Herrera, 2015).

No caso das fibras de tetraciclina, vários estudos foram realizados comparando dois grupos de indivíduos, um grupo apenas com SRP (grupo controlo) e o outro com SRP e adjuvado com fibras de tetraciclina (grupo teste).

Sadaf e colaboradores (2012) demonstraram que a terapia adjuvante de fibras de tetraciclina melhora significativamente os benefícios clínicos obtidos pelo SRP em pacientes com periodontite crónica. Os autores encontraram maior redução no índice de placa bacteriana, índice gengival e nas profundidades de sondagem clínica no grupo de teste em comparação com o grupo controlo em vários períodos de tempo, durante 90 dias. Sadaf *et al.* em 2012 e Goodson *et al* em 1991, indicaram que o uso de fibras de tetraciclina como adjuvante ao SRP, mostrou reduções significativamente maiores de *A.a* e *P.g* do que o procedimento SRP isolado.

Este estudo, contudo mostrou uma limitação pelo uso de fibras de tetraciclina com material não reabsorvível, o que obrigou este a ser removido no final do tratamento. Na tentativa de minorar a limitação anterior, foi desenvolvida uma fibra de tetraciclina biodegradável com uma base de película de colagénio, que encontra-se disponível no mercado, com o nome de Periodontal Plus Ab™ (Advanced Biotech Products, Chennai, Índia). A utilização da película de colagénio oferece a vantagem de evitar uma segunda consulta médica para remoção do material residual, pois é biodegradada em sete dias.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

As fibras de tetraciclina Periodontal Plus Ab™ contêm 25 mg de colagénio fibrilar puro e aproximadamente 2 mg de cloridrato de tetraciclina impregnado uniformemente (Kataria *et al.*, 2015).

Com este tipo de fibras biodegradáveis, Sachdeva e Agarwal (2011) expuseram que a terapia com fibras de tetraciclina aumenta os benefícios do SRP no tratamento da periodontite crónica. Este estudo foi mantido durante 3 meses, analisando profundidade das bolsas periodontais, o índice de placa bacteriana, o índice gengival e o ganho médio de inserção dentária. Ao fim de 30 dias, o grupo teste apresentou uma redução de profundidade das bolsas de 1,6 mm e um ganho de inserção clínico de 1,11 mm, enquanto o grupo controlo apresentou uma redução de 1,03 mm e um ganho de 0,8 mm. Findos os 90 dias, a redução da profundidade das bolsas periodontais foi de 2,69 mm e 1,89 mm de ganho clínico de inserção para o grupo de fibras de tetraciclina com SRP e 1,57 mm de redução na profundidade das bolsas e 1,03 mm de ganho clínico de inserção no grupo com SRP isolado (Sachdeva e Agarwal, 2011).

Neste estudo, a maior parte das melhorias nos grupos tratados poderia ser atribuída ao SRP. A tetraciclina não remove quaisquer depósitos de cálculo e o SRP retira alguma parte bacteriana, mas não fornece nenhuma atividade bactericida. Assim, nenhum dos dois tipos de tratamento é um controlo ideal do outro. O uso de sistemas de distribuição local com fibras de tetraciclina não substitui a necessidade do SRP, porque os resultados duma monoterapia usando fibras de tetraciclina não são significativamente diferentes comparativamente a uma monoterapia com SRP. O tratamento com tetraciclina administrada localmente tem uma finalidade específica de debelar a infecção bacteriana localizada, enquanto o procedimento de SRP remove as placas bacterianas e outros depósitos não orgânicos (Sachdeva e Agarwal, 2011; Da Rocha *et al.*, 2015).

Resultados semelhantes aos anteriores foram demonstrados por Panwar e Gupta (2009) e Kataria *et al* (2015). O uso de fibras de tetraciclina biodegradáveis como adjuvante ao tratamento SRP é mais eficaz na redução do quadro infeccioso. Neste sentido, Kataria e seus colaboradores (2015) estudaram o efeito das fibras de tetraciclina reabsorvível nos níveis de destruição de *A.a* na periodontite crónica. No fim do estudo (medições clínicas realizadas 14 dias após o tratamento), a unidade formadora de colónias (UFC) por mililitros de *A.a* (contagem expressa em UFC/mL) no grupo teste, no início, foi de 245.50 que reduziu para 18.57 (91,1%) ao 14º dia e a UFC/mL de *A.a* no grupo controlo

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

no início do estudo era de 289.45, que foi reduzida para 136.00 (51%) no mesmo período de tempo. A comparação dos resultados entre os dois grupos, indicou uma redução de 91,1% nas colónias de *A.a*, no grupo teste, e 51,0% no grupo controlo (Kataria *et al.*, 2015).

Os autores concluíram, perante os resultados obtidos que a aplicação de tetraciclina numa matriz de colagénio modificada, após o tratamento de SRP era eficaz no tratamento da periodontite crónica em adultos.

A associação entre o SRP e a administração local de tetraciclina resulta em benefícios no controlo da doença periodontal. Juntamente com a monitorização frequente, que inclui um exame periodontal abrangente, a terapia com tetraciclina pode fornecer aos profissionais de medicina dentária um meio adicional na manutenção de uma melhoria significativa da saúde clínica nas doenças periodontais. Assim, o uso do antibiótico local pode melhorar os resultados da manutenção periodontal e ajudar a prolongar os intervalos entre as visitas dos pacientes ao consultório (Sadaf *et al.*, 2012). Muito embora, seja um tratamento seguro e eficaz, outros estudos clínicos e microbiológicos são necessários para a confirmação do benefício deste tipo de associação no tratamento das periodontites.

3.2 Chip de Clorexidina (Periochip®)

PerioChip® (fabricado por Perioproducts Ltd, Jerusalém, Israel e comercializado nos EUA, Astra Pharmaceuticals) é um chip biodegradável de gluconato de clorexidina, na dose de 2,5 mg (Figura 6). Tem sido demonstrado ser um tratamento adjuvante eficaz e bem tolerado na DP e foi aprovado pela FDA. O chip, uma vez implantado, sofre biodegradação com libertação de CHX que elimina bactérias localizadas nas bolsas periodontais. As bolsas tornam-se menos profundas e observa-se uma redução na inflamação gengival. Um processo de cicatrização pode então começar, evitando a perda potencial de gengiva e de osso. A clorexidina possui um mecanismo não específico de ação antimicrobiana. Ela liga-se às paredes celulares, danificando a sua integridade e entra no microrganismo. A alteração na membrana bacteriana conduz à lise celular e consequentemente a morte bacteriana (Nair e Anoop, 2012).

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

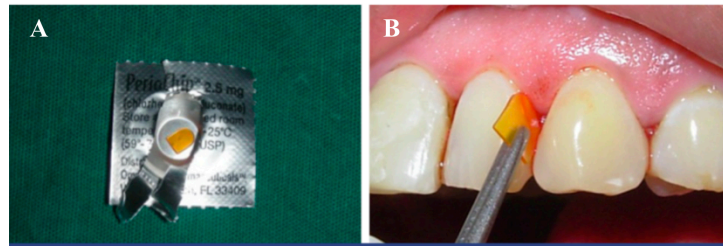


Figura 6: (A) Periochip (contém 2.5mg de gluconato de clorexidina); (B) Colocação do Periochip na bolsa periodontal após SRP (Adaptado de Medaiah *et al.*, 2014).

O PerioChip® liberta a CHX de forma bifásica, inicialmente há uma cedência de cerca de 40% da CHX, durante 24 horas e a restante CHX é libertada de modo gradual, durante 7 a 10 dias (Azmak *et al.*, 2002). Este modo de ação permite manter, no local, uma concentração média de 125 mg/ml por 7–10 dias no FG (Figura 7) (Soskolne *et al.*, 1998). Este estudo mostra que esta concentração média é superior à CIM, para cerca de 99% dos microrganismos subgingivais isolados nas bolsas periodontais. Tem como vantagem adicional, a indução de resistências bacterianas ser mínima, comparativamente com a que surge no tratamento com antibióticos sistémicos (Jhinger *et al.*, 2015).

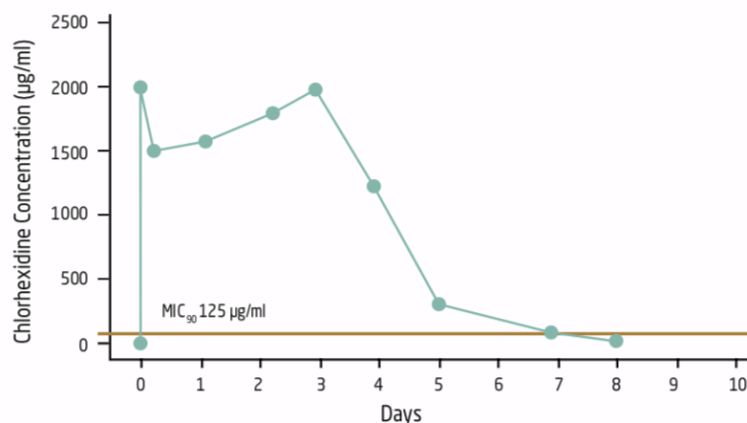


Figura 7: Concentração da clorexidina na bolsa periodontal em função do tempo (Adaptado de Soskolne *et al.*, 1998).

Os resultados de um estudo feito por Grover *et al.* (2011) mostraram que um chip de CHX de 2,5 mg de gluconato de clorexidina é uma terapia adjuvante eficaz para o SRP no tratamento da periodontite crónica. Fornece um meio seguro, de aplicação fácil e de dose única, para alcançar resultados clínicos significativamente superiores do que o SRP isolado.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

O uso do chip de clorexidina, como adjuvante ao SRP resultou numa melhoria clinicamente significativa na redução da profundidade das bolsas periodontais e no ganho ao nível da inserção clínico ($1,15 \pm 1,30$ mm) comparado com SRP isolado ($0,47 \pm 1,26$ mm) (Grover *et al.*, 2011). Estes resultados, são concordantes com os dados obtidos por Jeffcoat e colaboradores (1998) que observaram que o uso adjuvante do chip de clorexidina, após o SRP resulta numa redução significativa da profundidade de sondagem das bolsas periodontais e uma melhoria nos níveis de inserção clínica, durante um período de 9 meses, quando comparado com o tratamento de SRP isolado (Jeffcoat *et al.*, 1998).

Stabholz e colaboradores (2000) continuaram o mesmo estudo do efeito da administração local de Periochip® como tratamento adjuvante para o SRP durante 2 anos. Os resultados indicaram que houve uma diminuição contínua e gradual na profundidade de sondagem das bolsas periodontais, ao longo dos 2 anos ($1,26 \pm 0,77$ mm). Esta redução na profundidade de sondagem das bolsas foi marcante nos primeiros 9 a 12 meses e, em seguida, foi menos acentuada nos 12 meses seguintes. Ao fim de 2 anos, 60% dos pacientes tinham pelo menos 2 bolsas periodontais que exibiam uma redução de 2 mm ou mais, e apenas 10% dos pacientes não apresentaram alteração ou mesmo um aumento da profundidade de sondagem das bolsas periodontais. Os resultados indicam que o uso adjuvante de PerioChip® é uma opção de tratamento clinicamente eficaz para profissionais e pacientes no tratamento de longo prazo da periodontite crónica (Stabholz *et al.*, 2000).

Além disso, o PerioChip® é o único tratamento antisséptico aprovado pela FDA disponível, como adjuvante ao SRP para redução da profundidade de bolsas periodontais em pacientes com periodontite crónica e considerado como o *Gold Standard* no tratamento da DP há mais de 50 anos (Periochip: Home).

Existem dois outros sistemas de administração local de CHX mas não são aprovados pela FDA: Chlo-Site® (Ghimas Company, Itálie) e Periocol® (Eucare Pharmaceuticals Private limited, Chennai, Índia).

Chlo-Site® é um agente que contém 1,5% de clorexidina em gel de xantana. Este gel é um polímero polissacarídico, que forma uma matriz tridimensional e controla a libertação do fármaco, neste caso de CHX. Nesta forma farmacêutica, tanto a CHX,

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

como a matriz de gel são mucoadesivas, de modo que ficam no interior das bolsas fortemente aderidas e não são facilmente lavadas pelo FG ou pelo fluido salivar. Degrada-se espontaneamente no local de aplicação, é bem tolerado e eficaz no tratamento das bolsas periodontais (NandaKumar P.K *cit in* Dodwad *et al.*, 2012).

Matesanz-Pérez *et al.* (2013), procuraram avaliar a eficácia da aplicação subgingival do gel Chlo-Site® como adjuvante ao SRP no tratamento de bolsas periodontais residuais e em recidivas em comparação com a aplicação dum placebo contendo xantana. Ao fim de seis meses, após este tipo de tratamento, as comparações entre os grupos não revelaram diferença significativa de tratamento nas medições microbiológicas, nem nas clínicas (Matesanz *et al.*, 2013).

Periocol® desvia-se em Periocol®-CG (2,5mg de gluconato de clorexidina) e em Periocol®-GTR (*Guided Tissue Regeneration*). São formas farmacêuticas formadas de membranas de colagénio tipo I, obtidas de peixes e utilizadas no tratamento de periodontites e na regeneração de tecidos no caso de doenças periodontais intraósseas e em furcas, respectivamente.

3.3 Gel de metronidazol (Elyzol®)

O metronidazol (MTZ) é utilizado com antibiótico de uso sistémico ou local no tratamento da DP. O MTZ na forma de administração local está disponível com o nome comercial de Elyzol® (Elyzol Dental Gel, Dumex, Copenhague, Dinamarca). Este sistema de administração local do fármaco utiliza uma suspensão semissólida (gel) contendo 25% de benzoato de metronidazol numa mistura de mono-oleato de glicerilo e óleo de sésamo. A vantagem do seu uso no tratamento da periodontite crónica, deve-se à sua eficiente atividade antimicrobiana sobre bactérias anaeróbicas que estão descritas, como agentes responsáveis de quadros de periodontites (Parihar *et al.*, 2016).

Formulações semi-sólidas de gel podem de facto apresentar algumas vantagens. Apesar da libertação relativamente mais rápida do fármaco incorporado, os géis podem ser mais facilmente preparados e administrados. Além disso, eles possuem uma maior biocompatibilidade e bioadesividade, permitindo a adesão à mucosa das bolsas periodontais e são rapidamente metabolizados através das vias catabólicas normais, diminuindo o risco de reações alérgicas (Garg, 2015).

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

Elyzol®, de consistência viscosa é aplicado no fundo da bolsa periodontal, onde sofre liquificação, devido à temperatura corporal e posteriormente endurece com formação de cristais em contato com água. Após a aplicação do gel dental Elyzol 25%, concentrações de metronidazol acima de 100 µg/ml foram mensuráveis nas bolsas periodontais num mínimo de 8 horas e concentrações acima de 1 µg/ml foram detetadas ao fim de 36 horas (Figura 5) (Garg, 2015; Pandit *et al.*, 2013; Dodwad *et al.*, 2012). No entanto, o Elyzol® não foi, ainda aprovado pela FDA.

3.4 Gel de doxiciclina (Atridox®)

A doxiciclina (DOX) é um derivado semi-sintético da tetraciclina de amplo espectro (ativo para bactérias aeróbicas e anaeróbicas). É um agente bacteriostático, por causar inibição da síntese de proteínas bacterianas, por consequente ligação com a subunidade ribossomal 30S.

DOX é um antibiótico, também utilizado localmente no tratamento da periodontite crônica, sob a forma de gel, comercializado como Atridox® 10% (Block Drug, Jersey City, NJ, USA). O gel Atridox®, foi aprovado pela FDA pela sua capacidade manter uma concentração efetiva no local alvo, com baixa toxicidade sistêmica e com a sua eficácia clínica comprovada.

Trata-se de uma forma de libertação controlada em locais subgingivais e é composto de um sistema de mistura de duas seringas (Figura 8) : uma seringa B que contém 42,5 mg do antibiótico DOX, sob a forma de hclato de doxiciclina (50 mg de hclato de doxiciclina equivalente a 42,5 mg de doxiciclina) e uma seringa A que contém 450 mg de Atrigel®, um sistema de libertação de fármacos. Este sistema Atrigel® consiste em polímeros biodegradáveis dissolvidos em transportadores biocompatíveis. Os fármacos podem ser misturados no sistema no momento da fabricação ou, dependendo do produto, a mistura pode ser realizada pelo profissional de saúde, no momento da sua aplicação. Quando o produto líquido é injetado no espaço subcutâneo, através de uma agulha de pequeno calibre ou colocado nas bolsas periodontais acessíveis através de uma cânula, a água presente nos fluidos do tecido conduz à precipitação do polímero, de modo a reter o fármaco num implante sólido. O fármaco encapsulado no interior do implante é libertado, de modo controlado e gradual à medida que a matriz polimérica se decompõe com o tempo (Hatefi e Amsden *cit in* Pandya *et al.*, 2014).

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

Quando estão prontas a utilizar, as 2 seringas são bloqueadas e mantidas na vertical, depois misturadas forçando o material de uma seringa para a outra várias vezes até o conteúdo ficar completamente misturado na seringa A. As seringas são separadas e uma cânula romba é anexada, que é curva para facilitar o uso intraoral.



Figura 8: Seringas A e B antes da utilização. A mistura dos conteúdos das seringas deve ser realizada, imediatamente antes da administração para a formação do gel Atridox®.

Atridox® é o único gel antibiótico aplicado localmente e administrado suavemente abaixo da linha da gengiva nas bolsas periodontais. O gel flui para a base das bolsas e preenche-as na sua totalidade até aos menores espaços entre os dentes e gengivas. Quando é aplicado, o gel endurece em contato com a saliva. O antibiótico é libertado gradualmente na bolsa periodontal infectada, durante 21 dias. Estudos clínicos, demonstraram que o Atridox® melhora a saúde gengival e impede o avanço da DP (Nair e Anoop, 2012).

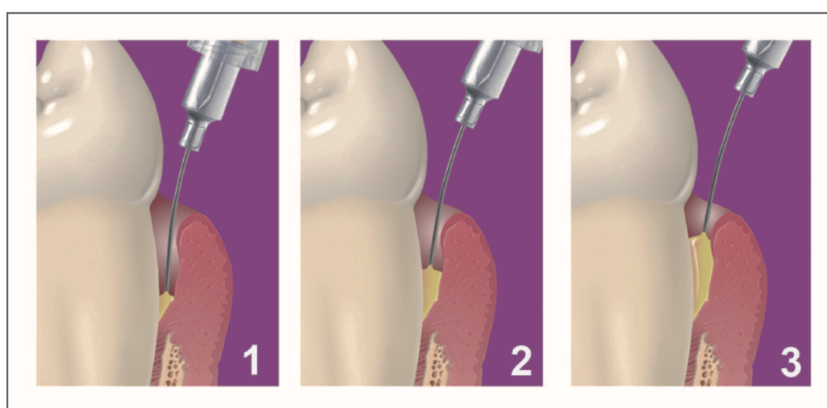


Figura 9: Administração do gel Atridox® numa bolsa periodontal com seringa anexada a uma cânula (Adaptado de Kurtzman e Hughes, 2015).

Estudos revelam que os níveis de DOX no FG podem atingir 1.500 µg/mL em duas horas, após o tratamento com Atridox®. Os níveis do fármaco permanecem superiores a

1000 µg até 18 horas (Figura 5). Ao fim de 7 dias, a concentração de doxiciclina permanece acima da CIM para os patógenos periodontais (CIM = 6,0 µg/mL). Aproximadamente 95% do polímero é bioabsorvido ou expelido das bolsas naturalmente no período de 28 dias (Dodwad *et al.*, 2012; Nair e Anoop, 2012). Outros estudos mostraram que o uso adjuvante de Atridox® em combinação com SRP apresenta uma melhoria clínica significativa na redução da profundidade das bolsas, e de sangramento na sondagem. Ahmed e colaboradores (2013) apresentaram resultados em que a libertação local de 10% de gel de hialato de doxiciclina é significativamente favorável, clínica e microbiologicamente, em relação ao SRP de rotina, especialmente quando usado como adjuvante do SRP no procedimento não cirúrgico das bolsas com 6 a 7 mm de profundidade (Ahamed *et al.*, 2013).

Javali e Vandana (2012) observaram que, a maioria dos estudos na literatura excluíam casos de periodontite agressiva na avaliação da eficácia do tratamento com doxiciclina local. Foi realizada, uma tentativa neste estudo para avaliar a efeito do sistema de gel subgingival com 10% de doxiciclina na terapia da periodontite crónica e da periodontite agressiva com e sem SRP. Mas de acordo com Garrett e colaboradores (2000) e Wennstrom e colaboradores (2001), a conclusão foi que o gel de Atridox® é tão eficaz como SRP na redução dos sinais clínicos da periodontite agressiva e crónica (Javali e Vandana, 2012).

No estudo de Chadha e Bhat (2012), os autores compararam os benefícios do uso adjuvante do gel de doxiciclina e dum implante de doxiciclina no tratamento da DP. Após um trabalho intenso com os dois sistemas, concluíram que o benefício do uso dum gel é a possibilidade ser administrado com seringa e, portanto, maior facilidade de aplicação. Sendo fluido, o gel é capaz de se adaptar à forma e tamanho das bolsas, que sejam tortuosas, estreitas ou em áreas relativamente inacessíveis (Needleman IG *cit in* Chadha e Bhat, 2012). Enquanto que, os implantes, devido à sua rigidez, são utilizados em bolsas de maiores dimensões e de mais fácil acesso (Chadha e Bhat, 2012).

3.5 Esferas de minociclina (Arestin®)

As tetraciclina são antibióticos de amplo espectro, geralmente seguros, bem tolerados e com efeitos adversos reduzidos. A minociclina é uma tetraciclina semi-sintética, sendo um dos antibióticos mais ativos contra os microrganismos associados às periodontites

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

(Jhinger *et al.*, 2015). Este fármaco inibe fortemente a síntese proteica bacteriana, por ligação à subunidade ribossomal 30S das bactérias. Dum modo geral, este antibiótico é completamente absorvido após a administração oral e amplamente distribuído nos tecidos e fluidos corporais. Um estudo de Leyden J.J em 1996 (*cit in* Javed e Kohli, 2010) revelou que a atividade antimicrobiana da minociclina foi maior, do que a doxiciclina e a tetraciclina *in vivo*.

A administração local da minociclina como antibiótico bacteriostático foi experimentada clinicamente, em três formas farmacêuticas diferentes, em filme, pomada e microesferas (Javed e Kohli, 2010; Dodwad *et al.*, 2012; Parihar *et al.*, 2016).

O filme de minociclina é uma das formas de sistema de libertação do antibiótico e apresenta diversas vantagens, devido às suas propriedades físicas, pois corresponde às dimensões das bolsas e é de fácil inserção, minimizando o desconforto do paciente durante a aplicação (Javed e Kohli, 2010). Um filme com 30% de minociclina foi testado como dispositivo de libertação controlada. Os resultados deste estudo indicaram que o uso deste dispositivo pode causar completa eliminação da flora patogénica das bolsas periodontais, após 14 dias (Pragati *et al.*, 2009). No entanto, até agora nenhum filme de minociclina foi aprovado por qualquer entidade reguladora de medicamentos.

A pomada de minociclina é um sistema de administração local, bioabsorvível composto por 2% de cloridrato de minociclina numa matriz semi-sólida. Dentomycin® (Wyeth, Reino Unido), uma pomada que contém 2% de minociclina, foi aprovada para o tratamento de periodontite crónica pela União Europeia e comercializada em vários países, mas não autorizada pela FDA. Esta forma farmacêutica é comercializada no Japão com o nome comercial de Perioclina®. Este tipo de sistema permite a concentração de minociclina na bolsa periodontal de cerca de 1300 µg/ml, uma hora após uma única aplicação tópica de 0,05 ml de pomada (equivalente a 1 mg de minociclina) e é reduzida para 90 µg/ml, ao fim de 7 horas (Dodwad *et al.*, 2012; Yadav *et al.*, 2015; Garg, 2015).

Estudos mostraram que a associação da pomada de minociclina 2% com o SRP foi significativamente mais eficaz do que o SRP isolado em bolsas periodontais maiores que 7 mm de profundidade (Dodwad *et al.*, 2012). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Nakagawa T. e colaboradores (1991) onde a combinação de

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

SRP com a administração local de pomada de minociclina a 2% em bolsas periodontais recorrentes é mais satisfatória, que o SRP convencional isolada. (*cit in* Javed e Kohli, 2010). Outros autores realizaram um ensaio clínico e sugeriram que o SRP com administração adjuvante e subgingival de pomada de minociclina 2% têm um efeito significativamente melhor e mais prolongado em comparação com o SRP isolado na redução da profundidade de sondagem, perda de inserção clínica e o índice gengival (Lu e Chei, 2005).

Em relação às microesferas de minociclina (MM), a FDA aprovou uma forma de liberação controlada de microesferas de cloridrato de minociclina para o tratamento das bolsas periodontais, o Arestin® (OraPharma, Warminster, PA, USA). Este contém 1 mg de minociclina num polímero biorreabsorvível, o poli(ácido lático-co-ácido glicólico) ou PLGA, produzido num processo de microencapsulação.

Arestin® é fornecido na forma de pó seco, embalado num cartucho de dose unitária (Figura 10 A). O cartucho contendo as MM é inserido num mecanismo de mola carregada, de modo a permitir a administração do produto (Arestin Professional. OraPharma).

Arestin® tem a vantagem clínica da facilidade de aplicação, uma vez a mola carregada, a ponta do sistema é introduzida pelo profissional na profundidade da bolsa periodontal e esta é preenchida, totalmente com as MM (Figura 10 B).

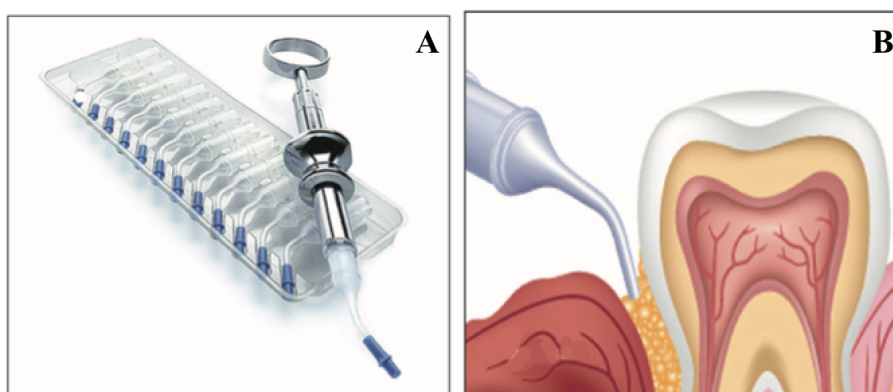


Figura 10: (A) Cartucho carregado com MM. (B) Administração das MM na bolsa periodontal (Adaptado de Kurtzman e Hughes, 2015).

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

As MM inseridas na bolsa periodontal, aderem às paredes da bolsa. O FG hidrolisa o polímero e liberta a minociclina ativa por um período de 14 dias ou mais, antes de ser completamente reabsorvido (Dodwad *et al.*, 2012; Yadav *et al.*, 2015).

Testes de suscetibilidade *in vitro* mostraram que os microrganismos *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, que estão associados à DP, são suscetíveis à minociclina em concentrações inferiores a 8 µg/mL (Slots J e Rams TE *cit in* Nair e Anoop, 2012). No caso de Arestin®, a minociclina difunde-se das microesferas à medida que são hidrolisadas durante um período de 2 semanas. Após 14 dias, ainda foi encontrada em concentrações superiores a 300 µg/ml, medidas no FG da bolsa periodontal (Jhinger *et al.*, 2015; Nair e Anoop, 2012; Pragati *et al.*, 2009).

Bland e colaboradores (2010) estudaram o efeito adjuvante das MM com o SRP no tratamento das periodontites crônica ligeira a moderada, analisando as alterações microbiológicas (especialmente as bactérias do CV) e clínicas (profundidade das bolsas, número de bolsas profundas, sangramento à sondagem e nível de inserção clínica). Depois de analisar 130 pacientes, durante 30 dias, eles concluíram que a adição conjunta das MM com o SRP conduziu a maior redução da profundidade da bolsa, do número de bolsas profundas e do sangramento à sondagem, e aumento do nível de fixação clínica em comparação ao SRP isolado. Também observaram uma redução importante nas proporções e no número de bactérias do CV. O número de bactérias do CV foi reduzido de 50% no final do tratamento (dia 30) por MM associado ao SRP, enquanto, foi apenas de 26% por SRP isolado. Da mesma maneira, MM conjuntamente com SRP reduziu o número médio de bolsas profundas de 51,6% enquanto SRP isolado reduziu apenas 37,3%. O uso conjunto de MM com SRP aumentou significativamente a fixação clínica, o principal indicador de estabilidade periodontal, comparado ao SRP isolado (1,16 mm vs 0,80 mm, respectivamente) (Bland *et al.*, 2010).

Estes resultados são concordantes com os estudos de Williams e colaboradores (2001) que avaliaram a libertação local de MM no tratamento de periodontite e observaram uma redução estatisticamente significativa na profundidade de sondagem e um aumento da fixação clínica no grupo de teste, quando medido ao longo dum período de tempo máximo de 9 meses (Williams *et al.*, 2001). Noutro estudo, Jhinger e colaboradores (2015) tentaram comparar a ação adjuvante de Arestin® versus Periochip®, durante 3

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

meses, e mostraram que ambos os agentes antimicrobianos foram igualmente eficazes na redução da placa bacteriana e da inflamação gengival. Observaram, ainda, que Arestin® exibiu melhores resultados em 6 semanas, enquanto Periochip® apresentou melhores resultados em 3 meses, em relação à redução da profundidade de sondagem (Jhinger *et al.*, 2015).

Nestes estudos verificaram que as MM são formas seguras e com menos efeitos adversos, nos grupos de teste (Williams *et al.*, 2001; Bland *et al.*, 2010). O estudo de Bland e colaboradores (2010), revelou que a dor na cavidade oral foi 3 vezes maior no grupo sujeito, apenas ao procedimento SRP, do que no grupo tratado com a associação de MM e SRP. Estes resultados sugerem que, as MM aplicadas localmente podem reduzir a incidência da dor, possivelmente através do efeito anti-inflamatório da classe das tetraciclinas (Choi *et al.* ; Seymour e Heasman ; Zanjani *et al cit in* Bland *et al.*, 2010).

Tabela 4: Medicamentos a libertação local comercializados e utilizados no tratamento das periodontites. (Adaptado de Yadav *et al.*, 2015).

Brand	Manufactured by companies	Drug	Delivery	Polymer matrix	Biodegradability	Approval
Arestin®	OraPharma, US	Minocycline Hydrochloride	Micro-spheres	Poly (lactide-co-glycolide)	Biodegradable (14-21 days)	USFDA
Actisite®	Schiff and Company	Tetracycline hydrochloride	Fiber	Ethylene Vinyl Acetate	Non-biodegradable	USFDA
Atridox®	Atrix Laboratories	Doxycycline	Gel	Poly(dl-lactide) and N methyl pyridine	Bioabsorbable (21 days)	USFDA
Periochip®	Perio Products Ltd., Israel	Chlorhexidine gluconate	Chip	Gelatin crosslinked with glutaraldehyde	Biodegradable (7 to 10 days)	USFDA
Dentomycin®	Wyeth, United Kingdom	Minocycline HCl	Ointment	Hydroxyethyl-cellulose, aminoalkyl-methacrylate, triacetine and Glycerine	Biodegradable	European Union but non-FDA cleared
Elyzol®	Dumex-Alpha	Metronidazole benzoate	Gel	Glyceryl mono-oleate and sesame oil	Biodegradable	Non-FDA
Chlo-Site®	Ghimas Company, Italy	Chlorhexidine	Gel	Xanthan gel	Biodegradable	Non-FDA

Uma recente revisão sistemática realizada por Matesanz-Pérez e colaboradores (2013), baseada em dados de 52 ensaios clínicos randomizados relatados em 56 publicações, mostram que na maioria dos estudos, a seleção do sítio para a aplicação de sistemas de administração de antimicrobianos foi apoiada na presença de bolsas periodontais com profundidades superiores a 5 mm em pacientes com periodontite crónica. A meta-análise, que combina todos os produtos antimicrobianos, mostrou uma redução significativa na profundidade das bolsas e ganhos nos níveis de inserção clínica (0,4 e 0,3 mm, respectivamente) em comparação com os grupos controlo. Portanto, por

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

aplicação subgingival de um adjuvante antimicrobiano, um benefício clínico adicional em termos de redução da profundidade de sondagem poderia ser demonstrado. O efeito mais importante foi demonstrado com a aplicação de fibras de tetraciclina, resultando numa redução na profundidade das bolsas de 0,7 mm, seguida por doxiciclina (redução na profundidade da bolsa de 0,5 mm) e minociclina (0,4 mm). O efeito dos chips de clorexidina e do gel de metronidazol forneceu apenas pequenas melhorias na profundidade de sondagem (menos de 0,4 mm) (Matesanz-Pérez *et al.*, 2013).

Os autores concluíram que as provas científicas apoiam o uso adjuvante de antimicrobianos locais para desbridamento em bolsas periodontais profundas ou recorrentes, principalmente com veículos, cuja liberação sustentada do antimicrobiano foi comprovada.

Uma revisão sistemática um pouco mais antiga de Hanes e Purvis (2003), conduzida para a “*American Academy of Periodontology*“, examinou os resultados clínicos de 32 estudos que incorporaram 3705 indivíduos e determinou que a liberação local e adjuvante de antimicrobianos resultou em reduções significativas na inflamação gengival, na profundidade de sondagem e melhorias na fixação clínica (Hanes e Purvis, 2003).

Todos os antimicrobianos locais, independentemente da forma farmacêutica, exibiram uma reconhecida melhoria dos parâmetros clínicos, quando usados como adjuvante ao tratamento não cirúrgico. Para Teles *et al.* (2006) o objetivo microbiológico da terapia periodontal deveria ser reduzir a quantidade de patógenos periodontais (Teles *et al.*, 2006). Por outro lado, Malathi *et al.* (2014) concluíram que, os agentes antimicrobianos aplicados localmente são administrados para evitar a acumulação de placa bacteriana, desinfecção dos tecidos periodontais adjacentes e melhorar o processo de cicatrização, após o tratamento periodontal (Malathi *et al.*, 2014).

Por isso, é importante notar que, promovendo a redução do número de bactérias presentes nas bolsas periodontais, os antibióticos contribuem também para a melhoria dos parâmetros clínicos (Bland *et al.*, 2010). Existe, portanto, uma estreita correlação entre o número e tipo de bactérias presentes nas bolsas e a gravidade da DP.

4. Resistências bacterianas

O uso indiscriminado de antimicrobianos levou a um aumento dramático da resistência bacteriana e suscita grandes preocupações entre as autoridades de saúde (Palmer e Kishony, 2013)

Embora a descoberta do antibiótico, há 70 anos, tenha revolucionado a medicina, o aumento da resistência bacteriana aos antibióticos é um delicado assunto de intenso debate motivado por preocupações económicas e políticas.

A pandemia global da resistência bacteriana aos antibióticos disponíveis representa uma grande fardo económico e da saúde mundial e, ainda associada à relativa falta de inovação de agentes antimicrobianos.

Hoje em dia, os microrganismos patogénios podem se espalhar rapidamente através do sistema globalizado de movimento, comércio e distribuição de alimentos, representando uma ameaça mundial (Toprak *et al.*, 2011; Russell *et al.*, 2014). Devemos estar conscientes que é perigoso voltar a uma era pré-antibiótica, com o risco que muitas doenças infecciosas se tornem incuráveis e consequentemente fatais.

A resistência bacteriana aos antibióticos é um problema atual de elevada preocupação no sistema de saúde. Atualmente, a maioria das prescrições de antibióticos periodontais, ainda é maioritariamente empírica, sem conhecimento das estirpes patogénias presentes no biofilme subgingival (Ellen e McCulloch, 1996). Normalmente, os pacientes com periodontite possuem várias espécies de patogénios periodontais, cujo grau de resistência aos antibióticos é variável. Para fornecer ao paciente uma terapia antibiótica correta, é necessário conhecer os perfis de suscetibilidade dos patogénios orais, clinicamente relevantes. A microbiota oral também parece ser um importante reservatório de resistência antimicrobiana transferível (Ready *et al.*, 2006; Roberts e Mullany, 2010).

Nos países do norte da Europa, onde o uso de antibióticos é geralmente limitado e pouco frequente, a resistência aos antibióticos é rara entre os patogénios periodontais testados em pacientes com periodontite (Velloo *et al.*, 2012). Isso contrasta com o sul da Europa, a Colômbia e a América do Sul, onde o acesso e o consumo dos antibióticos é

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

menos controlado, e conseqüentemente apresentam um nível significativamente maior de resistência dos microrganismos patogênicos periodontais (Ardila *et al.*, 2010).

Recentemente, Rams e colaboradores (2014) estudaram amostras de biofilme subgingival de bolsas periodontais profundas e inflamadas retiradas de 400 adultos com periodontite crônica nos Estados Unidos. Os resultados obtidos indicaram que 74,2% dos pacientes possuíam microrganismos patogênicos periodontais subgingivais resistentes a pelo menos um dos antibióticos frequentemente usados na prática clínica periodontal. Os autores concluíram que a grande variabilidade observada nos perfis de resistência dos patogênicos periodontais aos antibióticos deve ser uma grande preocupação para os profissionais de saúde que, ainda prescrevem empiricamente um esquema terapêutico com antibióticos para pacientes com periodontite crônica (Rams *et al.*, 2014).

III. DISCUSSÃO

A. Comparação da ação de fármacos antimicrobianos de uso local e sistémico no tratamento da DP

1. Vantagens de antimicrobianos de ação local

De acordo com Puri e Puri (2013), os antibióticos de uso local podem ser utilizados em diversas situações, como:

- Pacientes com bolsas periodontais isoladas e de profundidade superior a 5 mm;
- Pacientes em que a terapia cirúrgica é contra-indicada ou não sugerida;
- Pacientes com periodontite recorrente ou refratária, após tratamento com SRP;
- Pacientes sob tratamento periodontal de suporte, para prevenção ou controlo da inflamação induzida por bactérias, (Puri e Puri, 2013).

A administração de antibióticos locais no tratamento da DP tem vários pontos positivos em comparação com o uso de antibióticos sistémicos. Eles oferecem uma abordagem local específica e podem ser administrados numa concentração alta e sustentável nas bolsas periodontais. Isso ajuda a evitar os possíveis efeitos adversos que podem ocorrer, devido a administração sistémica. Pode ser uma via de administração mais segura em pacientes que não são capazes engolir. Além disso, eles são menos dependentes da adesão do paciente ao tratamento (Bland *et al.*, 2010).

Outra vantagem dos antimicrobianos administrados localmente evita o efeito de primeira passagem pelo fígado e fornece uma rápida absorção, devido à rica vascularização nas áreas orais, e tempo de ação do antimicrobiano é maior no local alvo (Nair e Anoop, 2012).

Demais, em função do sistema de administração local, este oferece uma aplicação não invasiva, indolor e simples, visando seletivamente um número limitado de locais doentes que não respondem à terapia convencional e, possivelmente, melhorar os resultados do tratamento em locais específicos (Pragati *et al.*, 2009).

Isso pode reduzir o custo do tratamento de saúde oral. Quando o sistema é bioabsorvível, o paciente só precisa do contacto com profissional clínico no início do tratamento para administração do fármaco, pois não será necessário retirar o sistema.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

Por outro lado, para se atingir uma concentração eficaz do fármaco antimicrobiano na bolsa periodontal, após administração sistêmica, podem ser necessárias doses repetidas durante um período de tempo prolongado. Enquanto que, os agentes antimicrobianos administrados por via sistêmica alcançam concentrações relativamente baixas nas bolsas, mesmo em doses elevadas. Além disso, os efeitos indesejáveis, tais como o desenvolvimento de estirpes resistentes e infecções sobrepostas, impedem a utilização destes agentes, como a única modalidade de tratamento (Jhinger *et al.*, 2015). A escolha do antibiótico, a dosagem e duração do tratamento não são bem determinadas. O uso empírico de antibióticos sistêmicos pode interferir na flora corporal nativa e pode causar reações adversas relevantes, como reação alérgica, dor de cabeça, gosto metálico, perturbações gástricas, náuseas, vômitos (Puri e Puri, 2013). Os três últimos efeitos são as reações adversas mais comumente relatadas em vários estudos sobre o uso adjuvante de antibióticos sistêmicos em pacientes com periodontite (Mestnik *et al.*, 2010; Silva *et al.*, 2011; Casarin *et al.*, 2012; Goodson *et al.*, 2012; de Lima Oliveira *et al.*, 2012; Jepsen e Jepsen, 2016)

Tabela 5: Resumo das vantagens da administração local de agentes antimicrobianos vs a administração sistêmica no tratamento da DP (Adaptado de Yadav *et al.*, 2015).

Localized drug delivery	Systemic drug delivery
High concentration of drug achieved in the pocket	Less concentration of drug reaches pocket
Less chances of resistance development	Development of resistance
Avoids exposure of drug to non-oral sites	Whole body is exposed to the drug
Relatively lower dose is required	A higher dose is required
Minimal side effects	More adverse effects
Avoids inactivation of drugs	Inactivation of drugs due to first pass metabolism and excretion
Fast action	Slow action
More patient compliance due to noninvasive, painless and less reliance on patient to take medication	Patient compliance is relied on

2. Desvantagens de antimicrobianos de ação local

A administração sistêmica de antimicrobianos demonstrou melhorar os resultados obtidos pelo SRP em pacientes com periodontite crônica e agressiva (Haffajee *et al.*, *cit in* Bland *et al.*, 2010). Além disso, a antibioterapia sistêmica tem um efeito adicional, ou seja, a eliminação dos patógenos periodontais, incluindo aqueles presentes no dorso da língua e da mucosa oral e, portanto, retardar a recolonização subgingival dos microrganismos patogênicos (Moreno Villagrana e Gómez Clavel, 2012).

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

No caso da administração de antimicrobianos de ação local, existem alguns inconvenientes, devido à natureza das bolsas periodontais. Não podem ser administradas substâncias irritantes para o local-alvo. Pacientes com reação de hipersensibilidade conhecida a um dos agentes antimicrobianos ou qualquer outros excipientes usados na preparação do sistema de administração local não podem usar esta via de tratamento. Reação alérgica, dor no local, desconforto causado pelo antibiótico colocado na bolsa periodontal são alguns dos efeitos adversos que os pacientes podem relatar, quando tratados com antibióticos locais. De considerar ainda, a área relativamente pequena das bolsas periodontais pode ser um obstáculo na administração do antibiótico em sítios mais profundos (Manjunath *et al.*, 2017).

Os sistemas de administração local de antibióticos não fornecem resultados superiores, quando comparados ao procedimento SRP isolado. Assim, os antibióticos locais não trazem aparente benefício, quando usados em monoterapia (Garg, 2015).

Os estudos de Gad e colaboradores (2017) indicam que os sistemas de administração local que estão disponíveis no mercado para o tratamento da DP apresentam vários inconvenientes, incluindo um espectro inadequado de atividade antimicrobiana para alguns microrganismos periodontais, um risco de produção de uma microbiota local resistente aos antibióticos e elevados custos de aquisição e de administração desses sistemas (Gad *et al.*, 2017).

IV. CONCLUSÃO

Dados atuais sugerem que a administração local de antimicrobianos numa bolsa periodontal pode melhorar a saúde periodontal. No entanto, esses sistemas de administração não fornecem resultados superiores, quando comparados ao procedimento de SRP isolado. Assim, os benefícios do uso desses sistemas como monoterapia são questionáveis. Em associação com o SRP, o uso adjuvante de antibióticos locais parecem melhorar os resultados em bolsas periodontais, que não respondem à terapia convencional. As melhorias encontradas são clínicas com uma redução da profundidade das bolsas, do sangramento à sondagem em locais, ganho em inserção clínica, e microbiológica com uma redução significativa do número de patógenos presente nas bolsas periodontais. Em certas lesões persistentes localizadas em pacientes bem controlados podem oferecer o maior potencial de sucesso com essa modalidade de tratamento.

Em comparação com os antibióticos de administração sistêmica, a aplicação local de antibióticos permite manter o fármaco em concentrações elevadas no local infetado, durante um período de tempo maior, assegurando a libertação gradual e prolongada do antimicrobiano. Permite, também diminuir a dosagem administrada e consequentemente os efeitos adversos causados por antibióticos sistêmicos e pode reduzir o desenvolvimento de estirpes bacterianas resistentes.

Entretanto, estudos randomizados e controlados adicionais são necessários para ajudar a definir os tipos de lesões, doenças periodontais ou situações específicas em que os sistemas de administração local poderiam ser mais benéficos.

Muito embora sejam necessários mais estudos para a fundamentação do benefício do uso dos antimicrobianos locais, estes parecem constituir uma alternativa segura e eficaz como adjuvantes ao tratamento de raspagem e alisamento radicular em pacientes portadores de periodontite. Uma vez comprovada a eficácia terapêutica dos antibióticos locais de ação controlada, é igualmente importante facilitar o acesso a esta alternativa terapêutica, como a diminuição do custo dos sistemas de administração e da respectiva aplicação.

V. BIBLIOGRAFIA

Actisite drug. RxList. [Em linha]. Disponível em < <https://www.rxlist.com/actisite-drug.htm#description> >. [Consultado em 25/09/2018].

AFSSAPS. (2011). Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire: Recommandations Afssaps 2011. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 17 (4), pp. 334–346.

Ahamed, S., *et alii*. (2013). The use of controlled release locally delivered 10% doxycycline hyclate gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: clinical and microbiological results. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 14 (6), pp. 1080–1086.

Aimetti, M. (2014). Nonsurgical periodontal treatment. *The International Journal of Esthetic Dentistry*, 9 (2), pp. 251–267.

Akcalı, A. e Lang, N.P. (2017). Dental calculus: the calcified biofilm and its role in disease development. *Periodontology 2000*, (12), pp. 1–8.

AlJehani, Y.A. (2014). Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature. *International Journal of Dentistry*, 2014, pp. 1–9.

American Academy of Periodontology. (2000). The role of controlled drug delivery for periodontitis. *Journal of Periodontology*, 71, pp. 125-140.

Ardila, C.M., Granada, M.I. e Guzmán, I.C. (2010). Antibiotic resistance of subgingival species in chronic periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, 45 (4), pp. 557–563.

Arestin. OraPharma. [Em linha]. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050781s019lbl.pdf>. [Consultado em 02/10/2018].

Arestin Professional. OraPharma. [Em linha]. Disponível em <<http://arestinprofessional.com/Why-ARESTIN>>. [Consultado em 02/10/2018].

Armitage, G.C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases

and conditions. *Annals of Periodontology*, 4 (1), pp. 1–6.

Azmaç, N., *et alii.* (2002). The effect of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip on clinical parameters and matrix metalloproteinase-8 levels in gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontology*, 73 (6), pp. 608–615.

Bland, P.S., *et alii.* (2010). Association of antimicrobial and clinical efficacy: periodontitis therapy with minocycline microspheres. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 12 (1), pp. 11–19.

Bonito, A.J., Lux, L. e Lohr, K.N. (2005). Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *Journal of Periodontology*, 76 (8), pp. 1227–1236.

Bulhões, D.M. (2016). Anatomia, histologia e fisiologia do periodonto. *Profissão Dentista*. [Em linha]. Disponível em <<http://profissaodentista.com/2016/12/24/anatomia-histologia-e-fisiologia-do-periodonto/>>. [Consultado em 08/04/2018].

Bulhões, D.M. (2017). Classificação das doenças periodontais. *Profissão Dentista*. [Em linha]. Disponível em <<http://profissaodentista.com/2017/03/08/classificacao-das-doencas-periodontais/>>. [Consultado em 31/01/2018].

Casarin, R.C.V., *et alii.* (2012). The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *Journal of Periodontology*, 83 (8), pp. 988–998.

Chadha, V.S. e Bhat, K.M. (2012). The evaluation of doxycycline controlled release gel versus doxycycline controlled release implant in the management of periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16 (2), pp. 200–206.

Chambrone, L., *et alii.* (2016). Efficacy of Local and Systemic Antimicrobials in the Non-Surgical Treatment of Smokers With Chronic Periodontitis: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*, 87 (11), pp. 1320–1332.

Charon, J. (2010). Épidémiologie des maladies parodontales. *In*: Charon, J (Ed.).

Parodontie médicale: innovations cliniques. 2ème édition. Rueil-Malmaison, Éditions CdP, pp. 129–143.

Charon, J., Bonnaure-Mallet, M., Chandad, F. (2010). Le diagnostic en parodontie. *In*: Charon, J (Ed.). *Parodontie médicale: innovations cliniques*. 2ème édition. Rueil-Malmaison, Éditions CdP, pp. 227–264.

Combemorel, P. (2016). Antiseptiques, antibiotiques, désinfectants : quelles différences ?. [Em linha]. Disponível em <<https://planet-vie.ens.fr/article/2236/antiseptiques-antibiotiques-desinfectants-queelles-differences>>. [Consultado em 27/03/2018].

Consensus Report (1996). Consensus report for Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Annals of Periodontology*, 1 (1), pp. 926–932.

Curtis, M. (2015). Periodontal Infections. *In*: Lang, N.P. e Lindhe, J. (Ed.). *Clinical periodontology and implant dentistry*. Sixth Edition. Ames, Iowa, John Wiley and Sons, pp. 191–221.

Da Rocha, H.A.J., *et alii*. (2015). Local Drug Delivery Systems in the Treatment of Periodontitis: A Literature Review. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 17 (3), pp. 82–90.

Dar-Odeh, N.S., *et alii*. (2010). Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 6, pp. 301–306.

Darveau, R.P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 8 (7), pp. 481–490.

Dentino, A., *et alii*. (2013). Principles of periodontology: *Principles of periodontology*. *Periodontology 2000*, 61 (1), pp. 16–53.

Direcção Geral da Saúde (2014). Prescrição de Antibióticos em Patologia Dentária. [Em linha]. Disponível em <<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0642011-de-30122011.aspx>>. [Consultado em 14/09/2018].

Dodwad, V., *et alii*. (2012). Local drug delivery in periodontics: A strategic intervention. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4, pp. 30–34.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

Eley, B.M., Soory, M. e Manson, J.D. (2012). *Periodoncia*. Sexta edição. Barcelona. Espanha. Elsevier.

Ellen, R.P. e McCulloch, C.A. (1996). Evidence versus empiricism: rational use of systemic antimicrobial agents for treatment of periodontitis. *Periodontology 2000*, 10, pp. 29–44.

Gad, H.A., *et alii*. (2017). Doxycycline hydrochloride-metronidazole solid lipid microparticles gels for treatment of periodontitis: development, in-vitro and in-vivo clinical evaluation. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 14 (11), pp. 1241–1251.

Garg, S. (2015). Local Drug Delivery Systems as an Adjunct to Cure Periodontitis- The Novel Dental Applicant. *Pharmaceutical Methods*, 6 (1), pp. 1–8.

Genco, R.J. e Borgnakke, W.S. (2013). Risk factors for periodontal disease: *Risk factors for periodontal diseases*. *Periodontology 2000*, 62 (1), pp. 59–94.

Geurs, N.C. (2007). Osteoporosis and periodontal disease. *Periodontology 2000*, 44 (1), pp. 29–43.

Goodson, J.M., *et alii*. (2012). Control of periodontal infections: a randomized controlled trial I. The primary outcome attachment gain and pocket depth reduction at treated sites. *Journal of Clinical Periodontology*, 39 (6), pp. 526–536.

Grover, V., *et alii*. (2011). To assess the effectiveness of a chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and radiographic study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 15 (2), pp. 139–146.

Haffajee, A.D. e Socransky, S.S. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5, pp. 78–111.

Hanes, P.J. e Purvis, J.P. (2003). Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Annals of Periodontology*, 8, 79–98.

Hauteville, D.A. (2011). Anatomie de la gencive. *Conseil Dentaire Dr.Hauteville*. [Em linha]. Disponível em <<http://conseildentaire.com/2011/05/18/anatomie-de-la-gencive/>>. [Consultado em 19/12/2017].

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

Herrera, D., *et alii.* (2012). Local and Systemic Antimicrobial Therapy in Periodontics. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12 (3), pp. 50–60.

Holt, S.C. e Ebersole, J.L. (2005). *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the ‘red complex’, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontology 2000*, 38, pp. 72–122.

Jaoui, D.L. (2008). Classification des maladies parodontales. *Le fil dentaire*, (31), pp. 26–29.

Javali, M.A. e Vandana, K.L. (2012). A comparative evaluation of atrigel delivery system (10% doxycycline hyclate) Atridox with scaling and root planing and combination therapy in treatment of periodontitis: A clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16 (1), pp. 43–48.

Javed, S. e Kohli, K. (2010). Local Delivery of Minocycline Hydrochloride: A Therapeutic Paradigm in Periodontal Diseases. *Current Drug Delivery*, 7 (5), pp. 398–406.

Jeffcoat, M.K., *et alii.* (1998). Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *Journal of Periodontology*, 69 (9), pp. 989–997.

Jepsen, K. e Jepsen, S. (2016). Antibiotics / antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontology 2000*, 71 (1), pp. 82–112.

Jhinger, N., Kapoor, D. e Jain, R. (2015). Comparison of Periochip (chlorhexidine gluconate 2.5 mg) and Arestin (Minocycline hydrochloride 1 mg) in the management of chronic periodontitis. *Indian Journal of Dentistry*, 6 (1), pp. 20–26.

Jimenez, M., *et alii.* (2012). Prospective Associations Between Measures of Adiposity and Periodontal Disease. *Obesity*, 20 (8), pp. 1718–1725.

Kalsi, R., Vandana, K.L. e Prakash, S. (2011). Effect of local drug delivery in chronic periodontitis patients: A meta-analysis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 15 (4), pp. 304–309.

Kapoor, A., *et alii.* (2012). Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Dental Research Journal*, 9 (5), pp. 505–515.

Kataria, S., *et alii.* (2015). Effect of tetracycline HCL (periodontal plus AB) on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* levels in chronic periodontitis. *Archives of Oral and Dental Research*, 2 (1), pp. 1–8.

Keller, A., *et alii.* (2015). Association Between Periodontal Disease and Overweight and Obesity: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*, 86 (6), pp. 766–776.

Kumar, A.J., Ramesh Reddy, B.V. e Chava, V.K. (2014). Effect of chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 5 (2), pp. 268–272.

Kurtzman, G.M. e Hughes, M.K. (2015). Evolution of Comprehensive Care, Part 3. Periodontal Treatment Continues to Evolve. *Dentistry Today*, 34 (5), pp. 90, 92, 94–7.

Laval, I. (2013). Le parodonte. [Em linha]. Disponível em <<http://webodonto.u-clermont1.fr/les-assistantes.html>>. [Consultado em 30/11/2017].

Leszczyńska, A., *et alii.* (2011). Periodontal pharmacotherapy - an updated review. *Advances in Medical Sciences*, 56 (2), pp. 123–131.

de Lima Oliveira, A.P., *et alii.* (2012). Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 39 (3), pp. 295–302.

Lockhart, P.B., *et alii.* (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 125 (20), pp. 2520–2544.

Löe, H. e Schiott, C.R. (1970). The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *Journal of Periodontal Research*, 5 (2), pp. 79–83.

Lu, H.-K. e Chei, C.-J. (2005). Efficacy of subgingivally applied minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 40 (1), pp. 20–27.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

Malathi, K., Jeevarekha, M., Prem, M. e Singh, A. (2014). Local Drug Delivery – A Targeted Approach. *International Journal of Bioscience and Medicine*, (3), pp. 29–34.

Manjunath, S., Jones, A.H. e Gabhane, M. (2017). Local Drug Delivery Systems in Periodontal Treatment: A Review. *Scholars Journal of Dental Sciences*, 4 (10), pp. 440–443.

Matesanz, P., *et alii.* (2013). A randomized clinical trial on the clinical and microbiological efficacy of a xanthan gel with chlorhexidine for subgingival use. *Clinical Oral Investigations*, 17 (1), pp. 55–66.

Matesanz, P., *et alii.* (2013). A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 40 (3), pp. 227–241.

Medaiah, S., *et alii.* (2014). Chlorhexidine Chip in the Treatment of Chronic Periodontitis – A Clinical Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8 (6), pp. 22–25.

Mestnik, M.J., *et alii.* (2010). Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37 (4), pp. 353–365.

Milano, F. e Guerra-Milano, L. (2017). Collaboration interdisciplinaire entre orthodontie et parodontologie. In: Melsen, B. (Ed.). *Orthodontie de l'adulte*. Montrouge, Edp Santé, pp. 261–290.

Miranda, T.S., *et alii.* (2014). Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 41 (9), pp. 890–899.

Mombelli, A. e Herrera, D. (2015). Antibiotics in Periodontal Therapy. In: Lang, N.P. e Lindhe, J. (Ed.). *Clinical periodontology and implant dentistry*. Sixth Edition. Ames, Iowa, John Wiley and Sons, pp. 870–890.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

Moreno Villagrana, A.P. e Gómez Clavel, J.F. (2012). Antimicrobial or subantimicrobial antibiotic therapy as an adjunct to the nonsurgical periodontal treatment: a meta-analysis. *ISRN dentistry*, pp. 1–11.

Nair, S.C. e Anoop, K.R. (2012). Intraperiodontal pocket: An ideal route for local antimicrobial drug delivery. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 3 (1), pp. 9–15.

Ouhayoun, J.-P. (2011). La thérapeutique non chirurgicale. In: Ouhayoun, J.-P. (Ed.). *Le traitement paradontal en omnipratique*. Paris, Quintessence international, pp. 67–106.

Ouhayoun, J.-P. (2011). Les éléments du diagnostic. In: Ouhayoun, J.-P. (Ed.). *Le traitement paradontal en omnipratique*. Paris, Quintessence international, pp. 27–66.

Palmer, A.C. e Kishony, R. (2013). Understanding, predicting and manipulating the genotypic evolution of antibiotic resistance. *Nature Reviews. Genetics*, 14 (4), pp. 243–248.

Pandit, N., *et alii*. (2013). Comparative evaluation of locally delivered minocycline and metronidazole in the treatment of periodontitis. *Contemporary Clinical Dentistry*, 4 (1), pp. 48–53.

Pandya, Y., Sisodiya, D. e Dashora, K. (2014). Atrigel, Implants And Controlled Released Drug Delivery System. *International Journal of Biopharmaceutics*, 5 (3), pp. 208–213.

Panwar, M. e Gupta, S. (2009). Local Drug Delivery with Tetracycline Fiber: An Alternative to Surgical Periodontal Therapy. *Medical Journal Armed Forces India*, 65 (3), pp. 244–246.

Papapanou, P.N. e Lindhe, J. (2015). Epidemiology of Periodontal Diseases. In: Lang, N.P. e Lindhe, J. (Ed.). *Clinical periodontology and implant dentistry*. Sixth Edition. Ames, Iowa, John Wiley and Sons, pp. 125–166.

Parihar, A., *et alii*. (2016). Local Drug Delivery Modalities in Treatment of Periodontitis: A Review. *Journal of International Oral Health*, 8(2), pp. 296-301.

Periochip: Home. [Em linha]. Disponível em < <https://us.periochip.com>>. [Consultado

em 21/09/2018].

Pragati, S., Ashok, S. e Kuldeep, S. (2009). Recent advances in periodontal drug delivery systems. *International Journal of Drug Delivery*, 1 (1), pp. 1–14.

Puri, K. e Puri, N. (2013). Local drug delivery agents as adjuncts to endodontic and periodontal therapy. *Journal of Medicine and Life*, 6 (4), pp. 414–419.

Rams, T.E., Degener, J.E. e van Winkelhoff, A.J. (2014). Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *Journal of Periodontology*, 85 (1), pp. 160–169.

Rao, S.K., *et alii.* (2012). Efficacy of locally-delivered doxycycline microspheres in chronic localized periodontitis and on *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 3 (2), pp. 128–134.

Ready, D., *et alii.* (2006). Potential role of *Veillonella* spp. as a reservoir of transferable tetracycline resistance in the oral cavity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50 (8), pp. 2866–2868.

Roberts, A.P. e Mullany, P. (2010). Oral biofilms: a reservoir of transferable, bacterial, antimicrobial resistance. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 8 (12), pp. 1441–1450.

Russell, C.D., *et alii.* (2014). Stratified infection medicine: a call to arms. *The Lancet. Infectious Diseases*, 14 (6), p. 451.

Sachdeva, S. e Agarwal, V. (2011). Evaluation of commercially available biodegradable tetracycline fiber therapy in chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 15 (2), pp. 130–134.

Sadaf, N., *et alii.* (2012). Evaluation of efficacy of tetracycline fibers in conjunction with scaling and root planing in patients with chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16 (3), pp. 392–397.

Scholz, M., *et alii.* (2017). In vitro chlorhexidine release from alginate based microbeads for periodontal therapy. *PLoS ONE*, 12 (10), pp. 1–19.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

Silva, M.P., *et alii.* (2011). Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial: MTZ plus AMX in the treatment of ChP. *Journal of Clinical Periodontology*, 38 (9), pp. 828–837.

Singh, S., Roy, S. e Chumber, S.K. (2009). Evaluation of two local drug delivery systems as adjuncts to mechanotherapy as compared to mechanotherapy alone in management of chronic periodontitis: A clinical, microbiological, and molecular study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 13 (3), pp. 126–132.

Slots, J. (2013). Periodontology: past, present, perspectives: *The state of periodontology*. *Periodontology 2000*, 62 (1), pp. 7–19.

Socransky, S.S. e Haffajee, A.D. (2010). Infecções Periodontais. *In: Lindhe, J., Lang, N.P., Karring, T. (Ed.). Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. Quinta edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 197–254.

Socransky, S.S., *et alii.* (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25 (2), pp. 134–144.

Soldatelli Pagno Paim, R. e Lorenzini, E. (2014). Estratégias de prevenção da resistência bacteriana. *Revista Cuidarte*, 5 (2), pp. 757–764.

Soskolne, W.A., *et alii.* (1998). An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. *Journal of Clinical Periodontology*, 25 (12), pp. 1017–1021.

Stabholz, A., *et alii.* (2000). Using the PerioChip in treating adult periodontitis: an interim report. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J.: 1995)*, 21 (4), pp. 325–338.

Stabholz, A., Soskolne, W.A. e Shapira, L. (2010). Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 53 (1), pp. 138–153.

Suvan, J., *et alii.* (2011). Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review: Hypothalamic obesity. *Obesity Reviews*, 12 (5), pp. 381–

404.

Suzuki, N., Yoneda, M. e Hirofuji, T. (2013). Mixed Red-Complex Bacterial Infection in Periodontitis. *International Journal of Dentistry*, 2013, pp. 1–6.

Teles, R.P., Haffajee, A.D. e Socransky, S.S. (2006). Microbiological goals of periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 42, pp. 180–218.

Tomás, I., *et alii.* (2010). Substantivity of a single chlorhexidine mouthwash on salivary flora: influence of intrinsic and extrinsic factors. *Journal of Dentistry*, 38 (7), pp. 541–546.

Toprak, E., *et alii.* (2011). Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sustained drug selection. *Nature Genetics*, 44 (1), pp. 101–105.

Van Strydonck, D.A.C., *et alii.* (2012). Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 39 (11), pp. 1042–1055.

Veloo, A.C.M., *et alii.* (2012). Antibiotic susceptibility profiles of oral pathogens. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40 (5), pp. 450–454.

Verdalle, P.-M. (2011) Diagnostic et plan de traitement en parodontologie. *Le fil dentaire, magazine dentaire*. [Em linha]. Disponível em <<https://www.lefildentaire.com/articles/analyse/etudes/diagnostic-et-plan-de-traitement-en-parodontologie/>>. [Consultado em 09/04/2018].

Williams, R.C., *et alii.* (2001). Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *Journal of Periodontology*, 72 (11), pp. 1535–1544.

Winning, L. e Linden, G.J. (2017). Periodontitis and Systemic Disease: Association or Causality? *Current Oral Health Reports*, 4 (1), pp. 1–7.

Yadav, S., Khan, G. e Mishra, B. (2015). Advances in Patents Related to Intrapocket Technology for the Management of Periodontitis. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 9 (2), pp. 129–145.

Análise do uso de antimicrobianos locais no tratamento periodontal

Zini, A., Sgan-Cohen, H.D. e Marcenes, W. (2011). Socio-economic position, smoking, and plaque: a pathway to severe chronic periodontitis: Socio-economic position and periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 38 (3), pp. 229–235.