

LETÍCIA ALVES DA COSTA

**USO DE ANTIMICROBIANOS LOCAIS DE AÇÃO
CONTROLADA**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de Título de Especialista em Periodontia.

PIRACICABA

2006



1290004689

TCE/UNICAMP
C823u
FOP

LETÍCIA ALVES DA COSTA

USO DE ANTIMICROBIANOS LOCAIS DE AÇÃO CONTROLADA

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de Título de Especialista em Periodontia.

351

or : Prof.Dr. Marcio Zaffalon Casati

UNICAMP / FOP
BIBLIOTECA

PIRACICABA

2006

Unidade FOP/UNICAMP
N. Chamada C823u
.....
Vol. Ex.
Tombo BC/

Unidade - FOP/UNICAMP

TCE/UNICAMP

C823u Ed.

Vol. Ex.

Tombo 4689

C D

Proc. 16 P. 334/2010

Preço R\$ 11,00

Data 13/04/2010

Registro 2967470

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
Bibliotecário: Marilene Girello – CRB-8º. / 6159

C823u Costa, Leticia Alves da.
 Uso de antimicrobianos locais de ação controlada. / Leticia
 Alves da Costa. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2006.
 28f.

 Orientador: Marcio Zaffalon Casati.
 Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de
 Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

 1. Doença periodontal. I. Casati, Marcio Zaffalon. II.
 Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de
 Piracicaba. III. Título.

(mg/fop)

AGRADECIMENTO

À Deus, por estar presente em minha vida todos os dias, me iluminando e abençoando, tornando possíveis os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus pais **Alfredo e Marina**, pelo amor e carinho e pela força e incentivo nas minhas decisões .

Às minhas irmãs **Ana Paula, Daniele e Fernanda** e à seus familiares pela cumplicidade e incentivo nas minhas decisões, sempre dispostos a ajudar incondicionalmente.

À grande amiga **Tati**, que me acolheu em sua casa durante todo esse período. Pela amizade, compreensão e cumplicidade em todas as decisões da minha vida profissional e pessoal.

À amiga **Carol**, que dividiu seu quarto e muitas vezes seu tempo para conversar comigo e pela paciência que sempre tem diante dos diversos fatos da vida, tornando-se um exemplo a seguir.

À **Tati Carioca, Fer, Mafe e Thais** que tomaram os momentos difíceis em momentos fáceis, e os momentos bons em momentos especiais.

Ao Prof. Dr. **Marcio Zaffalon Casati**, pelo apoio neste trabalho científico e pelo exemplo de profissionalismo.

Ao Prof. Dr. **Enilson Antonio Sallum**, pela orientação durante a especialização, e pela contribuição na minha formação.

Ao Prof. Dr. **Antonio Wilson Sallum** que através do seu amor pela Periodontia me fez ter certeza do caminho que escolhi.

Ao Prof. Dr. **Francisco Huberto Nociti Junior** que ensinou o valor da pesquisa e a necessidade de se estar atualizado nos acontecimentos dentro da ciência.

Ao **Edwil e Vinicius**, por ter transmitido sua experiência clínica e participado da minha evolução profissional.

Ao **Jorge**, exemplo de dedicação e perseverança, ensinando o valor do ser humano e sempre disposto a ajudar e a ouvir nossos desabafos.

À **Eliete**, secretária da área de periodontia, pela agradável convivência durante o curso de especialização.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP -, onde tive a honra de me graduar e obter o título de especialista.

Aos colegas de especialização, **Andréia, Débora, Flávia, Fikrye, Mirela, Mônica, Diogo e Tiago**, pelos momentos de companheirismo e amizade durante todo esse percurso.

E a todos que de certa forma me ajudaram a concluir esse curso e que tornaram esses anos da minha vida melhores.

Meus sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	6
ABSTRACT	7
1 INTRODUÇÃO	8
2 DESENVOLVIMENTO	10
2.1 Chip de Clorexidina (Periochip®)	10
2.2 Fibra de Tetraciclina (Actisite®)	12
2.3 Polímero de Doxiciclina (Atridox ®)	14
2.4 Microesferas de Minociclina (Arestin®).	17
3 DISCUSSÃO	20
4 CONCLUSÃO	22
4 REFERÊNCIAS	23

RESUMO

A terapia antimicrobiana há anos é utilizada como um suplemento na terapia periodontal. Um dos recentes avanços na terapia periodontal foi o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada para o uso do antimicrobiano dentro da bolsa periodontal. Estes sistemas de liberação local utilizam como antimicrobianos a clorexidina, a tetraciclina, a doxiciclina e a minociclina. A administração local do antimicrobiano supera algumas desvantagens da administração sistêmica por não levar a resistência bacteriana, dentre outros efeitos adversos.

ABSTRACT

The antimicrobial therapy has years is used as a suplement in the periodontal therapy. One of the most promising recent progresses in the periodontal therapy was directly the development of sustained delivery systems to administer antimicrobials to the pocket periodontal. These local delivery systems are based on chlorhexidine, tetracycline, doxycycline, minocycline and other antimicrobial agents. Locally delivered antimicrobials overcome some disadvantages when compared with the systemic administration, for not taking the bacterial resistance, among other adverse effects.

1. INTRODUÇÃO

A cavidade bucal é habitada por inúmeros microrganismos e as bactérias possuem características que permitem a colonização não só das superfícies dentárias como também do tecido gengival, da mucosa jugal e da língua. Estima-se que cerca de quatrocentas a quinhentas espécies diferentes colonizem os tecidos bucais embora a grande maioria viva em harmonia com o hospedeiro (Moore; Moore,1994). No entanto, em certas circunstâncias, um grupo reduzido de microrganismos é capaz de causar doença incluindo cárie e periodontopatias.

A doença periodontal é uma infecção que tem como fator etiológico a placa bacteriana; e esse conceito baseia-se em diversos outros fatores, como: a resposta imune, produtos bacterianos nos tecidos, a destruição tecidual, dor, calor, rubor e perda de função (Greenstein, 1990).

A remoção mecânica do biofilme bacteriano de todas as superfícies orais não cobertas é considerada a principal forma de prevenir e interromper a progressão da doença periodontal (Lindhe). Entretanto, o tratamento mecânico pode não eliminar previsivelmente patógenos putativos como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteróides forsythus*, *Campylobacter rectus* e *Fusobacterium nucleatum*. Os patógenos podem estar inacessíveis a intervenções mecânicas devido à sua habilidade de invadir tecidos periodontais ou porque eles residem em locais inacessíveis a instrumentos periodontais (Adreaens e cols.1988).

Para minimizar a ocorrência desses insucessos terapêuticos, a adição de antimicrobianos liberados no interior da bolsa periodontal pode reduzir microrganismos patogênicos. Os avanços no entendimento da etiologia e patologia das periodontites tem levado a um aumento efetivo nas intervenções farmacológicas. Neste contexto, medicações seguras e efetivas podem ser administradas no interior da bolsa periodontal para reduzir microrganismos patogênicos ou modular à resposta inflamatória e, dessa forma, limitar a destruição tecidual. De acordo com Goodson (1989), na aplicação local, estes agentes farmacológicos devem preencher os seguintes requisitos: o medicamento deve alcançar um apropriado raio de ação, permanecer por um

tempo suficiente e em concentração adequada no interior da bolsa periodontal . Ele demonstrou que, numa bolsa periodontal de aproximadamente 5mm de profundidade, a troca de fluido crevicular é feita cerca de 40 vezes por hora. Estes autores estimaram que a meia vida de um agente farmacológico no sulco gengival é de aproximadamente 1 minuto. Assim, um importante fator a ser considerado no tratamento com drogas locais é o tempo de contato da droga com a microbiota subgengival (Solskone *et al.*, 1997). Portanto, para atividade efetiva de uma droga aplicada localmente, é necessário um sistema de liberação lenta da mesma, proporcionando concentrações acima da concentração inibitória mínima para a inativação de patógenos periodontais, por adequado período de tempo.

Agentes farmacológicos aplicados localmente na terapia periodontal visam atingir bactérias residentes no interior da bolsa periodontal após procedimentos de raspagem dental e aplainamento radicular (Saglie, 1991).

Clorexidina, tetraciclina e metronidazol são alguns antimicrobianos de uso local indicados como adjuntos terapêuticos em indivíduos acometidos por doença periodontal (American Academy of Periodontology, 2000).

Antimicrobianos Sistêmicos X Antimicrobianos Locais

O uso de antibióticos sistêmicos foi preconizado como forma de terapia adjunta à raspagem e alisamento radicular, entretanto, algumas desvantagens são observadas na sua utilização. Em uma revisão sobre a utilização de antibióticos sistêmicos e locais, Slots & Rams (1990) relataram como desvantagens da via sistêmica: efeitos colaterais adversos geralmente associados ao uso de medicamentos sistêmicos; a aplicação de drogas sistêmicas requer a cooperação do paciente.

A via local de aplicação permite o alcance de concentrações subgengivais de drogas antimicrobianas até 100 vezes maiores do que as atingidas com drogas via sistêmica (Stoller *et al.*, 1998; Goodson *et al.*, 1985); e a via local permite a utilização de alguns antimicrobianos que não podem ser utilizados sistemicamente. Assim, o interesse pelo conhecimento e avaliação

da efetividade de drogas locais vem conduzindo estudos envolvendo diferentes dispositivos de aplicação e agentes antimicrobianos.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Chip de Clorexidina (PerioChip®)

A clorexidina tem ampla ação antimicrobiana, incluindo um grande número de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. (Wade & Addy, 1989). Apresenta a maioria das características consideradas ideais para um antimicrobiano: segurança, fácil utilização, eficiência clínica na redução de índice de placa, age em bactérias patogênicas e é considerado aceitável em termos de custo e sabor (Van Der Oudera, 1991). Ela se liga à carga negativa da parede celular bacteriana causando alteração no equilíbrio osmótico da célula, levando a lise da mesma (Greenstein et al., 1986), se liga também aos mucopolissacarídeos salivares e a hidroxiapatita, fatores responsáveis por sua substantividade na cavidade oral ser grande (Rölla et al., 1970 e 1974). Inibe também a aderência da bactéria à película dentária e a ligação destas entre si (Bollen & Quirynen, 1996).

A clorexidina já foi utilizada como agente de irrigação local única ou em repetidas doses, mas esse tratamento normalmente é ineficiente pela inabilidade de manter uma concentração adequada da droga dentro da bolsa periodontal (MacAlpine et al., 1985, Wennström, 1987). Ela é efetiva contra o biofilme subgingival quando tem uma liberação controlada dentro da bolsa periodontal por aproximadamente 9 dias (Stabholz et al., 1991).

Um novo sistema de distribuição de clorexidina foi desenvolvido recentemente. Um sistema de liberação local contendo 2,5 mg de digluconato de clorexidina, incorporada em um chip biodegradável de gelatina hidrolizada (PERIOCHIP®). Tem formato retangular arredondado com aproximadamente 4mm de largura por 5mm de comprimento, 0,35mm de espessura e pesando cerca de 7,4mg (Killooy, 1998b; Jeffcoat et al., 2000). Esse chip pode ser usado

em bolsas de 5mm de profundidade ou mais e se degrada em 7 a 10 dias (Killooy,1998).

Instruções de higiene são imprescindíveis. A fim de evitar o deslocamento do chip, instrui-se o paciente a não usar o fio dental na área tratada por sete dias (Killooy,1998 b; Killooy & Polson, 1998).

O uso desse chip de clorexidina em conjunto com a terapia mecânica de raspagem e alisamento radicular tem mostrado efetividade em reduzir a profundidade de sondagem, nível clínico de inserção e sangramento a sondagem (Daneshmand et al.,2002).

Seu uso em paciente em manutenção foi avaliado por Heasman *et al* (2001) onde pacientes com bolsas residuais $\geq 5\text{mm}$ foram tratados com o chip ou somente raspagem para posterior comparação dos resultados. Nos primeiros três meses não houve diferença significativa entre os dois grupos, mas 6 meses após a colocação do chip observou-se redução na profundidade de sondagem $\geq 2\text{mm}$ nos grupos tratados com PerioChip® quando comparados com os grupos que receberam raspagem somente. O estudo sugere que o PerioChip® é benéfico e pacientes em manutenção periodontal, entretando seus benefícios só são aparentes após 6 meses da sua colocação.

Solskome *et al* (2003) também avaliou o uso do chip de clorexidina em pacientes em manutenção acompanhados durante dois anos. Pacientes que apresentavam bolsas $\geq 5\text{mm}$ receberam tratamento com PerioChip® adjunto a raspagem e alisamento radicular. A cada três meses, chips de clorexidina eram colocados nas bolsas que ainda apresentavam uma profundidade de sondagem $\geq 5\text{mm}$. Observou-se uma diminuição contínua na profundidade de sondagem em todas as fases da terapia de suporte (a casa três meses), e após 9 meses de estudo houve uma diferença estatisticamente significativa. Os resultados demonstraram que 70% dos sítios tratados apresentaram uma diminuição na profundidade de sondagem.

Reddy *et al* (2003) estudou a eficácia do chip de clorexidina em melhorar a regeneração periodontal. Pacientes com profundidade de sondagem $\geq 5\text{mm}$ com terapia inicial já realizada e evidência radiografia de perda óssea foram divididos em dois grupos: um recebeu chip de clorexidina e outro recebeu chip placebo, ambos 1 semana antes da terapia regenerativa que incluía enxerto ósseo e membrana. Todos os grupos receberam também

raspagem e alisamento radicular. Os dois grupos apresentaram melhora na profundidade de sondagem e nível clínico de inserção durante os 11 meses de estudo.

A primeira avaliação (6 meses) mostrou maior ganho na densidade e altura óssea no grupo com PerioChip®. O autor conclui que o controle da infecção através do uso de antimicrobiano local é uma variável importante para o sucesso da regeneração periodontal.

Killooy (1998) relatou que o efeito microbiológico do PerioChip® dentro das bolsas permanece por um período acima de onze semanas após a sua colocação.

A concentração da clorexidina no fluido crevicular, e estudo feito por Solskome *et al.* (1998), duas horas após inserção do chip, foi de 2007µg/ml, e permaneceu com 1400 – 1900 µg/ml nas setenta horas seguintes, acima as concentração inibitória mínima que é de 125µg/ml. Progressivamente, a concentração foi decaindo entre as 72 e 120 horas posteriores, e foi obtida a concentração de 57µg/ml no nono dia após a inserção do chip.

Alguns efeitos colaterais podem ser apresentados na primeira semana como: dor, infecção no trato respiratório superior, dor de cabeça e sinusite.

2.2 Fibra de Tetraciclina (Actisite®)

A tetraciclina é um antibiótico bacteriostático, age inibindo a síntese de proteína da célula bacteriana (Garrod *et al.*, citados por Bollen & Quirynen, 1996). Esse agente tem propriedades ideais para o uso no tratamento periodontal pois são antibacterianos; inibem a síntese protéica, a colagenase e, também a reabsorção óssea; condiciona a superfície radicular; promove uma inserção e extensão dos fibroblastos (Greene, 1997).

As fibras de tetraciclina representam um sistema de liberação local da droga, não reabsorvível, constituído de um copolímero plástico biologicamente inerte, impregnado com pó de hidrocloreto de tetraciclina 25% (Goodson *et al.*, 1983). A fibra é introduzida subgingivalmente até ocupar completamente o interior da bolsa periodontal e mantida *in situ* com o auxílio de um adesivo a

base de cianocrilato por 7 a 10 dias (Goodson *et al.*, 1991). O antibiótico é então liberado através do mecanismo de difusão e osmose. Esse sistema de liberação controlada é capaz de manter concentrações de tetraciclina no fluido gengival excedendo 1.300 mg / mL por um período de sete dias, com concentrações médias de 43 mg / mL nas porções superficiais da parede de tecido mole da bolsa (Ciancio *et al.*, 1992). Quando perdida, deve ser recolocada. O paciente deve ser reavaliado entre quatro e seis semanas, ou na próxima manutenção periodontal (Killooy & Polson, 1998).

A remoção da fibra é simples, pode ser feita com uma cureta. Aproximadamente 75% das vezes, a coloração do tecido permanece normal com ligeiro sangramento durante sua remoção. Foram reportados casos de candidíase intraoral em apenas 1% dos pacientes que receberam fibras de tetraciclina em três ou mais quadrantes. Nunca foi descrito caso de candidíase em pacientes recebendo a fibra de tetraciclina em torno de um a seis dentes (Killooy & Polson, 1998).

A avaliação da efetividade da tetraciclina como dispositivo de liberação local controlada foram Goodson *et al.* (1979). Eles utilizaram fibras ocas não reabsorvíveis e preenchidas com tetraciclina, aplicadas subgengivalmente, e verificaram efeitos sobre a microflora subgengival e nos sinais clínicos da doença com uma dose 1/1000 da dose sistêmica usual.

Mombelli *et al.* (1996) observaram redução no número de espécies bacterianas do tipo *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*.

A fibra de tetraciclina combinada com raspagem dental e aplainamento radicular apresentou resultados significativamente melhores nos parâmetros de profundidade de sondagem e ganho clínico de inserção conjuntiva quando comparado ao tratamento convencional em pacientes incluídos na terapia periodontal de manutenção (Newman *et al.*, 1994; Kinane; Radvar, 1999).

Um estudo avaliando a utilização da fibra de tetraciclina em lesões de furca classe II associada a sangramento persistente, observou redução significativa na profundidade de sondagem e sangramento à sondagem após 3 meses, entretanto esses resultados não se mostraram significativos após 6 meses (Tonetti *et al.*, 1998).

O seu uso em periodontite agressiva foi avaliado por Sakellari (2003), onde observou que em conjunto com raspagem radicular há uma melhora clínica e microbiológica com a redução na porcentagem de *B.forsythus*, *P.negrescens*, e *A.naeslundii*, nos locais onde foram aplicadas as fibras de tetraciclina.

Kazakos *et al.*(1993), citados por Killoy & Polson (1998), mostraram que o epitélio adjacente à tetraciclina ficou intacto, permitindo a quimiotaxia de leucócitos para a bolsa.

Actisite é recomendada para uso em reavaliações, de quatro a seis semanas após a raspagem, em bolsas ≥ 5 mm e com sangramento após sondagem. O custo e tempo requeridos para a colocação da fibra não compensam sua utilização conjunta com a raspagem (Killoy & Polson, 1998). O tempo necessário para a sua inserção varia entre sete e dez minutos por dente. O consumo desse tempo aliado a necessidade de uma segunda visita para a remoção da fibra após dez dias, constituem as desvantagens na aplicação clínica (Goodson, 1994, citado por Magnusson, 1998 a).

Pilhstrom *et al* (1994) e Drisko *et al.* (1995) observaram que a resposta obtida três meses após a terapia, se manteve estável por doze meses. Entretanto, não há dados que interpretem a eficácia do tratamento com a fibra após doze meses de monitoramento (Position Paper, 2000).

Há casos de alergia, mesmo nos casos de serem baixas as doses. Foram reportados casos de candidíase intraoral em apenas 1% dos pacientes que receberam fibras de tetraciclina em três ou mais quadrantes. Nunca foi descrito caso de candidíase em pacientes recebendo a fibra de tetraciclina em torno de um a seis dentes (Killoy & Polson, 1998).

2.3 Polímero de Doxiciclina

O hclato de doxiciclina 10%, comercialmente conhecido como Atridox , é uma tetraciclina semi-sintética, biodegradável, de aplicação intra-bolsa. Apresenta sistema de liberação controlada, pois mantém sua concentração

no sítio de ação superior à concentração inibitória mínima por um período de 7 dias, segundo o fabricante. Stoller et al (1998) verificaram, porém, a manutenção da substantividade do medicamento por um período superior a 8 dias, podendo-se observar altos níveis da droga no fluido gengival, baixos níveis salivares e níveis séricos quase inexistentes. A concentração efetiva da droga no sítio da infecção, o menor comprometimento sistêmico, melhor compliance do paciente e aumento da resposta farmacocinética, fazem com que o sistema de liberação local controlada seja mais vantajoso que a antibioticoterapia sistêmica (Goodson,1989).

O Atridox tem mecanismo de ação bacteriostático, inibindo a síntese de RNAt e RNAm nos sítios ribossomais. Sua aplicação é intermediada por um sistema de seringas e não requer anestesia. O produto flui na bolsa periodontal e pode ser aplicado em múltiplos sítios, sendo reabsorvido em um período de aproximadamente 27 dias (Greenstein,2004). O fabricante recomenda a reaplicação do produto 4 meses após sua primeira administração.

A doxiciclina é distribuída com uma seringa com cânula de medida e com ponta cega. A cânula é introduzida na profundidade da bolsa, inserindo-se a doxiciclina até a bolsa ficar cheia do medicamento. O polímero se torna mais firme. O paciente deve ser instruído para não escovar os dentes ou usar fio dental na área tratada, além de recomendar-lhe bochecho de clorexidina duas vezes ao dia por duas semanas. Como o sistema é biodegradável, não se faz necessária sua remoção (Killooy, 1998a; Killooy & Polson,1998)

Estudos clínicos têm indicado o uso do Atridox como monoterapia em casos de periodontite crônica em pacientes não fumantes (Garret et al, 1999, Wennström et al, 2001, Johnson et al, 2002). Esse autores concluíram que essa forma de monoterapia comparada à terapia mecânica convencional (TMC) apresentou resultados semelhantes.

Garret (1999) comparou a ação da doxiciclina com raspagem e alisamento radicular. Os resultados dos dois grupos foi estatisticamente semelhantes. O ganho do nível de inserção clínicopara a doxiciclina foi de 0.8mm e para a raspagem e alisamento foi de 0.7mm. A redução na profundidade de sondagem foi de 1.1mm para a doxiciclina e 0.9mm para raspagem. O autor sugere o uso da doxiciclina substituindo a raspagem e

alisamento radicular para ganho de tempo clínico e não é necessário o uso de anestesia local.

Outros estudos têm aplicado o uso desse medicamento como coadjuvante à TMC: Salvi et al (2002) compararam a ação de 3 polímeros biodegradáveis de liberação local (Atridox, Elysol, Periochip) em sítios que não responderam satisfatoriamente à TMC, verificando que os sítios tratados com Atridox obtiveram uma melhora no nível de inserção clínica (NIC) quando comparados aos sítios tratados com Elysol. Machion (2003) avaliou a efetividade da associação da raspagem e alisamento radicular ao gel de doxiciclina, comparando-a ao tratamento ao tratamento periodontal convencional isolado em pacientes fumantes e verificou maiores benefícios da terapia conjunta, principalmente em bolsas periodontais profundas; Tommsi & Wennström (2004), também verificaram em sua pesquisa que a doxiciclina de liberação local pode inibir de maneira parcial o efeito negativo do cigarro na cicatrização periodontal seguida da terapia não cirúrgica. Jorgensen et al (2004), porém, mostraram que a aplicação do Atridox como coadjuvante em bolsas periodontais moderadas não causaram redução adicional da microbiota patogênica subgengival quando comparada aos procedimentos isolados de raspagem e aplainamento radicular.

Tem-se associado, também, o uso de Atridox em pacientes portadores de doenças sistêmicas. Martorelli et al (2004) estudaram o efeito adjunto da doxiciclina à TMC em pacientes diabéticos tipo I, observando um ganho de NIC e redução da profundidade de sondagem significativa no 12º mês no grupo teste. Buchter et al (2004a) estudaram o uso do Atridox no tratamento de periimplantites associado à TMC. Observaram bons resultados em curto período, havendo redução de bolsa, diminuição de sangramento a sondagem e aumento no NIC. Estudo clínico realizado por Büchter et al (2004b) testou uma atribuição funcional da doxiciclina de liberação local: barreira física no tratamento de defeito ósseo periimplantar. Obtiveram total regressão da inflamação, redução da profundidade de sondagem e ganho no NIC.

Ryder et al. (1999), avaliaram a efetividade do uso do gel de doxiciclina em pacientes fumantes, ex-fumantes e não-fumantes, e verificaram que, dos pacientes que receberam raspagem e alisamento radicular, o grupo dos pacientes não-fumantes tiveram melhor resultado quanto a diminuição da

profundidade de sondagem e ao ganho de inserção clínica, e que não houve diferença entre os três grupos entre os pacientes que receberam terapia com aplicação local de gel de doxiciclina. Podendo concluir que os pacientes fumantes, ex-fumantes e não-fumantes respondem da mesma forma ao tratamento local com gel de doxiciclina.

2.4 Microesferas de Minociclina (Arestin®).

A minociclina também tem sido estudada como agente antimicrobiano local e tem apresentado resultados satisfatórios em dispositivo de liberação sustentada, sob forma de gel (Dentomycine®), e mais recentemente controlada, através de microesferas (Arestin®).

Os primeiros estudos com a minociclina foram desenvolvidos no Japão, ao final da década de 80 e demonstraram que a aplicação da pomada de minociclina proporcionava diminuição no número de bactérias e mudanças favoráveis na composição bacteriana subgingival, associadas a melhores condições clínicas (Isoshima *et al.*, 1987). No entanto, o que se seguiu foram resultados controversos na literatura com o uso dessa droga. Trabalhos como o de Jones *et al.* (1994) demonstram superioridade do tratamento adjunto com minociclina somente no primeiro mês pós-operatório. Já em outros estudos (Graça *et al.*, 1997; van Steenberghe *et al.*, 1999), verifica-se um benefício adicional da terapia adjunta de minociclina, seja esta sob a forma de gel, pomada ou microesferas.

As microesferas são polímeros bioabsorvíveis, se apresenta em forma de pó o qual é submetido a um processo de microencapsulação e são bioadesivas, de forma que após a sua inserção na bolsa periodontal fique aderida imediatamente à bolsa periodontal. O fluido crevicular hidrolisa o polímero através de canais, os quais também funcionam como rota de liberação contínua do antibiótico encapsulado. A droga ativa dissolvida se difunde pelos tecidos circunvizinhos.

As esferas de minociclina, medicamento recentemente aprovado pela FDA (Food and Drug Administration), e hoje comercialmente disponível nos

Estados Unidos e Canadá, é o agente antibiótico mais recentemente estudado no tratamento adjunto a RAR. As microesferas, compostas de polímero bioabsorvível e bioadesivo, contém 1mg de minociclina, e uma vez no interior da bolsa periodontal, são hidrolisadas pelo fluido crevicular, liberando o antibiótico em concentrações efetivas contra patógenos periodontais por um período de até 14 dias.

Williams *et al.* (2001) analisaram a efetividade deste dispositivo associado a RAR no tratamento de 748 pacientes com periodontite crônica e verificaram melhores reduções de profundidade de sondagem e ganho em nível de inserção clínica quando comparado aos tratamentos de RAR ou RAR associado a placebo. Oringer *et al.*, em 2002, observaram que o tratamento adjunto com essa droga proporcionou maior diminuição em níveis de IL-1 no fluido crevicular a curto prazo, quando comparado ao tratamento convencional. Já no tratamento de manutenção, Meinberg *et al.* (2002) também verificaram benefícios adicionais no uso das microesferas tanto em parâmetros clínicos convencionais quanto na porcentagem de pacientes apresentando perda óssea no período de 1 ano (12,5% para minociclina versus 16,7% para RAR). Outros autores verificaram maior redução de bastonetes móveis em 4 e 6 semanas após aplicação de minociclina local quando comparado ao tratamento de RAR (Yeom *et al.*, 1997). Portanto, o sistema de liberação controlada de antimicrobianos no interior da bolsa periodontal parece trazer benefícios adicionais no tratamento não cirúrgico da doença periodontal.

Cortelli (2006) acompanhou os resultados de um estudo longitudinal onde a minociclina foi combinada com raspagem e alisamento radicular em indivíduos com periodontite crônica. O acompanhamento foi realizado durante 720 dias. Os resultados mostraram que não houve diferença entre os grupos com minociclina e raspagem e somente raspagem, mas após 360 dias os grupos com minociclina mostraram maior redução na profundidade de sondagem.

Williams (2001) encontrou resultados superiores para o grupo com minociclina e raspagem neste estudo de 9 meses. Os resultados alcançaram diferença estatística após o primeiro mês e foi mantido durante todo o tempo do estudo.

Paquette (2003) estudou o uso da minociclina em pacientes fumantes e observou que houve maior redução na profundidade de sondagem nos pacientes que foram tratados com minociclina em conjunto com raspagem e alisamento radicular.

Estudos indicam uma relação entre a *diabetes mellitus* e a doença periodontal. A aplicação da minociclina em conjunto com a raspagem e alisamento radicular foi estudado em pacientes diabéticos por Skaleric (2004). O autor encontrou resultados mais eficazes, ou seja, maior diminuição na profundidade de sondagem nos pacientes que receberam o tratamento conjunto da minociclina e raspagem em comparação com os que receberam somente raspagem e alisamento radicular.

3. Discussão

Raspagem e alisamento radicular são tratamentos extremamente efetivos para controlar periodontites leve a moderadas. O uso desses sistemas de antimicrobianos não substituem a necessidade real da raspagem e alisamento radicular. Uma vez feito, antes, durante ou depois da colocação do antimicrobiano, a raspagem é importante para manter a doença controlada.

O único sistema de ação controlada que foi pesquisado para ser utilizado como monoterapia, ou seja, utilizado sem raspagem e alisamento radicular prévio foi o Atridox. Mas isso é pouco provável pois, raspagem e alisamento tem um excelente histórico e é efetivo sozinho, controlando periodontite leve a moderada. Benefícios adicionais desse produto em substituição à raspagem precisam ser demonstrados. Entretanto seu uso nas reavaliações é válido.

Bolsas recorrentes na manutenção periodontal são excelentes para o uso dos antimicrobianos locais. Quando o tratamento convencional não é totalmente efetivo, um tratamento adicional é necessário. Se depois da raspagem e alisamento alguns locais não responderem, o uso de antimicrobianos locais pode ser apropriado. Se houver múltiplos dentes adjacentes que não responderam o tratamento cirúrgico pode ser o mais indicado tanto pela eficácia quanto pelo custo, ou ainda o uso de antibiótico sistêmico pode ser indicado. Se houverem numerosos locais por todo o quadrante que não respondem ao tratamento convencional, uma análise laboratorial para teste microbiológico e antibiograma seguido de um tratamento sistêmico pode ser o tratamento alternativo de escolha.

Especulativo, mas interessante, é a possibilidade do uso desses antimicrobianos de ação controlada nas bolsas antes do tratamento regenerativo. Se os periodontopatógenos forem efetivamente eliminados, a cirurgia regenerativa terá melhores resultados.

A dor ou a falha do implante pode ser uma situação apropriada para o uso dos antimicrobianos locais. A periimplantite é causada por microorganismos similares aos que causam a periodontite, esses sistemas de

antimicrobianos de ação controlada podem ajudar a controlar ou diminuir a doença (Killooy, 1998).

Há poucos dados na literatura considerando o uso das drogas locais em pacientes fumantes.

Os primeiros trabalhos avaliando antimicrobianos locais em fumantes (Kinane & Radvar *et al.*, 1997, Palmer *et al.*, 1999) não encontraram benefícios adicionais com de diferentes drogas locais. Porém o estudo de Ryder *et al.*, em 1999, demonstrou que pacientes fumantes recebendo doxiciclina local respondiam similarmente à pacientes não fumantes, com a mesma terapia. Neste trabalho, porém, os pacientes fumantes receberam raspagem e alisamento radicular ou gel de doxiciclina isoladamente, e não encontraram diferenças entre os tratamentos local e convencional.

Não se encontram muitos trabalhos na literatura avaliando a proporção de patógenos subgengivais a longo prazo, especialmente no tratamento de fumantes. Porém, pode-se citar o trabalho de Lowenguth *et al.* (1995), os quais encontraram maiores reduções de *Pg*, entre outros patógenos, após tratamento com fibras de tetraciclina associadas à raspagem do que após raspagem isoladamente após 3 meses.

4. CONCLUSÃO

Devido a possibilidade de ocorrer a resistência de bactérias patogênicas com o uso de antimicrobianos sistêmicos, a utilização de antimicrobianos de aplicação local deve ser indicada.

Os antimicrobianos de liberação local controlada não substituem a terapia periodontal convencional. Entretanto, podem servir como adjunto na raspagem e alisamento radicular e quando utilizados de forma racional, são fortes aliados no controle das doenças periodontais.

A utilização de antimicrobianos de liberação local em pacientes que não respondem a terapia convencional pode ser a melhor forma de uso desses sistemas.

Quanto a escolha do melhor sistema de liberação lenta para o tratamento, deve ser levado em consideração a eficácia do produto, a aceitação do paciente e o custo.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Adriaens PA, De Boever JA, Loesche WJ. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1988 Apr; 59(4): 22-30.
2. Bollen, C.M.L., Quirynen, M. Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature. *J Periodontol*, Chicago, v. 67, n. 11, p. 1143-1158, Nov. 1996
3. Ciancio SG, Cobb CM, Leung M. Tissue concentration and localization of tetracycline following site-specific tetracycline fiber therapy. *J Periodontol* 1992 Oct; 63(10): 849-53.
4. Cortelli JR., Longitudinal clinical evaluation of adjunct minocycline in the treatment of chronic periodontitis, 77(2): 161-6, 2006
5. Garrett S, Johnson L, Drisko CH, Adams DF, Bandt C, Beiswanger B *et al.*. Two multi center studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planning in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 1999 May; 70(5): 490-503.
6. Garrett S, Adams DF, Bogle G, Donly K, Drisko CH, Hallmon WW *et al.*. The effect of locally delivered controlled-release doxycycline or scaling and root planning on periodontal maintenance patients over 9 months. *J Periodontol* 2000 Jan; 71(1): 22-30.
7. Graca MA, Watts TL, Wilson RF, Palmer RM. A randomized controlled trial

of a 2% minocycline gel as an adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a design with multiple matching criteria. *J Clin Periodontol* 1997 Apr;24(4): 249-53.

8. Goodson, J.M.; Hogan, P.E.; Dunham, S.L. Clinical response following periodontal treatment by local drug delivery. *J Periodontol*, Chicago, v. 56 Suppl, p. 81-87, 1985.

9. Goodson, J.M.; Offenbacher, S.; Farr, D.H.; Hogan, P.E. Periodontal disease treatment by local drug delivery. *J Periodontol*, Chicago, v. 56, n. 5, p. 265-272, May. 1985.

10. Goodson JM, Cugini MA, Kent RL, Armitage GC, Cobb CM *et al.*
Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: II. Clinical response. *J Periodontol Res* 1991 Jul; 26(4): 371-9.

11. Goodson, J. Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. *J Dent Res*, Chicago, v. 68, p. 1625-1632, 1989. Greene, P.R. Locally delivered antimicrobials in periodontal therapy. *Dent Update*, London, v. 24, n.5, p. 204-207, June, 1997.

12. Greenstein, G. Advances in periodontal disease diagnosis. *Int J Periodontics Restorative Dent*, Carol Stream, v. 10, n. 5, p. 351-375, 1990.

13. Greenstein G, Polson A. The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: a comprehensive review. *J Periodontol* 1998 May; 69(5): 507-20.

14. Isoshima O, Naora Y, Kurimoto K, Anada T, Kobayashi Y, Kobayashi M *et al.*. Antibiotic therapy in periodontal disease. I. Trial of the topical use with minocycline. *J Japan Assoc Assoc Periodontol* 1987 Jun; 29(2): 472-83.
15. Jeffcoat MK., Palkanis KG, Weatherford TW, Reese M, Geurs NC., Flashner M., Use of biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adults periodontitis: clinical and radiographic findings.
16. Jones AA, Kornman KS, Newbold DA, Manwell MA. Clinical and microbiological effects of controlled-release locally delivered minocycline in periodontitis. *J Periodontol* 1994 Nov; 65(11): 1058-66.
17. Killoy, W.J. The use of locally delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 25, n. 11 part 2, p. 953-958, Nov. 1998b.
18. Kinane DF, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol* 1997 May; 68(5): 467-472.
19. MacAlpine R, Magnusson I, Kiger R, Crigger M, Garrett S, Egelberg J. Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement oral hygiene instruction and root debridement. I. Bi-weekly irrigation. *J Clin Periodontol* 1985 Aug; 12(7): 568-77.
20. Meinberg TA, Barnes CM, Dunning DG, Reinhardt RA. Comparison of conventional periodontal maintenance versus scaling and root planing with subgingival minocycline. *J Periodontol* 2002 Feb; 73(2): 167-72.

21. Newman MG, Kornman KS, Doherty FM. A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *J Periodontol* 1994 Jul; 65(7): 685-91.
22. Oringer RJ, Al-Shammari KF, Aldredge WA, Iacono VJ, Rever RM, Wang H *et al.* Effects of locally delivered minocycline microspheres on markers of bone resorption. *J Periodontol* 2002, 73: 835-42.
23. Paquette D, Oringer R, Lessem J, Offenbacher S, Genco R, Persson GR *et al.* Locally delivered minocycline microspheres for the treatment of periodontitis in smokers. *J Clin Periodontol.* 2003 Sep; 30(9): 787-94.
24. Reddy MS., Palcanis KG., Weatherford TW, Traxler BM., Finkelman RD., Efficacy of controlled- release subgingival chlorhexidine to enhance periodontal regeneration. *J Periodontol*, 74(4): 411-9,2003.
25. Rølla, G., Løe, H., Schiött, C.R. The affinity of chlorhexidine for Hydroxyapatite and salivary mucins. *J Periodontal Res, Copenhagen*, v.5, p. 90-95, 1970.
26. Rølla, G., Løe, H., Schiött, C.R. Retention of chlorhexidine in the human oral cavity. *Arch Oral Biol, Oxford, New York*, v. 16, p. 1109-116, 1974.
27. Ryder MI, Pons B, Adams D, Baiswanger B, Blanco V, Bogle G *et al.* Effects of smoking on local delivery of controlled-release doxycycline as compared to scaling and root planning. *J Clin Periodontol* 1999 Oct; 26(10):683-91.

28. Salvi GE, Mombelli A, Mayfield L, Rutar A, Suvan J, Garrett S, Lang NP.

Local antimicrobial therapy after initial periodontal treatment. *J Clin*

Periodontol. 2002 Jun; 29(6): 540-50.

29. Skaleric U., Periodontal treatment by Arestin and its effects on glycemic

control in type I diabetes patients, *J.Int.Acad. Periodontol*; 6 (4 suppl) : 160-5,

2004.

30. Slots J, Rams TE. Antibiotics in Periodontal Therapy: advantages and

disadvantages. *J Clin Periodontol* 1990 Aug; 17(7(Pt 2)): 479-93.

31. Solskolne WA, Heasman PA, Stabholz M, Newman HN. Sustained local

delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis. A multi-center

study. *J Periodontol* 1997 Jan; 68(1): 32-8.

32. Solskolne, W.A. et al. An in vivo study of the chlorhexidine release profile

of the PerioChip™ in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. *Jclin*

Periodontol, Copenhagen, v. 25, n. 12, p.1017-1021, Dec. 1998. :

33. Solskolne WA., Proskin HM>, Stabhloz A. Probing changes following 2

years of periodontal maintenance therapy including adjunctive controlled

release of chorhexidine . *J.Periodontal*, 74(4):420-7,2003.

34. Stoller, N.H.; Johnson, L.R.; Trapnell, S.; Harrold, C.Q.; Garret, S. The

pharmacokinet profile of a biodegradable controlled-release delivery system

containing doxycycline compared to systemically delivered doxycycline in

gingival crevicular fluid, saliva, and serum. *J Periodontol*, Chicago, v.69, p.

1085-1091, 1998.

35. Tomasi C, Wennstrom JL. Locally delivered doxycycline improves the healing following non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Clin Periodontol* 2004 31: 589-95.
36. Van Steenberghe D, Rosling B, Soder PO, Landry RG, van der Velden U, Timmerman MF *et al.*. A 15-month evaluation of the effects of repeated subgingival minocycline in chronic adult periodontitis. *J Periodontol.* 1999 Jun; 70(6): 657-67.
37. Wennstrom JL, Newman HN, MacNeill SR, Killoy WJ, Griffiths GS, Gillam DG *et al.* Utilisation of locally delivered doxycycline in non-surgical treatment of chronic periodontitis. A comparative multi-center trial of 2 treatment approaches. *J Clin Periodontol* 2001 Aug; 28(8): 753-61.
38. Wennström JL, Heijl L, Dahlen G, Grondahl K. Periodic subgingival antimicrobial irrigation of periodontal pockets. (I). Clinical observations. *J Clin Periodontol* 1987 Oct; 14(9): 541-50.
39. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K *et al.*. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol.* 2001 Nov; 72(11): 1535-44
40. Yeom HR, Park YJ, Lee SJ, Rhyu IC, Chung CP, Nisengard RJ. Clinical and microbiological effects of minocycline-loaded microcapsules in adult periodontitis. *J Periodontol* 1997 Nov; 68(11): 1102-9.