

Trabalho de Conclusão de Curso

O uso sistêmico de antibióticos no tratamento da doença periodontal

Ana Clara Luiz Valente



Universidade Federal de Santa Catarina
Curso de Graduação em Odontologia

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

Ana Clara Luiz Valente

**O USO SISTÊMICO DE ANTIBIÓTICO NO TRATAMENTO DA DOENÇA
PERIODONTAL**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Odontologia.
Orientadora: Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho

Florianópolis

2015

Ana Clara Luiz Valente

**O USO DE ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA
PERIODONTAL**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para a obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 27 de maio de 2015.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho,
Universidade Federal de Santa Catarina
Orientador

Prof^a. Dr^a. Glaucia S. Zimmermann,
Universidade Federal de Santa Catarina
Membro

Prof^a. Dr^a. Inês Beatriz da S. Rath,
Universidade Federal de Santa Catarina
Membro

Dedico este trabalho a meus amados pais, por não
medirem esforços para que eu tivesse a
oportunidade de estudar e realizar meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

- A Deus, por me permitir viver, ter saúde e oportunidade para poder fazer o que gosto.
- Aos meus pais, Luciana Luiz e Daniel Danir Valente. Vocês sempre foram a base do meu ser. Obrigada por todos os ensinamentos, por nunca medirem esforços para me ver feliz e por me ensinar o mais importante da vida: ter caráter, humildade e não passar por cima de ninguém.
- A meu namorado, Murilo de Sousa Machado. Sem dúvidas todo esse tempo juntos foram de muito amadurecimento; obrigada por estar sempre ao meu lado, independente do que acontecesse, sempre me apoiando. Obrigada pela paciência e carinho que sempre teve, e principalmente no momento do TCC. Sua presença, segurança e confiança em mim me ajudaram muito durante toda a faculdade.
- A minha família, que sempre acreditou em mim e entendeu que nesses cinco anos de faculdade tive que abdicar de momentos importantes com eles por estar longe, mas meu coração sempre esteve junto de vocês.
- Ao meu professor orientador, Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho que sempre foi um exemplo de caráter, organização, respeito e profissionalismo. Obrigada por aceitar ser meu orientador e por me tranquilizar nessa jornada.
- A minha grande amiga, irmã e mãe em muitos momentos, Marcela S. Lima; Dividir a casa, despesas, faxinas e as angústias e alegrias do nosso curso ou da vida pessoal foram à parte mais fácil da faculdade. Obrigada por tornar minha estadia em Florianópolis mais prazerosa, por sempre me receber com um sorriso no rosto e por fazer de todos os momentos juntos uma piada.
- A minha amiga e dupla de faculdade, Leticia Ferrari. Obrigada por aguentar minhas maluquices e estresses de faculdade e TCC, sem duvida essa parceria eu levaria para qualquer trabalho futuro.
- Aos meus amigos, Bruna Ostrovski e Filipe Vitali. Vocês que estiveram comigo desde a primeira fase tem um papel muito importante na minha formação. Obrigada por cada momento juntos, pelos estudos e ensinamentos divididos, estes serão sempre lembrados com muito carinho.
- Aos meus amigos de Tubarão. Não foi fácil ficar longe de pessoas tão próximas das quais eu tanto confio. A distância não foi capaz de mudar nossa amizade e companheirismo.
- Aos meus colegas de curso e sala. Nossa sala sabe como foi estudado e batalhado para chegar até aqui, obrigada pelos momentos juntos.
- A minha banca, que de prontidão aceitaram o convite de fazer parte e julgar meu trabalho. Obrigada pelas horas dedicadas.

*“O valor dos grandes homens mede-se pela
importância dos serviços prestados à
humanidade.”*

(Voltaire)

RESUMO

A boca humana, em condições fisiológicas, contém um grande número de bactérias patológicas e não patológicas. Quando há um desequilíbrio entre a microbiota e as defesas do hospedeiro podem ocorrer diversas doenças, entre elas a doença periodontal; uma enfermidade extremamente comum na população mundial. Também conhecida como periodontite, ela representa um grupo de doenças inflamatórias de origem infecciosa e multifatorial que destrói os tecidos de suporte do dente. A prevenção e o tratamento dessa enfermidade são objetos de muitos estudos devido a sua extrema importância na Saúde Pública. Seu tratamento baseia-se em raspagem e alisamento radicular a campo aberto ou fechado associado à constante instrução de higiene oral e motivação do paciente. Esta é a terapia periodontal convencional, que na maioria dos casos possui êxito, entretanto nos casos em que a doença periodontal não regride, outras estratégias de tratamento são adotadas, entre elas o uso adjuvante de antibióticos. Este trabalho teve como objetivo revisar a literatura relacionada ao uso sistêmico de antibióticos no tratamento da doença periodontal. O estudo buscou analisar o uso de tetraciclina, amoxicilina e metronidazol, azitromicina, eritromicina e clindamicina sistêmicos como uso adjuvante do tratamento da doença periodontal. Apesar de ainda não haver um consenso quanto à dosagem, o intervalo entre as administrações e principalmente quanto ao tempo total do tratamento com anti-infecciosos sabe-se que estes são uma boa opção nos casos em que o tratamento periodontal convencional não consegue controlar a doença. Sendo apontado na literatura a associação de amoxicilina com metronidazol, e a tetraciclina como as melhores opções nesses casos.

Palavras chave: doença periodontal; antibióticos; tratamento.

ABSTRACT

The human mouth in physiology conditions, contains a large number of pathological and non-pathological bacteria. When there is an imbalance between the microbiota and host defenses can occur several diseases, including periodontal disease; an extremely common disease in the world population. Also known as periodontitis, it represents a group of inflammatory diseases of infectious and multifactorial origin which destroys tooth supporting tissues. The prevention and treatment of this disease are the subject of many studies because of its extreme importance in Public Health. Your treatment is based on scaling and root planing to open or closed field associated with the constant education of oral hygiene and patient motivation. This is the conventional periodontal therapy, which in most cases has successfully, however where periodontal disease does not regress, other treatment strategies are adopted, including adjunctive antibiotics. This study aimed to review the literature related to the systemic use of antibiotics in the treatment of periodontal disease. The study investigates the use of tetracycline, metronidazole and amoxicillin, azithromycin, erythromycin, and clindamycin as systemic adjunctive treatment of periodontal disease. Although there is still no consensus as to dosage, dosing interval and particularly for the total treatment time with anti-infective know that these are a good choice where conventional periodontal treatment can not control the disease. As pointed out in the literature the combination of amoxicillin and metronidazole, and tetracycline as the best options in such cases.

Keywords: periodontal disease, antibiotic, treatment.

LISTA DE ANEXOS:

Anexo 1.....	61
Anexo 2.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

BDD - Baixas doses de doxiciclina

GUN - Gengivite ulcerativa necrosante

IP - Índice de placa

MMP-8 - Matriz metaloproteinases-8

mRNA - RNA mensageiro

NCI – Nível clínico de inserção

PI – Perda de inserção

PS - Profundidade de sondagem

PV - Placa visível

RAR - Raspagem e alisamento radicular

SS - Sangramento a sondagem

tRNA - RNA de transportador

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
2 OBJETIVOS	29
2.1 OBJETIVO GERAL	29
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
3 METODOLOGIA	31
4 REVISÃO DE LITERATURA	33
4.1 Tetraciclina	38
4.2 Amoxicilina	39
4.3 Azitromicina	39
4.4 Eritromicina	40
4.5 Clindamicina	41
4.6 Metronidazol	41
5 DISCUSSÃO	43
5.1 TETRACICLINA	43
5.1.1 Doxiciclina	44
5.2 AMOXICILINA E METRONIDAZOL	47
5.3 AZITROMICINA	51
5.4 ERITROMICINA	56
5.5 CLINDAMICINA	56
6 CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1 INTRODUÇÃO

Apesar de grandes melhorias no estado de saúde oral e avanços nas opções de tratamento disponíveis, a doença periodontal afeta uma grande porcentagem de adultos e uma pequena porcentagem de crianças e adolescentes mundialmente; e é devida a sua prevalência relativamente alta, inclusive nos países desenvolvidos, que ela representa um dos grandes problemas de saúde pública. (FURLANETTO, 2006; MARIN et al., 2008).

Periodontite é uma patologia de etiologia multifatorial, infecciosa, que altera a resposta inflamatória, levando a destruição dos tecidos subjacentes (TUNES; RAPP, 1999; GOMES FILHO et al., 2006; FURLANETTO, 2006; PATIL; MALI; MALI, 2013), ou seja, através da ativação de mediadores químicos da inflamação, pela ação bacteriana associada a fatores ambientais, as estruturas periodontais de suporte começam a ser destruídas (GOMES FILHO et al., 2006). Essa destruição pode ocorrer apenas em um sextante da boca, em um sítio periodontal de uma unidade dentária e/ou de várias outras, não sendo raro, quando a doença é mediada pelas reações imunoinflamatórias do hospedeiro, se estender para toda a cavidade bucal, apresentando-se de forma generalizada, acometendo todos os dentes (GOMES FILHO et al., 2006).

A extensão da doença, bem como sua natureza, é determinada através das interações hospedeiro-bactéria (CARRANZA JUNIOR; NEWMAN, 1997). Tunes e Rapp (1999) e Gomes Filho et al. (2006) elucidaram bem essa característica ao classificar a periodontite como sendo resultado do desequilíbrio entre a microbiota e as defesas do hospedeiro. Sendo assim, os pacientes podem apresentar-se sem doença periodontal enquanto suas defesas forem suficientes para resistir à atividade bacteriana (TUNES; RAPP, 1999).

Sabe-se que a boca humana tem uma presença constante de bactérias que são mantidas sob controle, em parte, por um fluxo contínuo de neutrófilos dos tecidos periodontais circundantes (BENDER; THANG; GLOGAUER, 2006). Todavia quando uma bactéria específica, na placa, cresce até números significativos e produz fatores com atividade além do nível individual de tolerância do paciente, o equilíbrio muda de saúde para doença. Porém não podemos esquecer que a doença

também ocorre pela redução na capacidade defensiva do hospedeiro (CARRANZA JUNIOR; NEWMAN, 1997).

Furlanetto (2006) reforça a interação hospedeiro-bactéria da doença infecciosa quando afirma que:

Nosso sistema imune confere uma função protetora para combater os patógenos invasores, mas, de vez em quando, respostas imunes destrutivas podem acontecer quando o desafio da microbiota oral subjugar o hospedeiro, ou é anormalmente regulado durante o curso de reações imunes.

Bardauil (2014) corrobora ao relatar que enquanto as bactérias são essenciais para o desencadeamento da doença, a evolução e a extensão do dano periodontal também se relacionam com a suscetibilidade do hospedeiro.

O potencial patogênico das bactérias na placa varia de indivíduo para indivíduo e de sítio gengival para sítio gengival (CARRANZA JUNIOR; NEWMAN, 1997). Associada, essa patogenicidade, a resposta do hospedeiro o indivíduo pode possuir placa bacteriana e não ter a doença (TUNES; RAPP, 1999), apresentar um processo inflamatório restrito ao tecido gengival, caracterizando a gengivite, ou ainda evoluir para uma reabsorção dos tecidos de suporte do dente caracterizando a doença periodontal (CARRANZA JUNIOR; NEWMAN, 1997). Esta se não tratada pode progredir para a perda do elemento dental (GOMES FILHO et al., 2006; BENDER; THANG; GLOGAUER, 2006; ARAÚJO; SUKEKAVA, 2007).

A interação hospedeiro-bactéria não é a única variável que modula e influencia as características individuais da doença periodontal; as opções de tratamento, ou ainda os resultados da terapêutica utilizada, o impacto de fatores locais, externos, sistêmicos, ambientais, comportamentais, psicológicos, dieta, atributos genéticos e intrínsecos individuais também influenciam na velocidade da progressão da doença bem como na sua evolução e nos resultados do tratamento (FURLANETTO, 2006; GOMES FILHO et al., 2006; OPPERMANN; ALCHIERI; CASTRO, 2012; CARRANZA et al., 2012).

Estudos de campo da psiconeuroimunologia suportam a hipótese de que fatores psicossociais possuem relação significativa com diferentes desfechos clínicos, tais como as doenças infecciosas, diabetes, câncer e doença periodontal (OPPERMANN; ALCHIERI; CASTRO, 2012). Contudo, os fatores de risco da doença

periodontal aceitos e comprovados em estudos epidemiológicos e longitudinais são apenas o fumo, diabete mellitus, alguns tipos de microrganismos e a idade (OPPERMANN; ALCHIERI; CASTRO, 2012).

As diferenças e as diversas formas de apresentação da doença periodontal são estudadas há tempo, e com a gama de informações adquiridas surgiu à necessidade de uma organização dos trabalhos clínicos e científicos; e foi com a finalidade de acompanhar os conhecimentos adquiridos sobre a etiologia e a patogênese da doença periodontal que se elaborou a padronização dos sistemas de classificação (NOVAK, 2002; CARRANZA et al., 2011). A atual classificação da doença periodontal, datada de 1999, que contou com a participação de pesquisadores internacionais, não foi o primeiro sistema de classificação até hoje padronizado, ele surgiu de estudos mais aprofundados e atuais sobre a doença periodontal e da reelaboração/atualização de classificações mais antigas, como a de 1989 – elaborada pela Academia Americana de Periodontologia, e sua evolução, a de 1993 do Workshop Europeu (NOVAK, 2002).

O sistema de classificação de 1999 representa o consenso de um grupo de pesquisadores europeus, asiáticos e norte-americanos (NOVAK, 2002; DIAS; PIOL; ALMEIDA, 2006). Com o intuito de elaborar um sistema de classificação que pudesse ser utilizado na maior parte do mundo, os estudiosos participantes desenvolveram esse novo sistema, sendo atualmente reconhecido pela Academia Americana de Periodontologia como a terminologia oficial (DIAS; PIOL; ALMEIDA, 2006). Essa nova classificação apresenta-se com critérios simples, claros e de fácil modificação, à medida que os avanços científicos forem acontecendo (NOVAK, 2002). Basicamente a classificação das doenças periodontais de 1999 é dividida em dois grandes grupos: o das Doenças Gengivais, e o das Doenças Periodontais (ver anexo 1).

Carranza et al. (2012) subdividiu as doenças periodontais de acordo com as características clínicas, radiográficas, históricas e laboratoriais presentes, em três grandes grupos: Periodontite crônica, Periodontite agressiva e periodontite como manifestação de doenças sistêmicas. Em relação à **Periodontite crônica** o autor descreveu que esta possui maior prevalência em adultos, podendo ocorrer em crianças; que a quantidade de destruição do periodonto é compatível com os fatores locais, sendo o padrão microbiano variável e que o cálculo subgengival é

frequentemente encontrado. Em relação à progressão da doença classifica como lenta a moderada, com possíveis períodos de progressão rápida, podendo inclusive ser modificada ou associada a doenças sistêmicas, como diabetes mellito e infecção por HIV, a fatores locais que predispõe a doença periodontal, a fatores ambientais como, por exemplo, o cigarro e o estresse emocional. Subclassifica a doença crônica nas formas localizada (quando menos de 30% dos sítios estão envolvidos) e generalizada (quando possui mais de 30%) e caracteriza como leve, moderada ou grave, sendo que para ser caracterizada como leve deve ter 1 a 2 mm de perda de inserção clínica, moderada 3 a 4mm e grave a perda de inserção clínica deve ser maior ou igual a 5mm (CARRANZA et al., 2012).

Já sobre a **Periodontite agressiva**, o autor afirmou que esta ocorre também em pacientes clinicamente saudáveis, com rápida perda de inserção e destruição óssea; e que se caracteriza por apresentar quantidade de depósitos microbianos que não condizem com a agressividade da doença. Relata ainda que há relação familiar/genética dos indivíduos doentes e que são comuns, mas não obrigatoriamente presentes as seguintes características: área doente infectada por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; anormalidades na função fagocitária; macrófagos hiperresponsivos causando aumento de prostaglandina E2 e interleucina-1 β ; e em alguns casos há auto interrupção da doença. E, assim como descrito para a periodontite crônica, também classificou em localizada e generalizada sendo que na forma localizada tem-se o início da doença na fase da puberdade com a doença localizada no primeiro molar ou incisivo, com perda de inserção proximal em pelo menos dois dentes permanentes, um dos quais o primeiro molar e, além disso, ainda se tem grave resposta de anticorpos sorológicos aos agentes infecciosos. Em contrapartida a forma generalizada geralmente afeta pessoas abaixo dos 30 anos de idade, contudo podem ser mais velhas, apresentando perda de inserção proximal generalizada atingindo pelo menos três dentes, que não sejam os primeiros molares e incisivos. Além de apresentar pronunciada natureza episódica de destruição periodontal tem-se pouca resposta de anticorpos sorológicos aos agentes infecciosos (CARRANZA et al., 2012).

Por último, a **periodontite como manifestação de doenças sistêmicas** foi assim classificada quando existir doença periodontal como manifestação significativa das seguintes doenças sistêmicas: distúrbios hematológicos e distúrbios genéticos (ver anexo 2) (CARRANZA et al., 2012).

Diante da etiologia multifatorial das doenças periodontais, que inclui o hospedeiro e a placa bacteriana como componentes fundamentais (MARIN et al., 2008); das consequências advindas da evolução normal da doença – “aspectos funcionais do sistema estomatognático, como mastigação, deglutição e fala podem ficar comprometidos, assim como a estética do sorriso e, frequentemente, a autoestima pessoal” (ARAÚJO; SUKEKAVA, 2007); e da alta prevalência da doença periodontal que pode expor grande parte da população a condições que levem a uma piora da saúde geral (ARAÚJO; SUKEKAVA, 2007) a prevenção e o tratamento dessa enfermidade são, sem dúvida, aspectos de extrema importância para a Saúde Pública.

O tratamento periodontal, é feito através de terapias não cirúrgicas e/ou cirúrgicas, e baseia-se no debridamento mecânico, como raspagem e alisamento radicular, no intuito de eliminar ou promover a supressão da microbiota patogênica que se encontra nos sítios da doença (MOMBELLI, 2012; PATIL; MALI; MALI, 2013). A este tratamento dá-se o nome de terapia periodontal convencional inicial (ALJATEELI; GIANNOBILE; WANG, 2013) que na grande maioria dos casos possui sucesso (FURLANETTO, 2006; MUNIZ et al., 2013). Todavia, há casos em que esta terapia não consegue frear a evolução da doença, e conseqüentemente a destruição dos tecidos de suporte do dente (FURLANETTO, 2006; MUNIZ et al., 2013). Quando a resposta frente ao tratamento convencional é ineficiente, outras estratégias são traçadas; o uso da terapia adjuvante com antibióticos sistêmicos tem sido bastante estudado como alternativa nesses casos (PATIL; MALI; MALI, 2013; MUNIZ et al., 2013). Frente a essas premissas, este estudo teve como objetivo revisar a literatura relacionada ao uso de antibióticos no tratamento da doença periodontal.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Revisar a literatura relacionada ao uso sistêmico de antibióticos no tratamento da doença periodontal.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Quais os antibióticos recomendados, os regimes posológicos preconizados e os mecanismos de ação propostos para sustentar a indicação de uso;
- Verificar se na literatura tem sido indicado à associação de antibióticos como medida terapêutica para o tratamento de doença periodontal.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura, utilizando bases de dados eletrônicos tais como, MEDLINE-PubMed, LILACS, SciELO. A pesquisa incluiu artigos publicados em revistas e jornais odontológicos, na língua inglesa, portuguesa e espanhola, assim como livros, monografias, teses, Trabalhos de Conclusão de Curso e outras publicações científicas focados na doença periodontal, seu tratamento convencional e no uso de antibióticos de classes distintas como adjuvante no tratamento de doenças periodontais.

O estudo foi dividido, para melhor compreensão, nos itens que seguem:

- Tetraciclina
- Amoxicilina
- Azitromicina
- Eritromicina
- Clindamicina
- Metronidazol

4 REVISÃO DE LITERATURA

Sabe-se que a placa bacteriana, em combinação com a resposta do hospedeiro e suas suscetibilidades, é um dos principais fatores etiológicos responsáveis pela doença periodontal (TUNES; RAPP, 1999; MARIN et al., 2008; OPPERMANN; ALCHIERI; CASTRO, 2012; ALJATEELI; GIANNOBILE; WANG, 2013).

Tanto é verdade que, a primeira linha de cuidado, a prevenção, bem como o sucesso do tratamento periodontal está intimamente relacionada com a remoção e desorganização da placa (GEBRAN; GEBERT, 2002; MARIN et al., 2008). Ou seja, o controle deste acúmulo de bactérias no biofilme é a chave principal na prevenção não só das doenças gengivoperiodontais, mas também das dentárias; esse controle pode ser mecânico, químico ou a associação de ambos (GEBRAN; GEBERT, 2002).

O controle mecânico é baseado na escovação, no uso de fio dental e das escovas interdentais, na raspagem periodontal (GEBRAN; GEBERT, 2002). O método/ato simples de escovação tem a capacidade de promover a prevenção da doença ou a manutenção da saúde, através da terapêutica periodontal (GEBRAN; GEBERT, 2002). O uso de substâncias químicas, presentes em dentifrícios ou soluções para bochecho, pode ser recomendado pelos profissionais, principalmente nos casos em que há dificuldades operacionais frente ao controle mecânico. Contudo, o cirurgião dentista deve estar atento e informar seu paciente de que o controle químico não deve substituir o mecânico (GEBRAN; GEBERT, 2002). O controle químico da placa pode ser feito através de agentes que atuam supra (dentifrícios, clorexidina, fluoretos, óleos essenciais, agentes oxidantes, peróxido de hidrogênio e o peróxido de sódio, compostos quaternários de amônia, triclosan e sais minerais) ou subgengivalmente (através do uso de antibióticos - dispositivos de liberação lenta com capacidade de tratar sítios ativos da doença em locais não alcançados pelos agentes já citados, ou seja, no interior das bolsas) (GEBRAN; GEBERT, 2002).

A utilização de agentes antibacterianas, do método químico, é justificada, pelo fato de a doença periodontal ser de origem bacteriana, ou nos casos de dificuldades no controle mecânico de placa, em que estas substâncias poderiam tentar compensar a desmotivação para uma boa limpeza dos dentes (GEBRAN;

GEBERT, 2002). Visto que o controle do biofilme, essencial para saúde periodontal, é, de maneira geral, realizado pelo paciente, o profissional deve sempre ter a preocupação em melhorar os hábitos de higiene dando explicações a fim de motivar o paciente para o uso dos meios mecânicos, tornando-o um cooperador consciente (GEBRAN; GEBERT, 2002; MARIN et al., 2008).

Quando a doença já está instalada a prevenção dá lugar ao tratamento periodontal que tem por objetivo erradicar os patógenos associados com a doença e atingir a saúde periodontal, o que pode ser alcançado por meio de terapias cirúrgicas ou não cirúrgicas (PATIL; MALI; MALI, 2013). A terapia tradicional da doença envolve a eliminação ou a supressão, ou seja, a descontaminação dos complexos microbianos subgingivais e supragingivais da superfície dos dentes através do debridamento mecânico, como raspagem e alisamento radicular, associados ou não a procedimentos cirúrgicos (MOMBELLI, 2012; PATIL; MALI; MALI, 2013).

Pacientes que apresentam doença periodontal crônica devem ser tratados em primeira instância com a terapia periodontal convencional inicial, que inclui, além da raspagem e alisamento radicular, boa e constante instrução de higiene oral incluindo a motivação do paciente, ajustes de oclusão, quando necessário e reavaliações periódicas para analisar os resultados do tratamento e planejar os próximos passos (ALJATEELI; GIANNOBILE; WANG, 2013). Na maioria dos pacientes o tratamento periodontal convencional possui sucesso, entretanto fatores limitantes como a presença de bolsas periodontais profundas, áreas de furca, bactérias instaladas no interior dos tecidos contribuem para que certos sítios continuem apresentando destruição do tecido periodontal (FURLANETTO, 2006; MUNIZ et al., 2013).

Nos casos em que a terapia mecânica convencional não for útil, a terapia adjuvante com antibióticos sistêmicos parece ser o tratamento de escolha (PATIL; MALI; MALI, 2013; MUNIZ et al., 2013). Estes são, geralmente, um eficiente meio de tratamento em infecções bacterianas, portanto são bons candidatos no tratamento da doença periodontal (MOMBELLI, 2012; SOARES et al., 2012). Isso porque os antibióticos podem alcançar, via soro, os microrganismos localizados na base das bolsas periodontais profundas e áreas de furca, e também afetar organismos que residem no interior do epitélio gengival e do tecido conjuntivo (PATIL; MALI; MALI, 2013).

Levando-se em consideração que nas bolsas periodontais já foram encontradas de 30 a 100 tipos diferentes de bactérias e que na cavidade bucal de humanos esse número ultrapassa 500 espécies, o princípio da utilização de drogas antimicrobianas está na premissa de que estas patologias são de origem bacteriana, afinal os fármacos antimicrobianos são capazes de reduzir ou de controlar as bactérias patogênicas (CARDOSO; GONÇALVES, 2002). Entretanto, antes de indicar ou aconselhar qualquer agente anti-microbiano, é necessário ter bom conhecimento desses fármacos (PATIL; MALI; MALI, 2013).

Segundo Soares et al. (2012) os antibióticos podem ser classificados baseados em seus mecanismos de ação formando 5 grupos que seguem:

- Agentes que inibem a síntese de parede celular bacteriana – grupo composto pelas penicilinas e cefalosporinas;
- Agentes que interferem na membrana celular do microrganismo, afetando sua permeabilidade – nesse grupo estão alguns agentes antifúngicos;
- Agentes que inibem a síntese protéica por afetar a função da subunidade ribossomal 30S ou 50S- exemplos desse grupo são as tetraciclina, macrolídeos e a clindamicina;
- Agentes que bloqueiam passos metabólicos importantes dos microrganismos– sulfonamidas;
- E por último os agentes que interferem na síntese de ácidos nucleicos- metronidazol e quinolonas.

O uso dos agentes antimicrobianos na doença periodontal é feito com o intuito de estes atuarem sobre a microbiota patogênica, assim como na modulação da resposta inflamatória do hospedeiro, limitando a destruição tecidual (SLOTS; RAMS, 1992). Ou seja, apesar de muitas vezes os antibióticos não terem efetividade contra todos os microrganismos presentes, em função da doença envolver uma condição bacteriana mista, o uso desses fármacos tem relevância, pois além de permitirem a remoção dos patógenos, eles têm a capacidade de inibir o metabolismo e a multiplicação das bactérias patogênicas dando tempo para a recuperação inflamatória do hospedeiro antes que ocorra a recolonização bacteriana, possibilitando aos tecidos periodontais aumentar seu potencial de eliminação dos

microrganismos residuais, promovendo assim, uma reparação da área afetada (BELIVEAU et al., 2012). Além disso, os antibióticos ajudam no controle da recolonização da lesão com bactérias comensais (não patógenas) (BELIVEAU et al., 2012).

Apesar das vantagens obtidas pelo uso dos antimicrobianos, no tratamento periodontal, é importante ficar claro que seu uso não substitui a terapia periodontal convencional, e sim constitui uma alternativa para complementá-la. Afinal, o biofilme associado à infecção é, notoriamente, resistente à terapêutica antimicrobiana, a menos que este seja interrompido mecanicamente (MOMBELLI, 2012). Entre os diversos fatores que parecem contribuir para um ou nesse conjunto de resistência do biofilme bacteriano podemos exaltar a proteção oferecida por polímeros extracelulares que conduz ao fracasso a tentativa dos agentes antimicrobianos em penetrar no biofilme, e de um estado de resistência fisiológica ou fenotípica relacionada com a natureza multicelular da comunidade do biofilme (MOMBELLI, 2012).

A terapia adjuvante é indicada nos casos em que só a terapia mecânica convencional não consegue suprimir a resposta inflamatória de destruição dos tecidos de suporte, como por exemplo, em pacientes com diabetes, pacientes fumantes, casos de periimplantites, pacientes que possuem periodontopatógenos de alta virulência (como é o caso da periodontite agressiva generalizada) (BALTACIOGLU et al., 2011). Diferentes protocolos para uso adjuvante de agentes antibacterianos têm sido desenvolvidos (MOMBELLI, 2012). Todavia, o antibiótico e a forma de uso ideal para o tratamento da doença periodontal são questões que, apesar de diversos estudos, ainda não possuem consenso entre os pesquisadores, principalmente quando se trata da forma agressiva da doença. Como afirma Emingilet al. (2012) “A gestão da periodontite agressiva é sempre um desafio presente para os clínicos, e ainda não há um protocolo estabelecido ou diretrizes específicas para o controle da doença de forma eficiente.”

Segundo Soares et al. (2012) os antibióticos mais comumente usados no tratamento periodontal são as penicilinas, tetraciclina, macrolídeos e o metronidazol. Contudo, para discutir qual o antibiótico ideal é necessário saber qual o seu alvo, ou seja, as bactérias que este deve atacar. Acredita-se que para ser bem sucedido, o protocolo antimicrobiano deve objetivar a microbiota subgengival e o

princípio ativo da dose terapêutica deve atingir a profundidade da bolsa periodontal (MOMBELLI, 2012).

As periodontites são causadas principalmente por um grupo de bactérias Gram (-) anaeróbias, que colonizam a área subgengival (OPPERMANN; ALCHIERI; CASTRO, 2012). Contudo, sabe-se que a placa bacteriana é composta por diversas bactérias. Dentro deste imenso universo microbiano, algumas espécies parecem estar mais frequentemente associadas a certas condições clínicas ou tipos específicos de doença periodontal. Nos casos de periodontites de estabelecimento precoce diversas evidências científicas comprovam que *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (AA) são frequentemente encontrados, tornando, inclusive, este microrganismo o principal fator etiológico na maioria dos casos deste tipo de doença (TUNES; RAPP, 1999).

Tendo em vista que a maioria dos periodontopatógenos são Gram (-), certo número de antibióticos que visam especificamente bactérias Gram (-) tem sido usadas na periodontite; entre as drogas mais conhecidas estão a tetraciclina e a combinação de amoxicilina e metronidazol (MUNIZ et al., 2013). Assim como citado por Muniz et al. (2013) algumas combinações de antibióticos também podem representar uma opção no tratamento adjuvante da doença periodontal; isso porque a terapia combinada da droga pode oferecer um largo espectro de ação e induzir menos a resistência bacteriana quando comparado ao uso exclusivo de um antimicrobiano (MOMBELLI, 2012).

A combinação de antibióticos de maneira correta pode, ainda, ser especialmente útil quando uma microbiota subgengival complexa, capaz de abrigar múltiplas espécies patogênicas com diferentes susceptibilidades antimicrobianas, estiver presente (MOMBELLI, 2012).

Quanto a forma de administração da droga, diversos estudos discutem o uso sistêmico ou local dos agentes antimicrobianos. No entanto, ambas as formas de aplicação possuem vantagens e desvantagens (SLOTS; RAMS, 1992). A utilização local permite obter concentrações constantes e mais duradouras da droga direta nos sítios dentais específicos e, conseqüentemente, efeitos sistêmicos mínimos reduzindo, assim, os efeitos colaterais do fármaco e maximizando a adesão do

paciente ao tratamento (ALJATEELI; GIANNOBILE; WANG, 2013). Contudo as desvantagens mais comentadas são as dificuldades de se obter essas concentrações efetivas em porções mais apicais da bolsa periodontal, ou em áreas de furca (ALJATEELI; GIANNOBILE; WANG, 2013).

Segundo Aljateeli, Giannobile e Wang (2013) os antibióticos aplicados localmente auxiliam na terapia convencional especialmente em pacientes imunocomprometidos, como por exemplo, os fumantes, no entanto os autores ressaltam que ainda são necessários mais estudos que avaliem quais os pacientes e condições periodontais podem se beneficiar com a aplicação local de antibióticos. A via sistêmica, por sua vez, tem a capacidade de alcançar sítios dentais e não dentais, atingir as bactérias que invadem os tecidos e também atuar de forma direta e indireta na resposta do hospedeiro. Entretanto, emergente resistência bacteriana, dificuldade de atingir altas concentrações no sítio da doença e dependência de adesão do paciente para que o tratamento possa ter resultado, são as desvantagens dessa forma de aplicação (ALJATEELI; GIANNOBILE; WANG, 2013). Apesar das desvantagens apresentadas pela forma de administração sistêmica, esta é amplamente aceita (ALJATEELI; GIANNOBILE; WANG, 2013). Vamos nos ater no que segue, ao uso sistêmico quando discutirmos os antibióticos e seus usos no tratamento coadjuvante da doença periodontal.

4.1 Tetraciclina

As tetraciclinas são um tipo de antibiótico bacteriostático bastante utilizado no tratamento das periodontites, afinal demonstram concentrações bastante altas no fluido crevicular; possuem amplo espectro de ação e são efetivos contra bactérias Gram (+) e (-), aeróbias ou anaeróbias. Sua eficácia no combate a AA a torna uma boa opção no tratamento da periodontite (SOARES et al., 2012; MOMBELLI, 2012). A doxiciclina, uma tetraciclina de terceira geração, tem sido alvo de muitos estudos da terapia periodontal. Esta droga é uma substância ativa da tetraciclina, ou seja, é uma tetraciclina semi- sintética de amplo espectro, bacteriostática por atuar nos ribossomos das bactérias, inibindo a síntese de proteínas, sem inibir a síntese de membrana celular. É eficaz na periodontite, principalmente contra o AA, além de ser utilizada em casos de gengivite ulcerativa necrosante (GUN). Também apresenta

bons resultados contra *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermédia*, *Campylobactere rectus* e *Fusobacterium nucleatum*, que são bactérias associadas com a doença periodontal (CAETANO, 2005).

Estudos *in vitro* demonstraram que a doxiciclina tem a capacidade de inibir a atividade da colagenase, enzima que atua na destruição dos tecidos periodontais. Outros estudos mostraram que o medicamento é terapêuticamente capaz de modular a resposta do hospedeiro através da inibição da enzima nos tecidos gengivais e no fluido crevicular gengival de pacientes com doença periodontal crônica, além de ter demonstrado boa eficácia na manutenção da saúde periodontal quando administrada em baixas doses (CAETANO, 2005).

4.2 Amoxicilina

A amoxicilina é um antibiótico da classe das Penicilinas (estrutura contendo um anel b-lactâmico), possui rápida ação bactericida, interferindo na parede celular das bactérias. Seu espectro de ação é amplo contra as bactérias Gram (+) aeróbias e anaeróbias e Gram (-) aeróbias. Possui boa absorção por via oral. Além de ser amplamente utilizada nas doenças periodontais também é eficiente na profilaxia da endocardite bacteriana (MELO; DUARTE; SOARES, 2012). Entre as penicilinas, amoxicilina tem sido favorável no tratamento de doença periodontal devido sua atividade considerável contra vários patógenos periodontais em níveis disponíveis no fluido gengival (MOMBELLI, 2012).

O anel beta-lactâmico, presente nas penicilinas, de forma geral, pode ser clivado por enzimas bacterianas, sendo assim a associação a amoxicilina ao ácido clavulânico parece ser benéfica, afinal o segundo tem o poder de inibir atividade bacteriana beta-lactamase (MOMBELLI, 2012).

4.3 Azitromicina

A azitromicina é um antibiótico da classe dos macrolídeos, é um macrolídeo semi sintético que atua inibindo a síntese de proteínas nos ribossomos das bactérias, podendo ter ação bactericida ou bacteriostática, sendo efetiva contra bactérias aeróbias e anaeróbias Gram (-) e também Gram (+) ou bactérias atípicas

(MELO; DUARTE; SOARES, 2012; MUNIZ et al., 2013). É usada no tratamento adjuvante da periodontite, pois além de possuir efetividade contra bactérias Gram (-) tem uma meia-vida longa nos tecidos periodontais o que possibilita que a droga seja administrada durante longos intervalos (MUNIZ et al., 2013). Ou seja, a administração da azitromicina apenas uma vez ao dia, na dose de 500mg, durante 3 a 5 dias consecutivos é efetiva. Essa estratégia de administração e o fato de ser facilmente absorvida por via oral são vantagens que facilitam a adesão ao tratamento, tornando este fármaco uma boa opção para o tratamento da doença periodontal (MUNIZ et al., 2013).

Muitos estudos usam a azitromicina no tratamento adjuvante da periodontite crônica. Como é o caso de Muniz et al. (2013), que analisou a droga em pacientes com periodontite crônica e observou que os pacientes tratados com terapia convencional mais azitromicina obtiveram um resultado satisfatório, com maior redução da profundidade de sondagem e aumento da inserção periodontal quando comparada aos grupos controle, ou seja, aqueles em que nenhum tipo de antibiótico foi usado, apenas a terapia periodontal convencional. Sendo assim Muniz et al. (2013) puderam concluir que o uso da azitromicina, no tratamento adjuvante da doença periodontal, melhora os parâmetros microbiológicos e clínicos, quando comparado ao tratamento apenas convencional.

O uso da azitromicina parece ter vantagens sobre outros antibióticos, especialmente no que diz respeito ao protocolo de tratamento e adesão. No entanto, esta terapia deve ser prescrita e administrada com critérios claramente definidos para evitar o surgimento de resistência bacteriana, embora o risco seja relativamente pequeno (MUNIZ et al., 2013).

4.4 Eritromicina

Com uma estrutura semelhante à azitromicina e a claritromicina as eritromicinas são eficazes contra as bactérias Gram (+) e as espiroquetas, mas não contra a maior parte dos organismos Gram (-). Ela é frequentemente usada como alternativa à penicilina para aqueles pacientes que são alérgicos a este antibiótico (MUNIZ et al., 2013).

4.5 Clindamicina

Pertencente à classe das lincosamidas, a droga se liga à subunidade 50S dos ribossomos bacterianos, suprimindo a síntese protéica. A clindamicina possui amplo espectro de ação, sendo bacteriostática e bactericida, além de possuir atividade imunoestimuladora, potencializando a opsonização, acelerando a quimiotaxia e fagocitose dos leucócitos e favorecendo a destruição intracelular dos microrganismos (TEIXEIRA, 2014; MOMBELLI, 2012).

4.6 Metronidazol

Atuam por inibição da síntese de DNA e especialmente contra os microrganismos anaeróbios obrigatórios, os quais estão em grande número na doença periodontal e associados com o aparecimento e progressão da periodontite (SILVA et al., 2011; MUNIZ et al., 2013). Devido a essa particularidade, a efetividade seletiva para microrganismos anaeróbios obrigatórios, esta droga torna-se atrativa como uma opção no tratamento da periodontite crônica (MATARAZZO, 2007).

5 DISCUSSÃO

Muitos são os estudos já publicados pesquisando as diferentes formas de tratamentos da doença periodontal (GEBERT, 2002; SILVA, 2008; GEBRAN; MARIN et al., 2008; FERES et al., 2012; HAAS et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2012; HAN et al., 2012). A enfermidade, que possui grande prevalência na população mundial, incluindo países desenvolvidos, possui um tratamento convencional bem consolidado, com taxas de sucesso na grande maioria dos sujeitos submetidos; porém não é incomum encontrar indivíduos que não respondem bem ao tratamento periodontal exclusivamente convencional (FURLANETTO, 2006; MARIN et al., 2008; MOMBELLI, 2012; MUNIZ et al., 2013; ALJATEELI; GIANNOBILE; WANG, 2013; PATIL; MALI; MALI, 2013). Devido essas complicações muitos autores tem se dedicado a estudar uma terapia adjuvante no tratamento da doença periodontal, como o uso de antibióticos sistêmicos combinado com a terapia de raspagem e alisamento radicular (GUERRERO et al., 2005; FURLANETTO, 2006; SILVA, 2008; FERES et al., 2012; HAAS et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2012; HAN et al., 2012; MUNIZ et al., 2013; PASSOS; SANTOS; SOLIS, 2014). Na discussão, assim como na revisão da literatura vamos abordar separadamente os diferentes tipos de antibióticos usados no tratamento na doença periodontal.

5.1 TETRACICLINA

As tetraciclina são um grupo de antibiótico classificados como bacteriostáticos de amplo espectro, pois atuam inibindo a síntese de proteínas, bloqueando a união de RNA de transportador (tRNA) ao complexo ribossômico de RNA mensageiro (mRNA). Além do efeito antimicrobiano, as tetraciclina são capazes de inibir colagenases, porém não inibem a síntese da parede celular bacteriana (MELO; DUARTE; SOARES, 2012; VADEMÉCUM, 2015).

Quando administrada por via oral é absorvida entre 75% e 77% da dose utilizada, demonstram concentrações altas no fluido crevicular gengival e são eficazes no combate a AA. Sendo assim as tetraciclina apresentam-se como uma boa escolha no tratamento adjuvante da doença periodontal. (CATON et al., 2000;

AKALIN et al., 2004; EMINGIL et al., 2004a; EMINGIL et al., 2004b; MELO; DUARTE; SOARES, 2012).

Apesar dos mecanismos de ação favoráveis, as tetraciclina são contra indicadas em casos de gravidez, lactação e em crianças menores de 11 anos. Isso porque elas atravessam a placenta, causando descoloração permanente dos dentes, hipoplasia do esmalte e inibição do crescimento ósseo do feto; também não são recomendadas durante o período de lactação devido às reações adversas que poderão produzir no lactante por se excretarem no leite materno; além disso, as tetraciclina sistêmicas também podem contribuir para o desenvolvimento de candidíases orais (CAETANO, 2005; VADEMÉCUM, 2015). E é de relevância ressaltar que este fármaco não pode ser administrado concomitante a outros antibióticos e a contraceptivos orais, pois, se o fizer, haverá interações farmacológicas desfavoráveis (DUARTE et al., 2014).

A utilização terapêutica na odontologia deste antibiótico é limitada no tratamento de infecções agudas de origem orodentais; ganhando maior destaque no emprego em certos tipos de doença periodontal, tal como, a periodontite agressiva localizada (antes conhecida como periodontite juvenil localizada). Sua vantagem no tratamento desta doença se dá na capacidade de se concentrar várias vezes no fluido sulcular gengival, cerca de 5 a 7 vezes mais do que no soro, a sua eficácia contra AA, a boa substantividade e inibição da reabsorção óssea. Contudo, é importante destacar que, assim como os outros antimicrobianos já citados, a droga é apenas um coadjuvante no tratamento, pois a instrumentação mecânica perirradicular é primordial na obtenção do sucesso do tratamento (AKALIN et al., 2004; MOMBELLI, 2012; MELO; DUARTE; SOARES, 2012; DUARTE et al., 2014).

Tais características fizeram com que a tetraciclina se tornasse um antibiótico amplamente usado no tratamento da doença periodontal, principalmente, suas formas semi-sintéticas, a doxiciclina e a minociclina (CATON et al., 2000; EMINGIL et al., 2004a; EMINGIL et al., 2004b; AKALIN et al., 2004; ANDRADE et al., 2009; MELO; DUARTE; SOARES, 2012).

5.1.1 Doxiciclina

A doxiciclina é uma tetraciclina de terceira geração que tem demonstrado, através de estudos *in vitro*, inibição na atividade da colagenase e terapêuticamente

capaz de modular a resposta do hospedeiro através da inibição da enzima nos tecidos gengivais e no fluido crevicular gengival de pacientes com doença periodontal crônica. Outro benefício encontrado e de extrema relevância é o fato de que o medicamento tem demonstrado boa eficácia na manutenção da saúde periodontal quando administrada em baixas doses, já sendo inclusive relatado em casos de peri-implantites. (CATON et al., 2000; EMINGIL et al., 2004a; EMINGIL et al., 2004b; BÜCHTER A. et al., 2004; AKALIN et al., 2004; MELO; DUARTE; SOARES, 2012).

As baixas doses de doxiciclina têm um efeito modulador na resposta do hospedeiro, proporcionando uma ação anti-inflamatória e não anti-infecciosa dessas dosagens.

É uma tetraciclina semissintética de amplo espectro eficaz contra bactérias associadas com a doença periodontal, como por exemplo: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermédia*, *Campylobacterrectus* e *Fusobacterium nucleatum*, e principalmente contra o AA. E é também utilizada em casos de gengivite ulcerativa necrosante, cólera e malária (CATON et al., 2000; AKALIN et al., 2004; EMINGIL et al., 2004a; EMINGIL et al., 2004b; CAETANO, 2005; MELO; DUARTE; SOARES, 2012).

Andrade et al. (2009) fizeram uma revisão de literatura para discutir os benefícios adicionais do uso de doxiciclina como adjunto ao tratamento periodontal convencional (terapia mecânica). Após a análise de diversos artigos científicos os autores observaram que a administração da doxiciclina via sistêmica foi eficaz no tratamento da periodontite agressiva (periodontite juvenil, periodontite refratária, periodontite de progressão rápida da antiga classificação da doença periodontal), abscesso periodontal e periodontite crônica; e que a administração de baixas doses de doxiciclina demonstrou eficácia na periodontite crônica quando associada à raspagem e alisamento radicular. Os autores também avaliaram o uso local do medicamento, mas aqui vamos nos limitar aos achados sistêmicos. Andrade et al. (2009) ainda fez questão de ressaltar que o uso indiscriminado destes medicamentos pode levar a seleção de cepas resistentes, recomendando o uso prudente de antibióticos a fim de prevenir o aparecimento de microrganismos resistentes, os quais poderiam complicar a terapia infecciosa.

Preshaw et al., (2004) também estudaram o uso da doxiciclina no tratamento da doença periodontal. Os autores analisaram, por meio de uma revisão, dados

clínicos, microbiológicos e de segurança relacionados à utilização de baixas doses de doxiciclina (recomendado pelo estudo a administração via oral de 20 mg, duas vezes ao dia) em pacientes com periodontite. Seus achados muito corroboram com o trabalho de Andrade et al. (2009) ao afirmarem que quando o medicamento é prescrito como um complemento à raspagem e alisamento radicular este resulta em ganhos clínicos estatisticamente significantes. O trabalho mostrou que o nível clínico de inserção e profundidades de sondagem tem uma maior redução quando comparados com o tratamento convencional sozinho. Entretanto, a raspagem e alisamento radicular devem ser feitos de maneira rigorosa e em alto padrão para que os benefícios do uso adicional da doxiciclina sejam maximizados.

Para os autores existem várias estratégias de tratamento complementar (educação do paciente e motivação, redução da carga bacteriana, a modulação da resposta do hospedeiro, modificação dos fatores de risco) que devem ser implementadas em conjunto na gestão de pacientes com periodontite; sendo o uso de doxiciclina um dos procedimentos auxiliares no tratamento desses pacientes.

Preshaw, Hefti e Bradshaw (2005) também estudaram o uso de baixas doses de doxiciclina (BDD) no tratamento periodontal, contudo, diferentemente dos estudos já relatados, contrapondo os benefícios do antibiótico em pacientes fumantes e não fumantes diagnosticados com periodontite crônica. Através de uma avaliação retrospectiva de dois ensaios clínicos duplo-cegos randomizados controlados com placebo que investigaram a eficiência de BDD (20mg, duas vezes ao dia) em paciente fumantes e não fumantes com periodontite crônica a meta-análise encontrou melhora nos resultados terapêuticos dos grupos tratados com BDD em comparação com os grupos placebo, resultando em benefício clínico em fumantes e não fumantes com periodontite crônica. Ou seja, diferentemente do que foi exposto por Furlanetto, (2006) e em concordância com os outros estudos aqui expostos, a meta-análise encontrou melhoras clínicas nos pacientes com periodontite crônica que associaram o tratamento convencional com o uso de BDD.

Preshaw et al. (2004) reforça a indicação de uso de baixas doses de doxiciclina por ser efetivo e seguro, uma vez que não resulta em efeitos antibacterianos, ou de resistência, apresentando baixa frequência de efeitos adversos.

O uso de baixas doses de doxiciclina também foram estudados por Furlanetto, (2006) através de uma revisão, com diversos estudos randomizados

duplo-cego, placebo-controlado e paralelo-grupo, a autora buscou avaliar a eficácia da doxiciclina de baixa dosagem (DBB, 20 mg, 2x/dia) na modulação da resposta do hospedeiro na terapia periodontal em indivíduos com periodontite crônica moderada a severa com 30% de perda de inserção entre 4 mm a 9 mm. Apesar de não ter encontrado benefícios suficientes para indicar o uso adjuvante da doxiciclina na terapia periodontal, a revisão mostrou, assim como o trabalho de Preshaw et al., (2004), que baixas doses de doxiciclina são seguras, pois os resultados encontrados aconteceram sem trocas prejudiciais na microbiota periodontal normal ou a aquisição de resistência a doxiciclina ou resistência a outros antibióticos.

5.2 AMOXICILINA E METRONIDAZOL

Feres et al. (2012) avaliou os efeitos clínicos do uso adjuvante de metronidazol e metronidazol com amoxicilina no tratamento de pacientes com periodontite crônica generalizada. Um grupo de cento e dezoito pacientes, maiores de 30 anos, selecionados na Clínica de Periodontia da Universidade de Guarulhos, SP, foi submetido a um ensaio clínico randomizado duplo cego. Os indivíduos da amostra, que não haviam recebido antes nenhum tratamento para a doença, foram submetidos à raspagem e alisamento radicular e terapia adjuvante com metronidazol na dosagem de (400mg, três vezes ao dia), outros ainda com metronidazol em combinação com amoxicilina (500 mg, três vezes ao dia) durante 14 dias. Os resultados do estudo foram acompanhados logo após o tratamento, durante 3, 6 e 12 meses após terapia. O autor detectou algumas diferenças entre os grupos nas consultas de acompanhamento, tais como menor média na profundidade de sondagem e nível clínico de inserção de toda a boca nos dois grupos tratados com antibióticos, em comparação com o grupo controle ($p < 0,05$). Além disso, também foi observado um menor número médio/percentual de sítios com profundidade ≥ 5 mm nos dois grupos tratados com os antibióticos sistêmicos. Esses resultados foram estatisticamente significantes.

Embora todos os três tipos de tratamentos utilizados no estudo tenham se mostrado efetivos em reduzir a porcentagem de sítios com profundidade de sondagem (PS) ≥ 5 mm e com sangramento a sondagem (SS) durante o curso do estudo ($p < 0,05$) observou-se que os grupos que foram tratados com antibiótico

apresentaram menos sítios com PS \geq 5mm, 6mm, 7mm e 8mm quando comparados com o grupo tratado apenas com raspagem e alisamento radicular. Esses e outros achados fizeram com que Feres et al (2012) sugerisse que o uso de metronidazol ou de metronidazol associado a amoxicilina no tratamento adjuvante de indivíduos com periodontite crônica melhora significativamente os resultados clínicos da terapia convencional.

Outro estudo testando o mesmo antibiótico, contudo em periodontite agressiva generalizada é o de Guerrero et al. (2005). O ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo/controle contou com a participação de 41 pacientes sistemicamente saudáveis diagnosticados com a doença em questão, submetidos à terapia periodontal não cirúrgica e administração de antibiótico sistêmico (500 mg de amoxicilina e 500 mg de metronidazol) três vezes ao dia durante 7 dias. O estudo teve duração de 6 meses, e o acompanhamento, com parâmetros clínicos, foi realizado tanto no momento da intervenção quanto nos 2, e 6 meses após o tratamento. Critérios de seleção/inclusão dos participantes (pelo menos 20 dentes presentes; uma boa saúde geral e idade entre 16 e 35, quando diagnosticada pela primeira vez com doença periodontal agressiva); de exclusão (tendo um diagnóstico de periodontite crônica - de acordo com os critérios da classificação internacional de 1999 (Armitage, 1999)-, se gestantes ou lactantes; se do sexo feminino em idade fértil que não utilizam um método padrão de controle de natalidade aceita; se necessitassem de antibiótico prévio para a realização de exames e tratamento periodontal; se sofria de quaisquer outras doenças sistêmicas (cardiovascular, pulmonar, hepática, cerebral, doenças ou a diabetes), se tinha recebido o tratamento com antibióticos nos 3 meses anteriores, se ingeriu anti-inflamatórios por longo prazo, se tivessem recebido um curso de tratamento periodontal nos últimos 6 meses; se fossem alérgicas à penicilina ou metronidazol, se não fossem capazes de fornecer consentimento para participar do estudo, ou se não aceitassem o plano de tratamento proposto através de termo de consentimento informado de todos os assuntos a serem inseridos no estudo).

Sendo assim, através de testes, Guerrero et al. (2005) encontrou melhora dos parâmetros clínicos, tanto em 2 como em 6 meses pós-tratamento, para ambos os grupos (incluindo o placebo). Apesar da evidente melhora do grupo placebo, os resultados apontaram melhorias clínicas adicionais, estatisticamente significativas, com o uso auxiliar de metronidazol e amoxicilina sistêmica.

Outra evidência dos benefícios da administração desses antibióticos é enaltecida no relato de caso de Passos, Santos e Solis (2014) que utilizaram amoxicilina (500mg) e metronidazol (250mg) associados à raspagem periodontal para tratar uma paciente, leucoderma, 51 anos, não fumante diagnosticada com Periodontite Crônica Grave e Generalizada. Após sessões de raspagem supra e subgingival, associadas a instruções de higiene bucal, era prescrito amoxicilina (500mg) e metronidazol (250mg) a cada 8 horas, durante 7 dias. Acompanhamentos após 1, 3 e 11 meses de tratamento revelaram uma melhora clinicamente relevante dos parâmetros clínicos periodontais (profundidade de sondagem média, nível clínico de inserção médio, sangramento a sondagem), reforçando os resultados positivos já encontrados anteriormente (CARDOSO; GONÇALVES, 2002; GUERRERO et al., 2005; MOMBELLI, 2012; SOARES et al., 2012; FERES et al., 2012; PATIL; MALI; MALI, 2013; MUNIZ et al., 2013) quando da utilização de antimicrobianos associados ao tratamento mecânico.

Silva (2008), também avaliou o uso sistêmico de metronidazol e de amoxicilina associada ao metronidazol como coadjuvantes ao tratamento convencional (raspagem e alisamento radicular- RAR) em pacientes com periodontite crônica, semelhante ao trabalho realizado por Feres et al. (2012) e Passos, Santos e Solis (2014). Seu estudo foi realizado com 36 pacientes, divididos aleatoriamente em três grupos; um tratado apenas com RAR, outro com RAR + metronidazol sistêmico (400mg, 3x/dia, durante 14 dias), e um terceiro grupo com RAR + metronidazol (400mg) e amoxicilina (500mg) 3x/dia, durante 14 dias. Foi realizada análise clínica de parâmetros como profundidade de sondagem, nível clínico de inserção (NCI), placa visível (PV), sangramento gengival e à sondagem e supuração, no estágio inicial e após 90 dias de tratamento e essas duas análises foram comparadas. Amostras do biofilme subgingival nas bolsas também foram coletadas e analisadas em relação ao número total de microrganismos e tipo. Após avaliação dos resultados o autor percebeu melhoras clínicas e microbiológicas nos grupos que utilizaram antibióticos e que foram superiores àquelas encontradas no grupo tratado apenas com RAR. O grupo tratado com metronidazol e amoxicilina concomitante a RAR obteve resultados clínicos e microbiológicos satisfatórios e superiores aos outros dois grupos, ou seja, todos os parâmetros clínicos e biológicos analisados obtiveram melhoras significativas 90 dias pós-tratamento.

A associação de amoxicilina e metronidazol no tratamento da doença periodontal tem sido intensamente estudada e reconhecida como uma estratégia aos pacientes que não respondem bem ao tratamento periodontal convencional; de maneira que em 2012 Zandbergen et al. (2012) publicaram uma revisão sistemática sobre o assunto.

Objetivando avaliar sistematicamente os dados relativos ao efeito da administração concomitante de amoxicilina e metronidazol adjuvante à RAR em adultos saudáveis a revisão selecionou 526 títulos únicos e resumos, que se adequavam as variáveis selecionadas anteriormente para o estudo (PS, NCI, SS, e índice de placa (IP)). A análise dos estudos selecionou 34 artigos que atendiam aos critérios de elegibilidade pré-estabelecido, sendo 27 ensaios clínicos descritos (525 pacientes no total) e confrontados seus resultados. Em relação à combinação de terapia antimicrobiana administrada adjuvante para o tratamento convencional, houve variações entre os estudos, tanto na dosagem quanto na duração (em 10 estudos foi prescrita a dosagem de 375 mg de amoxicilina e 250 mg de metronidazol; sete estudos a de 500 mg de amoxicilina e 250 mg de metronidazol; quatro com uma dosagem de 500 mg tanto para amoxicilina quanto para metronidazol; quatro estudos a dosagem de 500 mg de amoxicilina e 400 mg metronidazol; um estudo com a prescrição de 375 mg de amoxicilina e 500 mg de metronidazol; e um estudo com a prescrição de 250 mg para ambos), sendo que a duração da medicação na maioria dos estudos foi de sete dias. A fim de chegar a dados conclusivos, ao confrontar as pesquisas, uma restrição acabou por filtrar estudos que possuísem dados fidedignos e suficientes para análise, ou seja, todos os estudos tinham que apresentar dados no início e no pós operatório e suas comparações.

Dentre as evidências encontradas, a revisão mostrou uma redução, em toda a boca, da PS em 1,43 mm (o que equivale a 274 indivíduos) e um ganho, também em toda boca, em NCI de 0,94 mm (N=274); esses números apresentaram-se ainda maiores quando analisados os sítios que inicialmente apontavam um PS \geq 7mm que tiveram uma redução média de 3,72 milímetros e que foi observado um ganho médio no NCI de 2,66mm. Já em relação aos parâmetros secundários do estudo (índice de placa (IP) e sangramento a sondagem (SS)), as melhoras também foram

significativas, tendo-se uma mudança relativa no IP, de toda a boca, de 56% (N=273); e no de SS, também de toda a boca, de 66% o que equivale a (N=379).

A partir da análise, os autores concluíram que a terapia anti-microbiana sistêmica utilizando uma combinação de amoxicilina e metronidazol como adjuvante do tratamento convencional pode melhorar os benefícios clínicos da terapia periodontal não-cirúrgica em adultos saudáveis, ou seja, a adição de agentes antimicrobianos para tratamento mecânico completo pode reduzir a necessidade de tratamento adicional. Todavia, é importante lembrar que esta avaliação sistêmica foi especificamente focada na combinação de amoxicilina e metronidazol, portanto não deve ser interpretada como superior ou equivalente a qualquer outro regime antimicrobiano.

O estudo ainda sustenta as vantagens da terapia proposta em razão do custo benefício econômico e da estabilidade clínica; uma vez que se observado o custo relativamente baixo dos agentes antimicrobianos em comparação com a continuidade da terapia mecânica potencialmente evitável, que de acordo com critérios de decisão provavelmente seria a cirurgia periodontal; assim os antibióticos podem aumentar a eficiência do tratamento periodontal, e seu uso pode ser defendido do ponto de vista econômico. Ou ainda levando-se em consideração a propensão que a periodontite tem para uma recorrência, o autor defende que existe uma necessidade de esquemas que produzam uma estabilidade clínica mais sustentada sem a necessidade de retratamento frequente, o que se espera conseguir com a terapêutica antimicrobiana.

5.3 AZITROMICINA

A azitromicina é um análogo semi-sintético da eritromicina pela adição de um átomo de nitrogênio no anel da estrutura atômica. Essa simples alteração proporciona à azitromicina, um maior grau de estabilidade estrutural, o que resulta em uma penetração de tecido excelente, baixa toxicidade e uma longa meia-vida de aproximadamente 68 horas. Essa última característica permite que a azitromicina consiga combater as infecções bacterianas com uma dosagem baixa e com regimes

de tratamento mais curtos do que outros antibióticos (HIRSCH; DENG; LAOHACHAI, 2011).

Hirsch, Deng e Laohachai (2011) defenderam o uso da azitromicina no tratamento das doenças periodontais. Dentre as justificativas citadas pelos autores estão: a propriedade imunomodulatória do fármaco, sendo assim eficiente nas doenças infecciosas; a capacidade do antibiótico de agir no interior do biofilme atingindo as bactérias ali instaladas; o espectro de ação eficiente em reduzir a inflamação, regular a atividade dos neutrófilos e macrófagos e a produção de citocinas, alterar a atividade dos fibroblastos e a imunidade do hospedeiro; a ação potente da azitromicina contra patógenos periodontais; o seu curto regime de tratamento, facilitando a adesão dos pacientes; a sua baixa incidência de efeitos colaterais; dentre outras.

Haas et al. (2012) desenvolveu um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo com o objetivo de comparar os resultados microbiológicos subgingivais de pacientes submetidos a tratamento de raspagem e alisamento radicular (RAR) + azitromicina sistêmica (3 comprimidos de 500mg, um por dia) com pacientes que receberam RAR e placebo, ambos jovens diagnosticados com periodontite agressiva. Sua pesquisa contou com vinte e quatro indivíduos com idade entre 13-26 anos que receberam um programa de 15 dias de raspagem supragengival e em seguida foram distribuídos aleatoriamente nos grupos de RAR + azitromicina sistêmica ou RAR + placebo. Para análise do tratamento amostras subgingivais foram tiradas com pontas de papel estéreis no início do estudo, 15 dias após, e em 3, 6 e 12 meses e a análise microbiológica foi realizada por meio da hibridação de DNA. Os autores encontraram que as alterações nos níveis de bactérias a partir da linha de base até 15 dias após raspagem supragengival foram semelhantes nos dois grupos; e que quando os indivíduos foram analisados como um único grupo, foram observadas reduções significativas após raspagem supragengival para *Actinomyces gerencseriae*, *Capnocytophaga ochracea* e *Treponema denticola*. Durante o acompanhamento, que foi de 12 meses, os níveis da maioria das bactérias diminuiu em ambos os grupos num padrão semelhante, por exemplo, *Actinomyces israeli*, *Veillonellaparvula*, *Streptococcusgordonii*, *C. ochracea*, *Eikenella corrodens*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium periodonticum* e *Fusobacterium sp nucleatum polymorphum* diminuíram significativamente entre os

grupos. O ensaio clínico randomizado não encontrou grandes diferenças microbiológicas na microbiota dos pacientes em um período 12 meses após a terapia periodontal não cirúrgica com a azitromicina ou placebo. No entanto, a maioria das espécies diminuiu significativamente durante o período do estudo em ambos os grupos (placebo e azitromicina). Ou seja, Haas et al. (2012) não encontrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos placebo e azitromicina quando testados em indivíduos jovens diagnosticados com periodontite agressiva.

O mesmo autor não se limitou a esta pesquisa, publicando outro ensaio clínico, entretanto, diferentemente do já discutido anteriormente, avaliando achados clínicos e radiográficos em um acompanhamento de 12 meses de paciente com periodontite agressiva. O estudo contou com uma amostra de 17 pacientes, aleatoriamente divididos para receber RAR com azitromicina sistêmica ou placebo. Radiografias padronizadas foram tomadas no início do estudo e 12 meses de pós-operatório dos dois grupos para posterior análise. Consultas com profilaxia e instruções de higiene oral foram realizadas durante os 12 meses para assegurar que os padrões de higiene e tratamento convencional fossem obedecidos. Foram realizadas quatro radiografias após 12 meses de tratamento e as imagens foram analisadas por um examinador cego e calibrado. O tratamento consistiu de duas sessões de raspagem supragengival e instruções de higiene oral, em um período de 15 dias, e no 15º dia, os dados clínicos foram reavaliados, e a terapia periodontal não-cirúrgica foi iniciada usando raspagem subgengival, com instrumentos manuais, e alisamento radicular, sob anestesia local, sendo entregues, na mesma sessão, três comprimidos de azitromicina 500mg (uma por dia) ou de placebo.

Durante o período do estudo, visitas de acompanhamento foram realizadas num intervalo de três semanas, nos primeiros três meses depois do tratamento; uma vez por mês, até 6 meses; e uma vez a cada 3 meses, durante os últimos 6 meses do estudo. Após análise das imagens radiografias obtidas no início e após 12 meses de estudo, os pesquisadores encontraram ganhos estatisticamente significativos em níveis ósseos lineares desde o início até 12 meses, em ambos os grupos; ou seja, não houve diferença significativa entre os dois grupos durante o período de acompanhamento. Da mesma forma, não foi encontrada alteração significativa na densidade óssea entre os grupos azitromicina e placebo.

Portanto, os 12 meses de ensaio clínico randomizado controlado demonstraram que o uso da azitromicina como coadjuvante ao tratamento mecânico

não cirúrgico de periodontite agressiva não resultou em benefícios adicionais no que diz respeito a mudanças no nível ósseo radiográfico, ou na densidade óssea em comparação com placebo. No entanto, a comparação dos resultados entre os dois grupos mostrou que o uso adjuvante de azitromicina resultou numa redução significativa na PS quando comparado ao uso de placebo, porém, não houve diferença significativa no ganho de NCI. Portanto, os achados clínicos e radiográficos foram consistentes e podem sugerir que o uso adjuvante de azitromicina não afeta significativamente os tecidos periodontais de suporte após o tratamento.

Outro estudo analisando a azitromicina como coadjuvante no tratamento da doença periodontal foi o de Oliveira et al. (2012), que tratou um grupo de 28 pacientes (13 sexo masculino, 15 do sexo feminino) com periodontite agressiva (13 a 26 anos) através de tratamento periodontal supra e subgingival associado a administração de 500 mg de azitromicina uma vez ao dia durante três dias, ou placebo. No período de 3, 6, 9, 12 meses e no início do tratamento as variáveis clínicas (médias de profundidade de sondagem (PS), perda de inserção (PI) e sangramento à sondagem (SS)) foram obtidas separadamente em molares e não-molares, para posterior comparação. A análise das variáveis acompanhadas no período de um ano revelou que: houve redução significativamente maior, após 12 meses, da PS no grupo azitromicina, tanto nos molares como nos dentes não molares, comparado ao placebo; que o ganho de inserção no grupo azitromicina foi significativamente maior comparado ao placebo somente em molares. Além disso, quando consideradas somente as bolsas inicialmente profundas (7mm), o efeito clínico da azitromicina foi significativamente maior do que o placebo somente em molares tanto para PS quanto para PI; e que não houve diferença significativa na redução de SS entre os grupos nos dois grupos dentários avaliados.

A partir dessas informações, Oliveira et al. (2012) concluiu que o efeito benéfico adicional da azitromicina em comparação a placebo é mais evidente em dentes molares de pacientes com periodontite agressiva.

Hanet al. (2012) também se interessou em estudar a eficácia da azitromicina em combinação com a terapia periodontal não cirúrgica, e utilizando parâmetros microbiológicos, clínicos e níveis de fluido crevicular gengival da matriz metaloproteinases-8 (MMP-8), desenvolveu seu estudo. Esse, um estudo duplo-cego, controlado por placebo, contou com vinte e oito de 36 pacientes previamente

selecionados, com periodontite crônica severa generalizada que foram divididos aleatoriamente em grupos de azitromicina (500 mg uma vez por dia durante 3 dias) ou placebo e acompanhados através de parâmetros (medidos apenas em dentes com PS \geq 6mm) como PS, NCLI, presença ou ausência de acúmulo de placa supragengival e SS durante um período de 6 meses. Na análise dos parâmetros coletados a azitromicina e grupo tratado com placebo demonstraram-se semelhantes, com melhorias significativas em todos os parâmetros clínicos ($p < 0,05$). *A.actinomycescomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia* e bactérias totais diminuíram significativamente durante o período de seis meses em ambos os grupos, enquanto *F.nucleatum* reduziu significativamente em todas as visitas de avaliação no grupo tratado com azitromicina, que também foi menor em comparação com os do grupo placebo ($p < 0,05$); tanto o grupo azitromicina como placebo apresentaram redução significativa nos níveis de fluido crevicular gengival MMP-8 na visita pós-tratamento e em 2 semanas ($p < 0,05$). Ou seja, assim como os demais autores já discutidos até aqui, Hanet al. (2012), concluiu que a azitromicina adjuvante não ofereceu benefício adicional em relação ao tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes com periodontite crônica.

Assim como a terapia combinada de amoxicilina e metronidazol no tratamento periodontal foi exaustivamente pesquisada o uso da azitromicina também rendeu uma revisão sistemática objetivando um bom nível de evidência sobre o assunto e, conseqüentemente, o auxílio nas tomadas de decisões clínicas quanto a essa terapêutica. Essa revisão foi realizada em 2013 com a proposta de avaliar a eficácia da azitromicina como tratamento adjuvante da doença periodontal (MUNIZ et al., 2013). Na seleção dos estudos, os pesquisadores puderam observar que sua revisão contava com artigos, na sua grande maioria, focados na utilização de azitromicina no tratamento da periodontite crônica.

Após a leitura completa e análise dos trabalhos foi visto que a maioria dos estudos que avaliavam parâmetros clínicos após a terapia periodontal adjuvante com azitromicina relataram uma redução significativa de sangramento gengival e de biofilme, independentemente da administração, mas, em alguns estudos a PS obteve um melhor significado clínico quando a azitromicina foi utilizada. Diferentemente do que os artigos até aqui comentados, a revisão sistemática encontrou que a utilização de azitromicina como adjuvante ao tratamento convencional para periodontites agressivas e crônicas geralmente melhora os

resultados clínicos e microbiológicos em comparação com o tratamento convencional sozinho. E ainda ressaltou que a azitromicina tem várias vantagens sobre outros antibióticos, especialmente no que diz respeito ao protocolo de tratamento e adesão, talvez justificado pelo fato da droga em questão ter uma meia-vida longa, sendo, na maioria dos estudos, utilizada com um protocolo de 500mg 1 vez ao dia durante três dias.

5.4 ERITROMICINA

É um antibiótico eficaz contra microorganismos Gram (-) e aeróbios e notavelmente seguro, pois produz um número relativamente pequeno de efeitos adversos. Todavia, deve-se ter cuidado quanto ao uso por ter o poder de potencializar os efeitos de diversas drogas incluindo coagulantes orais como, por exemplo, a varfarina (DUARTE et al., 2014).

A eritromicina tem uma aplicação limitada na periodontia porque o seu nível no fluido sulcular é insuficiente para inibir a maioria dos patógenos periodontais (DUARTE et al., 2014), sendo assim não encontramos na literatura subsídios suficientes para indicar o seu uso rotineiro como coadjuvante no tratamento da doença periodontal.

5.5 CLINDAMICINA

A clindamicina é um antibiótico de largo espectro com atividade contra bactérias aeróbias gram-positivas e várias bactérias anaeróbicas. O fármaco é rapidamente absorvido e atinge concentrações elevadas nos tecidos (áreas de infecção). Estudos demonstram que ela é capaz de fortalecer o sistema imunológico na sua atividade bactericida, aumentando a atividade fagocítica das células do sistema imunológico do hospedeiro, e de reduzir a virulência das bactérias (BROOK et al., 2007).

A clindamicina tem sido usada com sucesso, em todo o mundo, há mais de 30 anos, e o crescente aumento de bactérias resistentes a penicilina tem feito com que a clindamicina se tornasse uma boa opção no tratamento das infecções dentais (BROOK et al., 2007), demonstrando, segundo Brook et al. (2007), excelente eficácia e segurança quando utilizada nessas infecções e na profilaxia de endocardite. Brook et al. (2007) avaliou estudos pré-clínicos e clínicos da aplicação da clindamicina na odontologia, o que permitiu afirmar que esse antibiótico é eficaz no tratamento de infecções bucomaxilofaciais, sendo que no caso da doença periodontal, a clindamicina tem atividade semelhante a outros antibióticos, como a doxiciclina, tanto em casos agudos e crônicos. Todos os estudos que o autor relatou apontaram a clindamicina como sendo primeira opção para o tratamento destas infecções quando potencialmente graves.

6 CONCLUSÃO:

- Diferentes antibióticos podem ser usados como adjuvantes no tratamento da doença periodontal principalmente quando ela é do tipo agressiva.
- O maior número de trabalhos presentes na literatura posiciona a amoxicilina ou a amoxicilina associada ao metronidazol e as tetraciclina, em especial a doxiciclina, como as melhores alternativas quando associamos anti-infecciosos ao tratamento convencional da doença periodontal
- A azitromicina, embora permitindo um regime posológico interessante para o paciente e o profissional parece não ser muito efetiva como adjuvante no tratamento da doença periodontal
- A clindamicina parece ser uma alternativa principalmente para os casos de tratamento da doença periodontal em pacientes alérgicos a penicilina
- A eritromicina parece ter uma aplicação limitada no tratamento da doença periodontal devido principalmente ao baixo nível atingido no fluido sulcular
- Observa-se ainda, que não existe um consenso quanto à dosagem, o intervalo entre as administrações e principalmente quanto ao tempo total do tratamento com anti-infecciosos associados ao tratamento convencional da doença periodontal para que se obtenha os resultados mais adequados.
- Independente dos regimes posológicos utilizados, dos mecanismos de ação propostos ou mesmo do antimicrobiano mais recomendado, nota-se na literatura que a associação de antibióticos é sim uma medida terapêutica para o tratamento de doenças periodontais que não regredem apenas com a terapia convencional.

Anexo 1: Classificação das Doenças Gingivais	
Induzidas por placa	Não Induzidas por placa
<p>1 – Doenças gengivais associadas apenas a placas</p> <p>a) Sem fatores locais</p> <p>b) Com fatores locais</p> <p>2 - Doenças gengivais modificadas por fatores sistêmicos</p> <p>a) Associada ao sistema endócrino</p> <p style="padding-left: 20px;">Puberdade</p> <p style="padding-left: 20px;">Ciclo menstrual</p> <p style="padding-left: 20px;">Gravidez</p> <p style="padding-left: 20px;">Diabetes <i>Mellitus</i></p> <p>b) Associada a discrasias sanguíneas</p> <p style="padding-left: 20px;">Leucemia</p> <p style="padding-left: 20px;">Outros</p> <p>3 - Doenças gengivais modificadas por medicamentos</p> <p>a) Hiperplasias influenciadas por drogas</p> <p>b) Gengivites influenciadas por drogas</p> <p style="padding-left: 20px;">Associada a contraceptivos orais</p> <p style="padding-left: 20px;">Outros</p> <p>4 - Doenças gengivais modificadas por desnutrição</p> <p>a) Deficiência de vitamina C</p> <p>b) Outros</p>	<p>1 – Doenças gengivais de origem bacteriana</p> <p>a) Associada à <i>Neisseria gonorrhoea</i></p> <p>b) Associada à <i>Treponema pallidum</i></p> <p>c) Associada à <i>Streptococcus sp</i></p> <p>d) Outros</p> <p>2 - Doenças gengivais de origem viral</p> <p>a) Infecções por herpes</p> <p>b) Outros</p> <p>3 - Doenças gengivais de origem fúngica</p> <p>a) Infecções por <i>Cândida sp</i></p> <p>b) Eritema gengival linear</p> <p>c) Histoplasmose</p> <p>d) Outros</p> <p>4 - Lesões gengivais de origem genética</p> <p>a) Fibromatose gengival hereditária</p> <p>b) Outras</p> <p>5 - Manifestações de condições sistêmicas</p> <p>a) Alterações mucocutâneas</p> <p>b) Reações alérgicas</p> <p>6 - Lesões traumáticas</p> <p>7 - Reações de corpo estranho</p> <p>8 - Outras não específicas</p>

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

Fonte: Novak, (2002); Carranza et al. (2011)

Anexo 2: Periodontite como manifestação da doença sistêmica
<p>1 – Distúrbios hematológicos: a) Neutropenia adquirida b) Leucemia c) Outras</p> <p>2 – Distúrbios genéticos a) Neutropenia familiar ou cíclica b) Síndrome de Down c) Síndrome de deficiência de adesão leucocitária d) Síndrome de Papillon-Lefevre e) Síndrome de Chédiak-Higashi f) Síndrome da histiocitose g) Doença do armazenamento do glicogênio h) Agranulocitose genética infantil i) Síndrome de Cohen j) Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo IV e VIII AD) k) Hipofosfatasia l) Outras</p> <p>3 - Não especificadas de outra forma</p>

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKALIN, F. A. et al. A comparative evaluation of the clinical effects of systemic and local doxycycline in the treatment of chronic periodontitis. **J. Oral Sci.**, Tokyo, v. 46, n. 1, p. 23-35, 2004.

ALJATEELI, Manar; GIANNOBILE, William V.; WANG, Hom-lay. Locally-delivered antibiotics for management of periodontitis: current under standing. **Journal of The Michigan Dental Association**, Lansing, v. 95, n. 7, p. 42-47, Jul. 2013.

ANDRADE, Dennia Perez de et al. A doxiciclina como adjuvante no tratamento da periodontite. **International Journal Of Dentistry**. Recife, p. 202-210. out. 2009.

ARAÚJO, Maurício G.; SUKEKAVA, Flávia. Epidemiologia da doença periodontal na América Latina. **Periodontia**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p.7-13, jun. 2007.

ARMITAGE, G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Annals of Periodontology**, p.1-5, dez. 1999.

BALTACIOGLU, Esra et al. Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for generalized aggressive periodontitis: a pilot study. **Journal of the Canadian Dental Association**, Toronto, v.77, p. 1-8, 2011.

BARDAUIL, Marcia Regina Ramalho da Silva. **Fundamentação teórica: doenças periodontais**. São Paulo: UNA SUS/UNIFESP, [s.d.]. Disponível em:<http://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/esf/1/casos_complexos/Sergio/Complexo_11_Sergio_Doencas.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2014.

BELIVEAU, Dennis et al. Benefits of early systemic antibiotics in localized aggressive periodontitis: a retrospective study. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, v. 39, n.11, p. 1075-1081, Nov. 2012.

BENDER, J. S.; THANG, H.; GLOGAUER, Michael. Novel rinse assay for the quantification of oral neutrophils and the monitoring of chronic periodontal disease. **Journal of Periodontal Research**, Copenhagen, v.41, n. 3, p. 214-220, Jun. 2006.

BROOK, I et al. Clindamicina para El tratamiento de infecciones dentales. **Revista Adm**, México, v. , n. 6, p.230-237, out. 2007.

BÜCHTER A. et al. Sustained release of doxycycline for treatment of peri-implantitis: randomised controlled trial. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Edinburg, v. 42, p. 439-444, Aug. 2004.

CAETANO, N. **BPR: Guia de remédios**. 7.ed. São Paulo: Escala, 2005. p. 220.

CARDOSO, R. J. A.; GONÇALVES, E. A. N. **Periodontia, cirurgia para implantes, cirurgia, anestesiologia**. São Paulo: Artes médicas, 2002. 510p.

CARRANZA JUNIOR, Fermin A.; NEWMAN, Michael G.. **Periodontia Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.a., 1997.

CARRANZA, Fermin A. et al. **Periodontia Clínica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Thomson Digital e Elsevier Editora Ltda., 2012. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=S61s_rCDbg0C&oi=fnd&pg=PP2&dq=doença+periodontal+conceito&ots=Qwr3cMACsn&sig=RINwHgFvpYlf_5NanyvZKuGpvlU#v=onepage&q=doença+periodontal+conceito&f=false>. Acesso em: 09 jun. 2014.

CATON, J. G. et al. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 71, n. 4, p. 521-532, Apr. 2000.

DIAS, Lenize Zanotti Soares; PIOL, Sarah Anderson Costa; ALMEIDA, Cynthia Santos Lorencini de. Atual classificação das doenças periodontais. **Ufes Rev. Odontol.**, Vitória, v. 8, n. 2, p.59-65, maio/ago. 2006.

DUARTE, Vânia Aparecida et al. **Farmacologia Aplicada na Odontologia – Antibiótico**. Disponível em: <<http://www.odontosites.com.br/odonto/farmacologia-aplicada-na-odontologia-antibiotico.html>>. Acesso em: 22 jun. 2014.

EMINGIL, G. et al. Effectiveness of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid laminin-5 γ 2 chain levels in chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 75, n. 10, p. 1387-1396, Oct. 2004b.

EMINGIL, G. et al. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 75, n. 1, p. 106-115, Jan. 2004a.

EMINGIL, Gülnur et al. Effect of azithromycin, as na adjunct to non surgical periodontal treatment, on microbiological parameters and gingival crevicular fluid biomarkers in generalized aggressive periodontitis. **Journal of Periodontal Research**, Copenhagen, v. 47, n.6, p. 729-739. Dec. 2012.

FERES, Magda et al. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year Double blinded, placebo-controlled, randomized clinicaltrial. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, p. 1149-1158. ago. 2012.

FURLANETTO, Dany Paula .**The use of low dose doxycycline in the modulation of the host response in periodontal therapy**. 36f. Trabalho de conclusão (Especialização em Periodontia)- Curso de Especialização em Periodontia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

GEBRAN, Mauro Pessoa; GEBERT, Ana Paula Oliveira. Controle químico e mecânico de placa bacteriana. **Tuiuti: Ciência e Cultura**, Curitiba, n. 26, p.45-58, jan. 2002.

GOMES FILHO, Isaac Suzart et al. COMPARAÇÃO DE CRITÉRIOS QUE DETERMINAM O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA DOENÇA PERIODONTAL. **Revista Odonto Ciência: Fac. Odonto/PUCRS**, Rio Grande do Sul, v. 21, n. 51, p.78-79, jan./mar. 2006. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Desktop/TCC/artigos doençaperiodontal/1085-3974-2-PB.pdf>. Acesso em: 09 jun. 2014.

GUERRERO, Adrian et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicilina and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, p. 1096-1107. jun. 2005.

HAAS, Alex Nogueira et al. Adjunctive azithromycin in the treatment of aggressive periodontitis: Microbiological findings of a 12-month randomized clinical trial. **Journal of Dentistry**, San Antonio, p. 556-563. mar. 2012.

HAN, Buket et al. Azithromycin as na Adjunctive Treatment of Generalized Severe Chronic Periodontitis: Clinical, Microbiological and Biochemical Parameters. **Journal of Periodontology**, Copenhagen, p. 1-13, 2012.

Hirsch, R., Deng, H. and Laohachai, M. N. Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. **Journal of Periodontal Research**, Copenhagen, p. 137-148. ago. 2011.

MARIN, Constanza et al. Avaliação do nível de informação sobre doenças periodontais dos pacientes em tratamento na Clínica de Periodontia da Univali. **Revista Sul-brasileira de Odontologia**, Joinville, v. 5, n. 3, p.21, ago. 2008.

MATARAZZO, Flávia. **Avaliação clínica e microbiológica do uso sistêmico de metronidazol e amoxicilina com coadjuvantes à raspagem e alisamento radicular em indivíduos fumantes com periodontite crônica**. 2007. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Odontologia área de Concentração em Periodontia, Universidade Guarulhos, Guarulhos, 2007.

MELO, Vivianne Vieira; DUARTE, Izabel de Paula; SOARES, Amanda Queiroz. **Guia Antimicrobianos**. Guia (Coordenação de Farmácia) – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG) 1.ed. - Goiânia, 2012.

MELO, Vivianne Vieira; DUARTE, Izabel de Paula; SOARES, Amanda MOMBELLI, Andrea. Antimicrobial Advances in Treating Periodontal Diseases. **Periodontal Disease. Front Oral Biol**. v. 15, p.133-148, 2012.

MUNIZ, Francisco Wilker Mustafa Gomes et al. Azithromycin: a new concept in adjuvante treatment of periodontitis. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 705, n. 1-3, p. 135-139. Apr. 2013.

NOVAK, M. J. Classification of disease and condition affecting the periodontium. In: NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; CARRANZA, F. A. **Carranza's Clinical Periodontology**. 9. ed. Califórnia: W. B. Saunders Company, 2002. p. 64-73.

OLIVEIRA, João Augusto Peixoto de et al. Comparação da Resposta Clínicado Uso Coadjuvante de Azitromicina em Dentes Molares e Não-molares no Tratamento NÃO-Cirúrgico da Periodontite Agressiva. **Revista Periodontia**, v. 22, n. 03, p.75-82, set. 2012.

OPPERMANN, Rui Vicente; ALCHIERI, João Carlos; CASTRO, Gabriel Dias de. Stress effects on immunity and periodontal disease. **Fac. Odontol.**, Porto Alegre, v. 43, n. 2, p.52-59, dez. 2012.

P.R. VadeMécum. **Tudo sobre medicações, bulas de remédios, patologias**. Disponível em: <<http://baixeprogramas.com/p-r-vade-mecum-2006-2007-br-medicacoes-bulas-de-remedios-patologiasfreeservers>>. Acesso em: 22 abr. 2015.

PASSOS, Fábila Guimarães Paes; SANTOS, Maria Cláudia Goulart; SOLIS, Ana Cristina de Oliveira. **Raspagem Associada à Amoxicilina e Metronidazol em Paciente com Periodontite Crônica. Avaliação Clínica de 11**

Meses. Disponível

em:

<http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2010/anais/arquivos/0535_0452_01.pdf>.

Acesso em: 28 set. 2014.

PATIL, Vishakha; MALI, Rohini; MALI, Amita. Systemic anti-microbial agents used in periodontal therapy. **Journal of Indian Society of Periodontology**. Mumbai, v. 17, n. 2, p.162-168, Mar. 2013.

PRESHAW, Philip M. et al. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis: A review. **Journal Of Clinical Periodontology**. Copenhagen, p. 697-707. set. 2004.

PRESHAW, Philip M.; HEFTI, Arthur F.; BRADSHAW, Mark H.. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. **JournalOfClinicalPeriodontology**. Copenhagen, p. 610-616. jun. 2005.

SILVA, Maíke Paulino da. **Amoxicilina e metronidazol sistêmicos como coadjuvantes à raspagem e alisamento radicular no tratamento da periodontite crônica- estudo clínico e microbiológico**. 2008. 81 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Odontologia, Departamento de Periodontia, Universidade Guarulhos, Guarulhos, 2008.

SILVA, Maike Paulino et al. Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. **Journal of Clinical Periodontology**. São Paulo, p. 828-837. jun. 2011.

SLOTS, J.;RAMS, T. E. Microbiology of periodontal disease. In: SLOTS, J.; TAUBMAN, M. A. (Ed), **Contemporary oral microbiology and immunology**. St. Louis: Mosby, 1992. p. 425-443.

SOARES, Geisla Mary Silva et al. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. **Journal of Applied Oral Science**. Bauru, p. 295-309. 2012.

TEIXEIRA, Christiane do Santos. **CLINDAMICINA**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/Infeccao.html#_Toc24793941>. Acesso em: 22 jun. 2014.

TUNES, Urbino da Rocha; RAPP, Gisela Estela. **Atualização em periodontia e implantodontia**. São Paulo: Artes Médicas Ltda, 1999.

WILKER MUSTAFA GOMES MUNIZ, Francisco et al. Azithromycin: A new conceptin adjuvante treatment of periodontitis. **European Jornal of Pharmacology**. p. 135-139. mar. 2013.

ZANDBERGEN, Dina et al. The Clinical Effect of Scaling and Root Planing and The Concomitant Administration of Systemic Amoxicillin and Metronidazole: A Systematic Review. **Journal of Periodontology**. Copenhagen, 2012.