



1290004699

TCE/UNICAMP  
C817a  
FOP



UNICAMP

**JORGE ANTONIO CORRÊA**



# **ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DAS PERIODONTITES COM DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO LENTA: REVISÃO DA LITERATURA.**

Monografia apresentada ao Curso de  
Especialização em Periodontia da  
Faculdade de Odontologia de  
Piracicaba da Universidade Estadual  
de Campinas, para obtenção do  
Título de Especialista em Periodontia

PIRACICABA  
1998

**JORGE ANTONIO CORRÊA**

**ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DAS  
PERIODONTITES COM DISPOSITIVOS DE  
LIBERAÇÃO LENTA: REVISÃO DA LITERATURA.**

Monografia apresentada ao Curso de  
Especialização em Periodontia da  
Faculdade de Odontologia de  
Piracicaba da Universidade Estadual  
de Campinas, para obtenção do  
Titulo de Especialista em Periodontia

Orientador:

Prof. Dr. ANTONIO WILSON SALLUM  
FOP – UNICAMP

PIRACICABA  
1998

131

N.º Classif.	
N.º autor	
V.	
Tombo	4699

Unidade - POP/UNICAMP

TCE/UNICAMP

..... Ed. ....

Vol. .... Ex. ....

Tombo 4699

C  D

Proc 160-534/2010

Preço R\$ 13,00

Data 13/04/2010

Registro 2605511

### Ficha Catalográfica

C817a	<p>Corrêa, Jorge Antonio.          Antimicrobianos no tratamento das periodontites com Dispositivos de liberação lenta : revisão da literatura. / Jorge Antonio Corrêa. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 1998.          87f. : il.</p> <p>Orientador : Prof. Dr. Antonio Wilson Sallum.          Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Periodontia. 2. Doença periodontal. 3. Periodontite. I. Sallum, Antonio Wilson. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p>
-------	--

Ficha Catalográfica Elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB / 8 – 6159, da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba / UNICAMP.

# **DEDICO ESTE TRABALHO:**

A DEUS que me proveu de

uma família,

capacidade e saúde.

AOS MEUS PAIS:

FRANCISCO CORRÊA "IN MEMORIAN"

E

JOANA DI SEVO CORRÊA

A

QUEM

TUDO

DEVO!

O BRILHO DE MINHAS SINGELAS CONQUISTAS EXISTE,  
PORQUE "ALGUÉM" CUIDA PARA QUE A CHAMA NÃO  
APAGUE, APOIANDO E DANDO-ME A SEGURANÇA DE QUE  
NÃO ESTOU SOZINHO.

À minha esposa, PATRICIA,

à nossa filha, LARA,

os quais privei de momentos preciosos.

Tudo isto não foi em vão!

Muitas pessoas nos ajudam a viver, porém há aquelas que marcam e influenciam até mesmo na nossa personalidade, o Prof. Dr. **ANTONIO WILSON SALLUM** é uma delas, pois mostrou-me o caminho da especialidade em periodontia, acreditando e dando a oportunidade de poder acompanhá-los, podendo com isso, aprofundar-me nos estudos, sendo um verdadeiro mestre durante a minha especialização, onde com sabedoria, determinação e principalmente a amizade, soube manter-me atento ao trabalho.

O meu sincero muito obrigado,

**Professor SALLUM.**

## AGRADEÇO DE FORMA ESPECIAL E CARINHOSA:

- Ao Prof. Dr. ENILSON ANTONIO SALLUM, homem de caráter e sabedoria, ontem meu “professor amigo” hoje meu “amigo professor” quantas vezes imaginei suas atitudes para tomar as minhas!

- Ao Dr. EDWIL CANTADORI JUNIOR, companheiro e amigo que muito contribuiu para a minha formação periodontal, que não vacilou em passar para mim suas experiências, não só profissionais como ética.

- Ao Prof. Dr. FRANCISCO HUMBERTO NOCITI JUNIOR, onde que em todas as minhas dificuldades e duvidas nunca deixei de obter respostas, respaldadas em estudos, pesquisas sempre sinceras e objetivas onde desta forma cativa também as suas amizades.

- Ao Prof. Dr. MARIO MONTEIRO TERRA, ex. Coordenador do CECOM, CCS, UNICAMP, pôr ter acreditado e me acolhido desde o tempo de graduação, dando-me força desde o inicio da minha batalha, o meu muito obrigado

- Ao Dr. NILDEMAR RUBENS MENDES FILHO, Diretor do Serviço de Odontologia do CECOM UNICAMP, pela confiança, amizade e apoio, pois foi ali onde tudo começou, o meu muito obrigado **amigo**.

- Aos Professores e funcionários da Faculdade de Odontologia de Piracicaba UNICAMP, que amavelmente me acolheram no curso de Especialização em Periodontia.

- À todos os Professores, Bibliotecários e Funcionários que direta ou indiretamente cooperaram ou facilitaram a elaboração deste trabalho.

**MEU**

**MUITO**

**OBRIGADO.**

# **SUMÁRIO**

(P)

INTRODUÇÃO.....	1
RESUMO.....	12
PROPOSIÇÃO.....	13
REVISÃO DA LITERATURA.....	14
DISCUSSÃO.....	50
CONCLUSÕES.....	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	68
SUMMARY.....	87.

# INTRODUÇÃO

Placa bacteriana é estabelecida como o principal fator etiológico, para a iniciação da gengivite crônica (LÖE & THEILADE JENSEN<sup>48</sup>,1965), fator este prevalente até mesmo em pacientes jovens e em todas populações ( ADDY,<sup>2</sup> 1986, ).

A cavidade oral com sua microbiota, formam um sistema ecológico de complexidade desorientadora, constituída por mais de 400 espécies de bactérias, sendo a maioria anaeróbia e anaeróbia facultativas. Esta população em uma boca sadia, encontra-se em equilíbrio, convivendo entre si e com seu hospedeiro pacificamente.

Entretanto,se este indivíduo deixar de praticar medidas de higiene oral adequadas, essas bactérias se multiplicarão em uma progressão geométrica, que em cerca de 8 horas, poderemos observar de  $10^3$  a  $10^4$  bactérias por  $\text{mm}^2$  de superfície dentária, Assim sendo, em um dia, o numero de bactérias poderá aumentar de 100 à 1000 vezes.

Tendo em vista que a eliminação da placa supragengival possa ser alcançada em parte através de escovação e fio dental, sempre existirá algum nicho inacessível, como nos espaços interdentais, fóssulas e fissuras, podendo ocasionar as duas doenças mais freqüentes da cavidade oral, a cárie e as periodontopatias, ambas de etiologia bacteriana, porem seguindo cursos diferentes e requerendo tratamentos individualizados.(AMERICAN ACADEMY PERIODONTOLOGY <sup>7</sup> 1989; FLORES <sup>19</sup> 1994; SOCRANSK et al.<sup>80</sup>,1977; SLOTS,<sup>76</sup> 1976; KILIAN et al.<sup>38</sup>,1979.

O conceito de que microrganismos específicos causavam doenças específicas, teve início com Louis Pasteur (1822-1895), com a introdução de técnicas de assépsias, o uso da chama viva, forno de ar aquecido e do autoclave, começou em seu laboratório (BIER<sup>8</sup>, 1985; LINDHE<sup>45</sup>, 1989; LOESCH E<sup>50</sup>, 1979).

A microbiologia bucal teve início, ainda no século passado, com o cirurgião dentista Willoughby Dayton Miller (1853-1907), que descobriu a doença periodontal (Piorrêia alveolaris), no laboratório de Robert Koch, (LINDHE<sup>45</sup>, 1989).

Robert Koch (1853-1907), desenvolveu métodos para a coloração de bactérias em esfregaços e cultura em meios sólidos (1881), dando o início a uma verdadeira revolução na bacteriologia. Nas últimas duas décadas do século XIX, a “Era de Ouro” da bacteriologia médica, foram isolados e caracterizados os microrganismos causadores da maioria das infecções bacterianas. Seguiram-se então estudos sobre os mecanismos de patogenicidade, resposta do hospedeiro e métodos de prevenção e tratamento. (BIER<sup>8</sup>, 1985; LINDHE<sup>45</sup>, 1989; NEWMAN<sup>65</sup>, 1986; QUEE<sup>70</sup>, 1989.)

Embora os estudos da microbiologia bucal tenham evoluído, enormemente, o controle dos microrganismos causadores da cárie e da doença periodontal é muito difícil, uma vez que, na cavidade bucal ocorre continuamente o processo de formação da placa dental, servindo esse biofilme como fonte permanente na indução de inflamação gengival (LINDHE<sup>45</sup>, 1989; NEWMAN<sup>64</sup>, 1995; GREENSTEIN<sup>29</sup>, 1986; LOESCHE<sup>52</sup>, 1990;).

Os fatores que participam na aderência dos microrganismos às superfícies e a interpelação nutricional entre os microrganismos e o hospedeiro são de fundamental importância nesta ecologia. As interações microbianas exercem um importante papel na homeostase, ou em outras palavras, na manutenção da comunidade microbiológica em equilíbrio.

Sendo assim, quanto maior a diversidade de espécies, maior será a homeostase. Este equilíbrio, poderá ser alterado por uma serie de fatores, resultando na predominância de espécies patogênicas causadoras de doenças como a cárie dental, gengivite e periodontite ( LINDHE <sup>45</sup>, 1989; LOESCHE <sup>51</sup>, 1994; MARSH & MARTIN <sup>55</sup>, 1992).

Desde a mais tenra idade, a cárie dental acomete dentes onde que freqüentemente à dor e a sua prevenção e tratamento são os mais praticados. Sabe-se ainda que os meios mecânicos como, fio dental, escovação, palitos, etc; não são o suficiente por si só para prevenirem a doença, necessitando para o controle efetivo da desmineralização, a utilização de um agente químico o flúor. (killian et al. <sup>38</sup>; 1979; NEWBRUN <sup>63</sup>, 1988; NEWMAN <sup>65</sup>, 1986).

No caso das doenças periodontais, podem ser prevenidas ou até evitadas, por meio de procedimentos mecânicos adequados e regulares. Nos procedimentos de higiene oral domiciliar, muitos indivíduos não conseguem essa adequada remoção da placa bacteriana ( BOWDEN et al. <sup>9</sup>; 1975; JOYSTON-BECHAL & EMSLIE <sup>36</sup>, 1987; NEWMAN <sup>64</sup>, 1995; TURNBULL <sup>94</sup>, 1989; VAN DER OUDERAA & CUMMINS <sup>96</sup> 1989).

Métodos de terapia periodontal, envolvem uma melhor compreensão e interpretação das causas de doenças periodontais. Durante a era de placa não específica (1965 - 1975), foram introduzidas metas terapêuticas para a total eliminação de depósitos microbianos na área gengival. Durante a era de placa específica (1975 -1985), foram preconizadas terapias dirigidas para o controle e supressão ou eliminação dos patógenos periodontais facultativos.

Agora, durante a era, inter relação bactéria-hospedeiro, devemos dar uma atenção especial na eliminação ou controle dos organismos microbianos como também, uma dirigida atenção a resposta do hospedeiro à estes microrganismos. Considerando que as doenças periodontais são placas relacionadas, é conveniente considerar os agentes antimicrobianos como uns dos componentes nas terapias. (SOMAYAJI, B.V. et al.<sup>81</sup>, 1998).

Nos últimos anos, tem-se aumentado a aceitação na doença periodontal, no que diz respeito as influências dos microrganismos nesta patologia, baseados no desenvolvimento da ciência e tecnologia tendo como exemplo:

Técnicas bacteriológicas anaeróbias, imunológicas, enzimáticas e sondas de DNA, que nos facilitam identifica-las e correlacioná-las aos pacientes com o risco de contrair a doença ( MARSH & MARTIN <sup>55</sup>, 1992; SLOTS & RAMS <sup>77</sup>, 1992; WILLIAMS & HOWELL <sup>97</sup>, 1993; ).

Geralmente, podemos dizer que as bactérias gram-positivas predominantemente, se encontram na superfícies coronárias dos dentes enquanto que as bactérias gram-negativas e microrganismos móveis e facultativos, encontram-se subgengival na região

mais apical do epitélio juncional ( AAP <sup>7</sup>, 1989; CALAGIONE & BOUWSMA <sup>11</sup>, 1992; JEFFCOAT <sup>34</sup>, 1994; SAGLIE et al. <sup>74</sup>, 1982; SEYMOUR & HEASMAN <sup>75</sup>, 1995; SOCRANSKY & HAFFAJEE <sup>79</sup>, 1992).

LÖE et al. <sup>48</sup>, (1965) e THEILADE et al. <sup>89</sup> (1966), demonstraram que, suprimindo as medidas de higiene oral, após três à quatro dias, ocorreu alteração contínua na composição da microbióta, iniciada com predomínio de cocos gram-positivos, bastonetes gram-positivos e cocos gram-negativos, sendo seguido do desenvolvimento dos filamentosos, espiros e espiroquetas, manifestando sintomas de gengivite a partir do 9<sup>o</sup> dia.

Nesta fase, quando a gengivite se estabelece, ocorre um aumento no número de bactérias anaeróbias em relação às facultativa; onde entre elas, podemos citar as mais freqüentes: *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteróides pigmentados de negro* e *Bacteróides Melaninogenicos* subespécie *Intermédius* (*Prevotella intermédia*), esta última, comum nos períodos menstruais ou na gravidez, pois seu crescimento é influenciado pelos hormônios esteróides. Em *gengivites* mais graves como a ulceronecrosante aguda, além desses foram encontrados também *Treponema*, *Selenomonas* e *Fusobacterium* ( AAP, <sup>7</sup> 1989; LOESCHE et al. <sup>53</sup>, 1982; SLOTS & ROSLING, <sup>78</sup> 1983; THEILADE et al. <sup>89</sup>, 1966).

Pôr um determinado tempo, tínhamos uma visão segura de que toda *gengivite* se transformaria em uma *periodontite*, e que esta não sendo tratada, resultaria na perda do elemento dental o que agora é questionado ( LISTGARTEN, SCHIFTER, & LASTER, <sup>41</sup> 1985; ADDY, & LANGEROUDI <sup>3</sup> 1984).

Mas certamente uma alta porcentagem de pessoas terá doença periodontal crônica onde afetará um ou mais dentes durante a fase adulta. Justificando a opinião de (LINDHE,<sup>41</sup> 1986; LÖE,<sup>41</sup> 1986), de que essas doenças periodontais crônicas serão sempre precedidas de uma gengivite crônica.

Dado isto, a base da prevenção deve ser o controle da gengivite. Embora, a gengivite aparece como um fator desencadeador da futura doença periodontal crônica ou sua reincidência,( LANG et al.<sup>41</sup>, 1990), a falta de gengivite é um fator significativo para que não ocorra a perda de inserção.

Embora as gengivites sejam reversíveis, as periodontites são mais complexas, pois além da quantidade de microrganismos envolvidos, grande parte ainda desconhecidos, alguns com possibilidade de adentrar na intimidade dos tecidos conjuntivos, os nichos que se formam facilitam o abrigo dos patógenos e dificultam o acesso para a sua remoção. A progressão da doença se caracteriza pelo aumento da patogenicidade da placa subgengival em termos quantitativos e qualitativos, com modificações de sua arquitetura (LINDHE,<sup>45</sup> 1989; OKUDA et al.<sup>68</sup>, 1992; QUEE,<sup>70</sup>1989; SAGLIE et al.<sup>74</sup>, 1982).

Quando da manifestação da periodontite a microbiota é composta por morfotipos semelhantes aos da gengivite. Entretanto, em casos mais avançados ocorre a predominância de bastonetes anaeróbios gram-negativos, como os *Bacteroides gingivalis*, (*Porphyromonas gengivales*), *Wolinella recta* (*Campylobacter rectus*), *Bacteroides Intermédicus* (*Prevotella Intermédia*), *Bacteroides Forsythus*, *Eikenella Corrodens*, *Fusobacterium Nucleatum*, *Treponema Denticola*, *Actinobacillus*

*Actinomycetemcomitans* e *Capnocytophaga sp*, sendo esses dois últimos estão relacionados com a periodontite juvenil (LINDHE et al.<sup>46</sup>, 1982; LOESCHE,<sup>50E52</sup> 1979,1990; NEWMAN et al.<sup>66</sup>, 1984; SAGLIE et al.<sup>74</sup>, 1982; SEYMOUR & HEASMAN,<sup>75</sup> 1985).

Considerando que, certas bactérias mostram-se com uma forte associação com as gengivites e, mais particularmente, com doenças periodontais avançadas,(HAFFAJEE & SOCRANSKY,<sup>30</sup> 1994; MOORE & MOORE,<sup>30</sup> 1994;) a quantidade dessas bactérias parece estar aumentando continuamente em toda revisão de literatura. Além disso, as bactérias podem estar associadas, em lugar de causadoras da doença propriamente dita. Podemos dizer com isto que a maioria das bactérias associadas com a doença periodontal são obrigatoriamente anaeróbias, certamente com algumas exceções (HÁ-FFAJEE & SOCRANSKY,<sup>30</sup> 1994;)

Mediante ao exposto, poderemos nos valer das técnicas de cultura convencionais ou microbiológicas para um possível diagnose microbiano como *Kits Test* (QUEE,T.C<sup>70</sup> 1989 ).

Dados presentes indicam que se houver acúmulo de placa na margem gengival resultará em uma gengivite (LÖE et al.<sup>48</sup>, 1965;). Porém, somente alguns indivíduos e em alguns locais, ocorrerá perda de inserção, sugerindo com isto que, deverá haver a necessidade de um ambiente bacteriano para que tenha uma periodontite crônica presente e uma susceptibilidade individual ( LANG,<sup>41</sup> 1990; PAPAPANOU,<sup>41</sup> 1994). É conhecida a susceptibilidade individual para avaliar muitas doenças humanas porém algumas ainda não podem ser explicadas. Foram identificados alguns fatores de susceptibilidade como, *raciais, genéticos, ambientais, profissionais, anatômicos*

*bioquímicos, fisiológicos, patológicos* podendo também incluir o *fumante* e o *diabético* como fatores de risco e susceptíveis a doença periodontal (HAFFJEE, et al.<sup>30</sup> 1994;).

A eliminação ou a supressão adequada dos microrganismos periodontopatogênicos na microbióta subgengival são essenciais para a cura ou restabelecimento periodontal (THOMAS E. RAMS & JORGEN SLOTS,<sup>90</sup> 1996; Periodontology 2000 ).

Como se sabe, no tratamento das periodontites crônicas deve ser feito acima de tudo, o controle da placa subgengival ( ADDY,<sup>3</sup> 1985; EMLING & YANKELL,<sup>18</sup> 1985; FRANK,<sup>20</sup> 1980; GOODSON et al.<sup>26</sup>, 1979; LOESCHE,<sup>52</sup> 1990 ).

Desbridamento mecânico da raiz da região subgengival, sem que ocorra um acesso cirúrgico, é um pré-requisito para o controle das infecções periodontais. A melhora clínica está relacionado com a qualidade deste desbridamento mecânico, com o grau de patógenos microbianos estabelecidos na área subgengival (SLOTS J. EMRICH LJ. GENCO RJ. ROSLING BG,<sup>78</sup> 1983).

A maioria dos organismos da placa subgengival são susceptíveis aos efeitos antimicrobianos causados pela raspagem mecânica da raiz. A raspagem bem executada da raiz não só resulta em supressão ou até erradicação dos patógenos periodontais como também induz de ordem sistêmica, uma concentração de anticorpos protetores contra aqueles organismos (SLOTS, et al.<sup>77</sup> ;1979;).

O desbridamento mecânico, feito pelo dentista, tem sido a terapia de escolha nas periodontites, contudo, em alguns casos, somente este procedimento pode não atingir os resultados esperados podendo as bolsas reativarem.

Diante do exposto, a complementação do tratamento com agentes químicos, tem sido preconizado, contudo os métodos de administração apresentam limitações (AINAMO et al.<sup>5</sup>, 1992; DEASY et al.<sup>15</sup>, 1989; FRIEDMAN & STEINBERG,<sup>22</sup> 1990; GIORDANO et al.<sup>23</sup>, 1992; JONES et al.<sup>35</sup>, 1982; LINDHE et al.<sup>46</sup>, 1982;)

Agentes químicos antimicrobianos podem chegar na bolsa periodontal de duas formas, a sistêmica e a local. Na sistêmica, segue na maioria das vezes, a absorção intestinal passando pela circulação sangüínea, tecidos orais, bolsas periodontais, fluido crevicular e saliva ( VAN WINKELHOFF, RAMS, SLOTS,<sup>96</sup> 1996; periodontol. 2000;). Na forma sistêmica, a ação dos agentes antimicrobianos, age de forma abrangente, ou seja em todas as áreas do corpo, causando com isso reações adversas.

A terapia de antimicrobianos locais em periodontites, envolve colocação direta de um agente na área subgengival, minimizando portanto o impacto do agente no restante do organismo. Podem ser aplicados pessoalmente pelo paciente em sua higiene oral, ou aplicadas pelo profissional em odontologia. Nas bolsas periodontais, a aplicação de antimicrobianos subgengivais locais, podem ser classificadas como ações não prolongadas e ações prolongadas.

As drogas de ação não prolongadas, tendem a ter uma concentrações muito altas de agentes antimicrobianos dentro das bolsas periodontais porém com um período pequeno de tempo tendo como exemplo, irrigação das bolsas periodontais com iodo-povidine.

As drogas de ação prolongadas, necessitam de uma possível retenção desses agentes antimicrobianos dentro das bolsas periodontais para que possam ter um período de tempo maior (THOMAS RAMS & JORGEN SLOTS,<sup>90</sup> 1996;).

Os medicamentos seriam liberados por meio de dispositivos biodegradáveis ou não, onde permaneceriam por tempo determinado, exercendo a sua função terapêutica.

Dentre os mais utilizados podemos destacar os *TUBOS*, que retém o medicamento em sua luz, as *TIRAS DE ACRÍLICO*, polimerizadas junto com o medicamento, vários tipos de *FIOS* e *FIBRAS* impregnadas com remédio e por ultimo temos os *GÉIS* ou *POMADAS* medicamentosas (LANGER & PEPPAS,<sup>42</sup> 1981; STOUT et al.<sup>88</sup>, 1992).

Na tentativa de se utilizar agentes químicos para a complementação do tratamento, desde bochechos, irrigações, jatos pulsáteis, possuem um efeito reduzido sobre as bactérias subgengivais e de resultados efêmeros no tratamento das periodontites.

A maior dificuldade quanto a administração de drogas por via sistêmica tem sido a quantidade de medicamento que mantenha níveis elevados na mucosa oral por longo período de tempo, sem contudo intoxicar o restante do organismo (ADDY & LANGEROUDI,<sup>3</sup> 1984; BROOK & VAN NOORT,<sup>10</sup> 1984; FRIEDMAN & GOLOMB,<sup>21</sup> 1982; KORNMAN,<sup>40</sup> 1993;).

A utilização das drogas por via sistêmica, tem dado bons resultados em inúmeros casos, porém, podem causar vários efeitos colaterais indesejáveis como: transtornos digestivos, gastrite, úlceras, alergias, desenvolvimento de resistência por parte dos microrganismos, sem contar que o paciente deverá ficar atento à horários preestabelecidos que transtornam seu cotidiano e podem dificultar a posologia correta (ADDY,<sup>2</sup> 1986; BROOK & VAN NOORT,<sup>10</sup> 1984; GREENSTEIN,<sup>27</sup> 1995; JOYSTON-BECHAL & EMSLIE,<sup>36</sup> 1987; LINDHE et al.<sup>46</sup>, 1982; LISTGARTEN et al.<sup>47</sup>, 1978; NEWMAN,<sup>64</sup> 1995; QUEE,<sup>70</sup> 1989; SEYMOUR & HEASMAN ,<sup>75</sup> 1995).

Por esses e outros inconvenientes, seu uso é contra indicado, como rotina, para o controle de placa. Atualmente tem se estudado a possibilidade e efetividade dos medicamentos aplicados na intimidade das lesões onde são liberados lenta e gradativamente, agindo, diretamente sobre os microrganismos, aliando efetividade, baixa toxicidade e poucos efeitos colaterais (ALI et al.<sup>6</sup>, 1989; JOYSTON-BECHAL & EMSLIE,<sup>36</sup> 1987; LISTGARTEN et al.<sup>47</sup>, 1978; TONETTI et al.<sup>92</sup>, 1994).

# RESUMO

É inegável a evolução da ciência, no que diz respeito ao diagnóstico e meios de tratamento das doenças periodontais. A especificidade da placa em relação a esta infecção é um fato consumado, sendo incontestável a necessidade do combate às bactérias, adequação do meio e prevenção se quisermos obter saúde.

Embora, existam diferentes tipos de periodontopatias, com manifestações e evoluções peculiares, para se atingir o objetivo que é a interrupção da doença em seguida ao tratamento, a conduta terapêutica deve sempre seguir uma seqüência a saber:

- medidas relacionadas à causa;
- medidas corretivas;
- medidas de manutenção.

Para a melhor compreensão da etiologia das doenças periodontais, levou à modificação da terapêutica. Os conhecimentos atuais proporcionaram a evolução dos métodos de controle da placa subgingival, assim a raspagem e alisamento radicular, pode ter como um aliado a utilização de antimicrobianos.

Como meio auxiliar no tratamento da periodontite, o método de *LIBERAÇÃO LENTA*, consiste de um dispositivo *BIO* ou não degradável, que colocado dentro da bolsa periodontal, libera um antimicrobiano por tempo e nível pré determinado, capaz de inibir o crescimento bacteriano, oferecendo uma boa opção, não cirúrgica, ao paciente e ao periodontista. Atualmente os dispositivos mais aceitos, e à disposição da classe odontológica são: as ***fibras*** de acetato de vinil etileno, não degradáveis e os ***géis***, ambos liberando tetraciclina ou metronidazol, durante um período de dez dias.

# **PROPOSIÇÃO**

O propósito do sistema de liberação controlada é ter liberação de droga num período específico, numa proporção previamente determinada, proveniente de um reservatório.

O dispositivo de fibra colocado dentro da bolsa periodontal, pode atingir uma concentração local da droga muito maior em comparação pela via sistêmica reduzindo com isso, a necessidade de uma concentração maior pela via sistêmica

A finalidade deste estudo, foi o de efetuar uma revisão de literatura sobre os meios utilizados para liberação local de medicamentos usados para o tratamento das periodontites.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

Quando da investigação feita por GOODSON et al.<sup>26</sup> (1979), da possibilidade do tratamento da periodontite pelo emprego do *sistema de liberação controlada* de agente antimicrobiano inserido na bolsa periodontal, utilizando para isso, fibras de acetato de celulose, flexíveis, ocas, com diâmetro interno de 200um e permeáveis à moléculas de 200 à 50.000 daltons. Preencheram os tubos com cloridrato de tetraciclina a 20% (p/v).Essas fibras, foram colocadas ao redor da área cervical do dente comprometido e delicadamente pressionadas para dentro da bolsa periodontal. A cinética de liberação da tetraciclina dos dispositivos colocados nas bolsas periodontais, foi determinada pela remoção dos tubos a vários intervalos de tempo e calculada a porcentagem de tetraciclina residual por espectrometria. Efetuaram também a avaliação microbiológica de amostras da placa subgengival pela contagem direta de tipos morfológicos, em lâmina/lamínula, utilizando em microscópio de campo escuro. Classificaram em morfotipos: espiroquetas, fusiformes, bacilos, cocos e filamentosos. Contaram uma média de dez campos, com um mínimo de cento e cinquenta células para cada amostra e determinaram a porcentagem de cada tipo morfológico. Na avaliação clínica da doença, determinaram o índice gengival e o volume do fluido gengival. Trataram os pacientes com periodontite generalizada associados a níveis elevados de espiroquetas, dividindo a boca em quadrante (1) para teste e quadrante (3) para

controle. Observaram que a liberação do medicamento, ocorreu exageradamente rápida, com vida média de aproximadamente trinta minutos, sendo 95% da droga liberada nas primeiras duas horas. Contudo o nível de tetraciclina no fluido gengival após 24 horas, era de 15 ug/ml. Não observaram efeito irritante do dispositivo com tetraciclina sobre os tecidos gengivais. Antes do tratamento as espiroquetas, representavam cerca de 20 à 60% da microbióta em todos os quadrantes. Entretanto, 24 horas após a colocação do dispositivo, observaram que essas bactérias foram eliminadas nos quadrantes tratados. Com a fibra, a liberação foi de 3mg de droga por dia, em cada quadrante, enquanto que, com terapia sistêmica, a dosagem deveria ser de 1g por dia . Assim sendo, no sistema de liberação lenta, teria uma redução cerca de 1.000 vezes quando comparados com a terapia sistêmica, diminuindo com isso os possíveis efeitos colaterais indesejáveis ao paciente.

Concluíram que o sistema não estava sendo utilizado rotineiramente, contudo, sugeriram que esforços deveriam ser feitos para o desenvolvimento de dispositivos de liberação, pois os resultados indicaram ser uma modalidade terapêutica promissora.

*Os sistemas de liberação controlada* relatado em uma revisão por LANGER & PEPPAS<sup>42</sup> (1981), teve início em 1950, para uso na agricultura e que somente em 1960, é que foi introduzido na medicina. Esses transportadores de drogas podiam liberar o medicamento continuamente por longos períodos. No ano de 1970, é que o uso do sistema de polímeros para administração de medicamentos, foi chamado de **“técnica de liberação controlada”**, e tem sido aplicado amplamente, na medicina, agricultura e produtos de limpeza. A vantagem desse sistema é a contínua liberação, livrando o

paciente do desconforto das ingestões periódicas e doses maciças de remédio, reduzindo ou eliminando os efeitos colaterais em relação à administração sistêmica. Dentre as desvantagens deste sistema estão: possível toxicidade, incompatibilidade, liberação de subprodutos, eventual cirurgia para a colocação, possível presença de inflamação e dor, custo elevado de alguns e liberação do medicamento de forma descontrolada por alguma alteração do dispositivo. No que diz respeito ao mecanismo de liberação da droga há o de **difusão controlada**, e o **controlado quimicamente**.

O mecanismo de **difusão controlada**, era mais utilizado e formulado nos tipos:

**Reservatório e matriz.** No **sistema de reservatório**, a droga é envolvida pelo polímero, por onde se difunde. Quanto ao **sistema de matriz**, a droga é uniformemente distribuída e misturada ao polímero sólido, onde a taxa de liberação das drogas, tende a decrescer com o passar do tempo, porque o medicamento primeiramente é liberado da camada superficial e depois da parte mais profunda. No tocante ao mecanismo **controlado quimicamente**, existem o sistema **biodegradável**, o sistema de **cadeia pingente**, o sistema de **expansão controlada** e o sistema de **controle magnético**.

No sistema biodegradável, a droga é distribuída uniformemente nos polímeros, da mesma forma que no sistema de matriz, porém a diferença é que neste caso, o medicamento será liberado à medida que ocorre a degradação do polímero.

No sistema de cadeia pingente, o medicamento pode ser quimicamente preso à cadeia do polímero, ou fazer parte de sua composição, a liberação ocorre através da hidrólise ou quebra enzimática.

O sistema de expansão controlada, pode liberar drogas potentes pelo emprego do polímero de transição vítreo/borrachóide na presença de umectante. Nesse sistema o

medicamento é inicialmente dissolvido ou disperso em solução de polímero, que ao se desidratar torna-se endurecido. No meio úmido, à medida em que a água penetra nessa matriz, ela se expande e lentamente passa da fase sólida para a borrachóide, permitindo com isso, a difusão da droga.

No sistema controlado magneticamente, a droga e pequenas esferas magnéticas são uniformemente distribuídas na matriz polimérica. A liberação nesse tipo de dispositivo é controlada por um campo magnético externo, que causa a formação de canais na matriz por onde o medicamento se difunde.

COVENTRY & NEWMAN<sup>14</sup> (1982), quando avaliaram o efeito da liberação lenta de clorexidina para tratamento de infecção periodontal, foi feita previamente uma investigação "in vitro", para testar a eficácia, antibacteriana dos dispositivos com e sem clorexidina, utilizando como microrganismo indicador *Staphylococcus aureus*, penicilino resistente, em placas de ágar sangue. Utilizaram tubos de diálise com diâmetro interno de 215µm, que equivale, aproximadamente, a 0,0675mm<sup>3</sup> por 1cm de comprimento, preenchidos por capilaridade com uma solução de gluconato de clorexidina a 20% e selados pelo calor.

Selecionaram, 22 bolsas periodontais em quadrantes opostos, com profundidade entre 4 a 9mm apresentando: sangramento, presença de pus e edema gengival de um grupo de 11 voluntários. Colocaram os tubos nas bolsas periodontais em extensão suficiente para alcançar o seu fundo. O número de sítios controle e teste foram divididos igualmente, assim para cada bolsa contendo tubo com medicamento, em outra foi

colocado tubo vazio. Após sete dias os tubos foram retirados, feita avaliação clínica e substituídos por novos.

Os resultados "in vitro, demonstraram que os tubos vazios não foram efetivos para inibir o crescimento do microrganismo indicador. Entretanto, os tubos contendo anti-séptico desenvolveram halos de 8mm de diâmetro. Clinicamente, após 7 dias as bolsas tratadas apresentaram grande redução do exsudato inflamatório, sem efeitos colaterais, e os tubos retirados produziram halos de inibição de 2 a 4mm de diâmetro. Dez dos onze pacientes sentiram melhora dentro de 2 dias, achando o tratamento simples. Somente dois não apresentaram redução de sangramento à sondagem, sendo um, que não controlava a **diabete** e o outro que não cuidava de sua **higiene oral**. No grupo controle, houve exacerbação do exsudato inflamatório. Concluíram que nos casos de periodontite, a aplicação local de clorexidina em dispositivos de liberação lenta é alternativa promissora em substituição a antibioticoterapia sistêmica.

ADDY et al.<sup>4</sup> ( 1982) compararam tiras de acrílico em relação ao tubo de diálise, quanto à liberação de drogas antimicrobianas "in vitro" e "in vivo". Adicionaram ao polímero clorexidina, tetraciclina ou metronidazol, nas concentrações de 10, 20, 30, 40 e 50% (p/p), obtendo tiras de acrílico (polietilmetacrilato) com 1mm de largura por 10mm de comprimento. Para o estudo "in vitro", as tiras acrílicas foram colocadas separadamente em tubos de ensaio, contendo 1ml de água destilada, e incubados. Os tubos de 215um de diâmetro interno, à base de celulose com 1, 2, 3 e 4cm de comprimento foram preenchidos por capilaridade com gluconato de clorexidina a 20%,

e uma extremidade selada. Um grupo de três tubos abertos e outro com três selados, foram colocados separadamente em tubos de ensaio contendo 1ml de água destilada. Diariamente, a água era pipetada e levada ao espectrofotômetro de luz ultravioleta para calcular a concentração das drogas, e dispositivo (tira de acrílico ou tubo de diálise) era recolocado em novo tubo com 1ml de água destilada. Esse procedimento foi repetido durante 14 dias consecutivos. Para Clorexidina e tetraciclina, aplicaram 15ul do líquido colhido do tubo teste e do controle em poços de 11mm de diâmetro em placas com 20ml de ágar simples semeada com *Staphylococcus*, e após incubação observaram a presença de zona de inibição.

Quanto ao metronidazol, foi avaliado da mesma forma, em placas de ágar sangue semeadas com *bacteroides fragilis* e mantidos em ambiente anaeróbio por 48 horas. A avaliação "in vivo", foi realizada em quatro pacientes com bolsas periodontais maior ou igual a 7mm colocando tiras de acrílico contendo 40% de clorexidina. As tiras foram removidas no 5º dia, sendo colocadas no ágar sangue com amostras de saliva dos voluntários, para observação da zona de inibição. Os tubos contendo as tiras acrílicas com clorexidina, metronidazol ou tetraciclina produziram halos de inibição até o 14º dia com exceção da mistura de 10 e 20%.

Em relação ao tubo que o nível de liberação da droga era proporcional ao seu comprimento e que a maior parte, era liberada nas primeiras 24 horas com subsequente queda diária. Concluíram que o acrílico autopolimerizável, em forma de tira, pode ser usado para liberação de drogas nas bolsas periodontais, com vantagem sobre os tubos ociosos, pela sua facilidade de aplicação, tempo de liberação, aliado à aceitação por parte dos pacientes.

BROOK & VAN NORT<sup>10</sup> (1984) fizeram uma revisão dos conceitos e técnicas sobre dispositivos acrílicos utilizados para liberação lenta, especialmente, para uso periodontal. O método convencional, tanto por via tópica como sistêmica exige administração periódica, podendo causar efeitos indesejáveis e flutuação do nível da droga. O sistema de liberação controlada teria vantagens sobre a terapia convencional em áreas onde há necessidade de tratamento por longo período de tempo, por ser utilizado em sítios específicos liberando e mantendo a droga em área de difícil acesso para os métodos convencionais, como nos olhos e cavidade bucal. Notaram que a maior vantagem do sistema de liberação controlada, era a do paciente não ficar preso a horário rígido de administração da dose de manutenção, além de reduzir os efeitos colaterais sistêmicos. O risco de super ou infra dosagem, são menores e a droga é liberada precisamente no sítio alvo (patológico). A colocação de dispositivos em cavidades naturais do corpo, pele ou mucosas, pode ser feita pelo assistente, auxiliar ou pelo próprio paciente, eliminando com isso um procedimento cirúrgico e aumentando sua aceitabilidade. Nesses estudos foram observados 2 grandes grupos de sistemas a saber:

**Sistema de difusão** da membrana ou de reservatório, onde contém um núcleo de droga sólida, envolvido por uma membrana semipermeável.

**Sistema monolítico** que é a combinação da droga com uma matriz polimérica sólida, que pode ou não ser reabsorvível. Na biodegradável, a matriz libera a droga aprisionada à medida que o polímero se dissolve lenta e progressivamente.

Concluíram que embora apresentando problemas quanto a colocação, os dispositivos de liberação contínua, poderiam ser usados em substituição à terapia sistêmica, no tratamento das periodontites.

ADDY & LANGERROUDI <sup>3</sup> (1984) avaliaram o efeito do uso de tiras de acrílico contendo 40% (p/p) de clorexidina, metronidazol ou tetraciclina, em contato com a microbióta subgengival. Dividiram em 3 grupos, trinta pacientes portadores de doença periodontal avançada, com bolsas de 7mm ou mais. Cada paciente recebeu orientação de higiene oral e foram escolhidas duas bolsas periodontais, de cada um, apresentando sangramento à sondagem para a colocação de tira de acrílico cerca de 0,5 a 1mm maiores que a bolsa. Em cada bolsa colocaram duas tiras com a mesma droga durante 2 ou 3 dias. Antes da colocação das tiras e logo após a sua remoção, realizaram coleta de placa subgengival para ser analisada pela microscopia de campo escuro. O material obtido foi manipulado dentro de uma hora após a coleta, com a intenção de visualizar a motilidade, contar e calcular a porcentagem dos microrganismos de acordo com os seguintes tipos morfológicos: cocos, bacilos móveis ou não, formas filamentosas, fusiformes e espiroquetas. Todos os agentes antimicrobianos, produziram alterações sobre os microrganismos.

Após o tratamento, houve um significativo aumento na proporção de cocos que chegou a 3/4 da população de bactérias e diminuição de outros morfotipos. A predominância dos cocos, após o tratamento, era de 55,8; 56 e 58,9% quando foi utilizado clorexidina, metronidazol e tetraciclina, respectivamente, demonstrando a ocorrência de mudanças dramáticas na microbióta subgengival. Observaram uma queda na proporção de espiroquetas após o tratamento com metronidazol, pois a proporção era de 13%, e diminuiu para 1% após o uso da droga. Com a tetraciclina, a queda foi semelhante.

Quanto à clorexidina, a redução foi de 13 a 7%. A redução na proporção dos fusiformes, filamentosos e bacilos, foi semelhante para as três drogas, contudo, o efeito do metronidazol foi maior.

Concluíram com isso que o sistema de liberação local de drogas, poderia ser usado como **coadjuvante** dos métodos terapêuticos de rotina, no tratamento da periodontite crônica, podendo melhorar a saúde gengival e causar mudanças na microbióta, sem intervenções cirúrgicas.

HOLBOROW <sup>33</sup> (1986) avaliou o valor terapêutico do dispositivo de fibras monolíticas de liberação lenta impregnada com tetraciclina. Três pacientes foram tratados somente com fibras com tetraciclina, e dois com fibras mais alisamento radicular em um dos quadrantes da boca, e apenas raspagem no outro lado. As fibras foram colocadas, por dez dias, nas bolsas ativas e no mínimo com 5mm de profundidade. Observou diminuição na profundidade em todas as bolsas tratadas com a droga, porém nos sítios apenas raspados e os não tratados, não apresentaram mudanças significantes. Demonstrou que a liberação de agentes antibacterianos na bolsa periodontal, muda a microbiota subgengival podendo auxiliar no tratamento periodontal e que a tetraciclina proporcionou melhora nos níveis de inserção, mesmo sem raspagem radicular prévia. Contudo, sugere mais investigações para estabelecer com certeza as indicações clínicas, dosagem ideal, duração do tratamento e que o uso de materiais biodegradáveis como carreadores poderia ser mais vantajoso, para eliminar a necessidade da remoção do dispositivo.

NEWMAN et al. <sup>66</sup> (1984), determinaram o efeito da liberação lenta de metronidazol nas concentrações de 0,5 e 40% aplicado na bolsa periodontal. Selecionaram 13 pacientes com 273 bolsas periodontais, possuindo no mínimo 4mm de profundidade as quais foram divididas em dois grupos.

No 1<sup>o</sup> grupo, colocaram tubos de diálise (0,5%) e no 2<sup>o</sup> grupo, colocaram fitas de resina acrílica (40%), ambos com metronidazol. Preliminarmente, anotaram o índice de placa, índice de sangramento gengival, profundidade de bolsas e o grau de retração gengival. As superfícies dentais foram raspadas, as raízes alisadas, os excessos marginais de restaurações removidos, os tubos ou as tiras de resina acrílica colocadas e instruíram os pacientes para fazerem a higiene oral. Os pacientes foram reexaminados no 7<sup>o</sup>, 14<sup>o</sup>, 21<sup>o</sup>, 28<sup>o</sup>, 56<sup>o</sup> e 84<sup>o</sup> dias. Nos dias 7, 14 e 21, anotaram os parâmetros clínicos e os dispositivos substituídos por novos. No 28<sup>o</sup> dia, interromperam o tratamento. Tanto o grupo das tiras de resina, quanto no grupo de tubos de diálise, revelaram uma grande diminuição no índice de placa supragengival. Não encontraram diferença significativa na retração gengival nos dois grupos. A liberação do medicamento, foi mais lenta nas tiras (14 dias), do que nos tubos (24 horas). Julgaram que a redução do índice da placa no grupo estudado, foi em virtude da escovação, já que o metronidazol não apresenta efeito significativo sobre os microrganismos da placa supragengival. Quanto à redução do índice de sangramento, foi maior no grupo com as tiras acrílicas. Concluíram que a liberação lenta de metronidazol, apresenta efeito positivo no controle da doença periodontal crônica e foi necessário longo tempo para recolonização subgengival pelos componentes microbianos associados com a doença.

O próprio NEWMAN <sup>65</sup> em (1986), efetuou uma revisão sobre os métodos alternativos de aplicação de agentes químicos antiplaca no espaço interdental e sítio subgengival. Os principais modos de aplicação local que merecem atenção, são irrigações com seringas, jatos pulsáteis e dispositivos de liberação mantida. Várias tentativas foram feitas para desenvolver um dispositivo que liberasse o agente antimicrobiano, lentamente, nas bolsas periodontais, resultando em efeito prolongado sobre a placa. Até então os mais comuns desses dispositivos, eram os vernizes e resinas como veículos para o flúor, na prevenção da cárie. Sendo de uso mais comum para liberação em periodontia, a resina acrílica, tubo de diálise, o polihidroxietilmetacrilato e o copolímero de acetato de vinil etileno. O sistema mais proeminente para a periodontite é o do desenvolvimento da fibras biodegradáveis, feitas com policaprolactone, hidroxipropilcelulose e polietilenoglicol. Concluiu que, essas são alternativas práticas, não cirúrgicas, porém, o uso desse dispositivo não dispensa a preservação periódica, e talvez não seja ideal para todos os pacientes.

JOYSTON-BECHAL & EMSLIE <sup>36</sup> (1987) fizeram uma revisão dos estudos sobre diversos meios de tratamento das periodontopatias. Nos casos de tratamento com tubos contendo tetraciclina ou clorexidina e mantidos por dois dias na bolsa periodontal, notaram marcante mudança na microbiota subgengival, com redução dos sintomas clínicos, contudo os efeitos não foram maiores do que produzidos pela raspagem convencional. Em estudo "in vitro", comparando tubos de diálise e tiras de acrílicos, notaram que os tubos liberam a droga em 24 horas, enquanto que as tiras de acrílico levaram 14 dias. Quanto ao efeito de tiras de acrílico impregnadas com 40% de metronidazol e trocadas semanalmente durante 4 semanas, comparando com o uso

de irrigações diárias com solução de clorexidina à 0,2%, notaram que o sangramento nas áreas tratadas com metronidazol, foi significativamente menor do que nas áreas irrigadas. Em outros trabalhos, comparando-se metronidazol à 0,5% em tubos de diálise, metronidazol à 40% em tiras de resina acrílica e irrigações subgengivais com gluconato de clorexidina à 0,2%, com a raspagem e alisamento radicular, observaram que, o metronidazol e a clorexidina, produziram maior redução das espiroquetas e microrganismos móveis do que o desbridamento mecânico sozinho e que o efeito da irrigação subgengival com anti-séptico é uma terapia questionável. Concluíram portanto que os dispositivos de liberação lenta poderiam ser uma alternativa promissora e com boa possibilidade de sucesso, porém necessita ser melhor avaliada.

STABHOLZ et al.<sup>82</sup> (1986) avaliaram a microbiota da bolsa periodontal exposta à clorexidina, liberada lentamente de um dispositivo. Selecionaram, para isso, 17 bolsas periodontais com profundidades entre 5 e 8mm, em oito pacientes, os quais receberam instruções completas sobre higiene oral. Prepararam o dispositivo de liberação mantida de etilcelulose e inseriram em 13 bolsas, enquanto que quatro bolsas mais rasas, ficaram sem tratamento. Os dispositivos de liberação mantida, foram substituídos a cada três dias, perfazendo um total de aproximadamente 9 dias de exposição. As amostras de placa subgengival eram colhidas com cones de papel absorventes, antes do tratamento, bem como quando da retirada e após a terceira e décima primeira semanas. Os resultados demonstraram marcante redução na porcentagem de espiroquetas e bacilos, assim como na profundidade das bolsas que se manteve por três semanas. Contudo, onze semanas após os resultados já não foram tão significantes. Observaram, também, marcante redução dos anaeróbios imediatamente

após o tratamento e mantida durante todo o tempo de estudo. Concluíram portanto que a exposição prolongada à clorexidina suprimiu uma grande parte da microbiota da bolsa mantida por 11 semanas.

VAN DER OUDERAA & CUMMINS<sup>96</sup> (1989) efetuaram revisão de literatura sobre sistema de liberação mantida quanto:

- 1)- À forma de liberação.
- 2)- Às propriedades dos carreadores.
- 3)- Às características físico/química dos agentes antiplaca
- 4)- A tolerância dos pacientes.

Entre os veículos para medicamentos no controle da placa estão, os **bochechos**, que são meios simples e cômodos. Os **géis** são soluções aquosas mais consistentes ou espessadas contendo umectante, nenhum abrasivo ou agente espumante. Os **dentifrícios** são pouco usados, provavelmente pela incompatibilidade observada entre seus componentes e os agentes. O uso de **goma de mascar** contendo clorexidina, demonstrou que a liberação do medicamento foi lenta e sua retenção nos sítios orais depende da taxa de salivagem além disso ocorre deglutição do medicamento. O emprego de **fio dental**, é recomendado como auxiliar mecânico na limpeza dos espaços interdentais contudo, a liberação do medicamento requer pré-hidratação e a ação do agente se restringe a um curto espaço de tempo em cada sítio. **Irrigações subgengivais** necessitam de destreza para boa penetração do líquido na bolsa periodontal. **Dispositivos de liberação lenta** para controle da placa subgengival consiste de matrizes, geralmente contendo clorexidina ou um antibiótico. Os resultados clínicos, obtidos com o uso desses dispositivos, está na dependência das qualidades

do veículo, do medicamento liberado, do número de dispositivos usados por sítio, tempo e acompanhamento após o tratamento. O potencial benéfico desse sistema é que a dose requerida, equivale a uma milésima parte do medicamento usado na administração sistêmica, a maioria dos pacientes são receptivos ao tratamento e a atividade terapêutica se prolongada por longo períodos dentro das bolsas periodontais, sendo, potencialmente a melhor solução para tratamento localizado de casos selecionados.

FRIEDMAN & STEINBERG<sup>22</sup> (1990) realizaram uma revisão sobre o sistema de liberação mantida no tratamento das doenças dentais. Observaram que esse sistema poderia ser indicado no tratamento local das periodontites e que tais dispositivos seriam adequados para liberação de agentes terapêuticos na bolsa e manter o nível de medicamento por tempo suficiente. Para confecção de dispositivos intra bolsa é importante considerar se a matriz é biodegradável ou não, a profundidade da bolsa e os agentes antibacterianos que devem ser específicos para bactérias periodontopatogênicas prevenindo o desenvolvimento de cepas resistentes. A sobrevida do dispositivo carreador na bolsa exerce papel fundamental no tratamento, devendo ser aceito pelos pacientes e ser de fácil e rápida aplicação, como também, não deve ser volumoso ou interferir com a higiene oral diária, não exigir do paciente mudança nos hábitos alimentares e não causar desconforto durante o período de tratamento de cerca de 10 dias. Concluíram que em vista de natureza localizada da doença bucal, é possível utilizar grande variedade de dispositivos.

STEINBERG et al.<sup>84</sup>, (1990) avaliaram “in vitro”, o uso de um dispositivo biodegradável para liberação de clorexidina, desenvolvido à base de proteína polimerizada.

Verificaram que a liberação de clorexidina do filme, era influenciada pela concentração do medicamento incorporado, pelo grau de polimerização do dispositivo e que a biodegradação poderia ser controlada pela variação na formulação, sem diminuir a atividade antimicrobiana. Concluíram que este novo dispositivo poderia ser usado como auxiliar no tratamento da doença periodontal.

ABU FANAS et al.<sup>1</sup>, (1991) comparam “in vitro” e “in vivo” os efeitos, sobre a microbiota subgingival, da amoxicilina com ácido clavulânico e da tetraciclina liberadas de tiras de acrílico. Para o estudo “in vitro”, utilizaram tiras de acrílico contendo 30,40 ou 50% de tetraciclina ou amoxicilina com ácido clavulânico (p/p). as tiras teste e controle foram colocadas em frascos contendo 3ml de água destilada e incubados durante 24 horas, quando então a água era removida para análise, recolocando-se mais 3ml de água destilada. Esse procedimento foi repetido diariamente por 10 dias. Para avaliar a quantidade de antimicrobiano liberado das tiras acrílicas, dosaram sua concentração na água por meio de espectrofotômetro. A atividade antibacteriana do medicamento liberado foi testado usando placas de ágar sangue semeada com *Bacteroides intermedius* (*Prevotella intermedia*), incubadas em anaerobiose por 48 horas e observada a zona de inibição de crescimento.

Para efetuar o estudo “in vivo”, prepararam tiras de acrílico contendo 40% de amoxicilina com ácido clavulânico. Selecionaram em quatro voluntários, quatro bolsas cada um, com 6mm ou mais e com sangramento à sondagem. Três tiras contendo o medicamento foram inseridas, uma em cada bolsa e mantidas por 7 dias por meio de

cimento cirúrgico periodontal. A quarta bolsa foi usada para controle. Colheram amostras da placa subgengival, para análise por microscopia de campo escuro, antes da inserção das tiras, logo após sua remoção no 7<sup>o</sup> e no 21<sup>o</sup> dia. No estudo “in vitro”, as concentrações de tetraciclina e amoxiciclina liberada das tiras acrílicas, obtiveram valores semelhantes nas primeiras 24 horas e em nível terapêutico durante os 9 dias. Os resultados do estudo “in vivo”, demonstraram que as bolsas tratadas com amoxiciclina, não apresentavam sangramento após uma semana e se mantiveram assim por 21 dias após a retirada das tiras. Houve redução significativa na porcentagem de *Fusobacterium spp* e *Bacteroides*. Na microscopia de campo escuro, encontraram significativa redução dos bastonetes e espiroquetas. Concluíram, que a liberação local de amoxiciclina com ácido clavulânico das tiras de acrílico foi semelhante ao da tetraciclina, modificando a microbiota subgengival e melhorou o aspecto gengival. Não notaram o desenvolvimento de resistência bacteriana as drogas utilizadas.

GOODSON et al.<sup>24</sup>, (1991a) participaram de um estudo “multicentro” em que 5 centros de pesquisas tomaram parte na avaliação da eficácia e segurança no tratamento de periodontite de adulto, com o uso de dispositivos de liberação lenta de tetraciclina. Na primeira fase estabeleceram regras para seleção de pacientes, número de pacientes, sítios a serem tratados, bem como os parâmetros clínicos a serem usados e avaliação microbiológica. Dois profissionais de cada centro, participaram do treinamento de calibração para aplicação do mesmo protocolo durante o estudo. O estudo se limitaria a pacientes sem problemas sistêmicos e portadores de periodontite, com bolsas ativas de 6 a 10mm, cada uma delas receberia uma modalidade de tratamento durante 10

dias ou seja: ( tiras com tetraciclina, raspagem e alisamento radicular, fibras sem medicamento e um grupo sem tratamento ). Os sítios deveriam ser avaliados após 30 e 60 dias. Os pacientes receberam profilaxia e raspagem supra gengival, assim como, instruções sobre higiene oral. Os resultados indicaram que a profilaxia e higiene oral domiciliar pode diminuir em média 40% o índice de placa, porém, sem interferência na profundidade real das bolsas, sugerindo que a doença periodontal não é alterada substancialmente pela profilaxia, sendo esse procedimento importante nos casos de gengivite.

GOODSON et al.<sup>25</sup>, (1991b) dando continuidade ao estudo "multicentro", avaliaram a resposta clínica ao tratamento periodontal com fibras de liberação lenta de tetraciclina. As fibras de acetato de vinil etileno, com 25% de tetraciclina, medindo 0,5 mm de diâmetro, foram colocadas nas bolsas periodontais, a partir do fundo e rodeando os dentes em sucessivas camadas, até preencher totalmente a região subgengival, sem necessidade de anestesia e mantidas durante 10 dias com adesivo à base de **cianoacrilato**. Na avaliação aos 30 e 60 dias, o grupo tratado com fibras de tetraciclina apresentaram maior redução na profundidade da bolsa, significativa tendência à reinsertão como também, redução acentuada do sangramento à sondagem (50%). As tiras colocadas sem tetraciclina, não provocaram nenhum efeito deletério, indicando que o acetato de etileno vinil foi biologicamente compatível com os tecidos periodontais. Observaram que a combinação de desbridamento mecânico e liberação lenta poderia ser o ideal tratamento de periodontites refratárias. Demonstraram que as fibras com tetraciclina foi um meio efetivo e seguro no tratamento da periodontite do adulto.

MINABE et al.<sup>57</sup>, (1991) avaliaram o efeito do tratamento de **furcas de molares**, por meio do alisamento radicular, liberação mantida de tetraciclina, de filmes de colágeno, bem como o efeito dos dois procedimentos combinados. Selecionaram 46 molares com envolvimento de furca, de 16 voluntários portadores de periodontite assim distribuídos:

- Dezesseite sítios receberam filmes saturados com tetraciclina:
- Oito receberam raspagem e alisamento radicular mecânico:
- Dez foram submetidos ao desbridamento mecânico mais dispositivo de liberação lenta mantida.
- Onze permaneceram sem tratamento para controle.

No início (semana "0") realizaram raspagem ultra-sônica supra e subgingival. Os filmes contendo tetraciclina eram substituídos semanalmente durante 4 semanas.

Exames clínicos e microbiológicos foram realizados antes dos testes, 4, 6 e 8 semanas após, determinando:

- Índice de placa.
- Índice gengival.
- Sangramento à sondagem.
- Profundidade de bolsa.
- Nível de inserção.
- Número de espiroquetas por (ml) e sua porcentagem.

Não observaram diminuição no índice de placa e índice gengival entre os quatro grupos quando comparados com a semana "0". Quanto ao índice de sangramento à sondagem, notaram decréscimo acentuado no grupo submetido à raspagem radicular

associada com tetraciclina, quando comparado com os outros grupos. Quanto profundidade de sondagem após o tratamento ocorreu diminuição de cerca de 2 à 2,7mm, tanto no grupo da raspagem mecânica sozinha, quanto associada à tetraciclina. Em relação a contagem de microrganismos em todos os grupos, alcançaram redução quando comparados com o controle, especialmente entre o grupo de tetraciclina mais raspagem, bem como no de somente tetraciclina.

Concluíram que houve maior decréscimo no índice de sangramento, e ganho no nível de inserção quando usou liberação mantida de tetraciclina associada à raspagem.

Sugeriram com isso, que a aplicação local de antibiótico em dispositivos de liberação lenta, combinado com desbridamento mecânico pode contribuir para o tratamento das bolsas periodontais.

AINAMO et al.<sup>5</sup>, (1992) realizaram um estudo comparativo da eficácia clínica de duas aplicações de metronidazol e uma sessão de raspagem sugengival em pacientes com periodontite de adulto. Selecionaram 206 voluntários, que tivessem em cada quadrante pelo menos uma bolsa periodontal com profundidade maior ou igual a 5mm, com sangramento à sondagem. As bocas foram divididas em 4 quadrantes, sendo que cada 2 receberam um tipo de tratamento, ou seja, duas aplicações de gel com metronidazol à 25%, ou raspagem e alisamento radicular, uma no início e outra 7 dias depois. Os retornos para controle foram feitos: 2,6 12,18 e 24 semanas após o término do tratamento. Nessas oportunidades foram avaliados os parâmetros clínicos e reforçada as instruções de higiene oral. Ao final de 24 semanas, 6% das bolsas tratadas com gel, aumentaram a profundidade de sondagem, enquanto 73% melhoraram, nas bolsas submetidas à raspagem observaram agravamento em 5% e melhora em 76% dos

casos. Concluíram que é possível realizar tratamento periodontal com liberação mantida e alcançar resultados clínicos tão bons quanto com a raspagem mecânica, pelo menos por 24 semanas (6 meses).

CIANCIO et al.<sup>13</sup>, (1992) avaliaram a concentração e localização de hidrocloreto de tetraciclina (**Actisite**), nos tecidos adjacentes às bolsas periodontais, tratadas com fibras de liberação mantida, e também, determinaram o efeito sobre a cicatrização. Para isso selecionaram 10 voluntários, com no mínimo 2 bolsas em cada quadrante, com profundidade igual ou maior que 5mm, apresentando sangramento à sondagem. Após a terapia periodontal básica, colocaram em bolsas periodontais não adjacentes fibras com e sem tetraciclina, presas com adesivos à base de **cianoacrilato**. Após 8 dias, removeram as fibras por meio de um retalho cirúrgico, retirando de cada sítio dois fragmentos para análise histológica. Um deles foi analisado por meio de cromatografia de alta resolução para determinar a concentração de tetraciclina. O outro, foi submetido à microscopia fluorescente com ultravioleta, para determinar a localização de resíduos de tetraciclina e a intensidade de infiltração de células inflamatórias. Demonstraram que os níveis de antibiótico nos sítios tratados com tetraciclina foram de aproximadamente 64,7ng/mg suficientes para inibir a recolonização microbiana. Acreditam que essa elevada concentração de tetraciclina na parede da bolsa periodontal serviria como "barreira" à penetração das bactérias patogênicas.

Quanto à capacidade de penetração nos tecidos moles, determinado pela fluorescência, não passou de 20um de profundidade. Não notaram diferença significativa nos níveis de inserção, profundidade de sondagem, índice de sangramento e ou cicatrização entre os sítios tratados e os não tratados com as fibras com tetraciclina. Concluíram que, o uso de fibras de liberação mantida de tetraciclina em sítios específicos antes da cirurgia não interferem na cicatrização.

RAPLEY et al.<sup>71</sup>, (1992) determinaram a concentração sérica de tetraciclina após a colocação de fibras de liberação mantida (Actisite), em bolsas periodontais. Selecionaram 4 voluntários que apresentavam no mínimo 8 dentes com bolsas de 5 a 10 mm e sangramento à sondagem. Antes de iniciar a terapia, realizaram sondagem das bolsas, avaliaram o índice de sangramento e colheram 10ml de sangue de cada paciente, que se repetiu após a 1<sup>a</sup>,3<sup>a</sup>,horas e no 10<sup>o</sup> dia após a colocação da fibra. A quantidade de fibras usadas dependeu da profundidade de cada bolsa e do número de dentes tratados, sendo 105mg a dose média de tetraciclina por paciente. Após a Inserção da fibra subgengivalmente, uma fina camada de adesivo à base de cianoacrilato foi colocada para mante-la no lugar, durante 10 dias. A concentração de tetraciclina foi determinada pelo método de cromatografia. Detectaram tetraciclina em baixíssimas doses em três de quatro amostras de sangue colhidas 3 horas após a colocação do dispositivo. Concluíram que, o dispositivo e o medicamento foram bem tolerados, não ocorrendo nenhum efeito colateral.

PEDRAZZOLI et al.<sup>69</sup>, ( 1992) compararam o efeito clínico e microbiológico da aplicação tópica do gel de metronidazol à 25% e da raspagem subgengival em

pacientes com periodontite de adulto. Selecionaram 24 voluntários, com pelo menos uma bolsa periodontal de 5mm ou mais em cada quadrante. Cada paciente recebeu os dois tratamentos simultaneamente, ou seja, dois quadrantes receberam gel dental com metronidazol à 25% (Dumex) aplicado com seringa nos dias "0" e "7", enquanto, outros dois receberam raspagem subgengival. Avaliaram a profundidade das bolsas e índice de sangramento antes e 2, 6, 12, 18 e 24 semanas após o início do estudo. Colheram amostras da placa subgengival antes do tratamento ( dia "0") e nos dias 7, 21, 49, 91, 133 e 175, com três cones de papel absorvente inseridos na bolsa, durante 10 segundos e imediatamente transferidos para tubos de ensaio contendo fluido de transporte e processados dentro de 15 minutos em câmara de anaerobiose. Uma alíquota foi semeada em ágar (TSBV) para isolamento e identificação de periodontopatogênicos e outra submetida à microscopia de campo escuro para contagem de espiroquetas. Os resultados clínicos indicaram que ambos os tratamentos causaram significativa redução do sangramento e na profundidade de sondagem, apresentando em média 1,14mm de redução após o tratamento com gel dental e 0,88mm após a raspagem. Quanto à análise microbiológica, notaram redução significativa após 7 dias, 2 e 12 semanas de tratamento, retornando ao nível inicial após 18 a 24 semanas. Observaram significativo aumento na proporção dos estreptococos e decréscimo na proporção dos bacteroides negros, bacilos gram-negativos e espiroquetas. Não notaram nenhuma evidência de mudança na suscetibilidade dos microrganismos testados, seleção de cepas, ou super infecção. Concluíram que a aplicação tópica do gel de metronidazol a 25% no tratamento de periodontite de adulto, apresenta resultados clínicos e microbiológicos, comparáveis aos resultados obtidos com tratamento mecânico convencional.

NORLING et al.<sup>67</sup>, (1992) desenvolveram um sistema de liberação lenta de metronidazol, em forma de gel, para tratamento de doenças periodontais. O gel foi preparado a partir de glicerina, óleo de gergelim e benzoato de metronidazol cristalizado, passível de transformação em contato com fluido gengival, para liberação lenta da droga. O sistema é baseado na propriedade da mistura de monoglicérido e triglicérido em formar cristais líquidos em contato com água. Concluíram que o gel com metronidazol, pode ser aplicado com seringa na bolsa periodontal, é aderente à mucosa, e formulado livre de água, pode ser estocado, mantendo-se química e fisicamente estáveis por alguns anos.

LEVIN- GOLDSTEIN<sup>44</sup>, (1992) higienista dental, efetuando revisão da literatura sobre liberação local de tetraciclina, de metronidazol e de clorexidina na terapia periodontal, observou que o dispositivo de liberação controlada permite alcançar elevada concentração de drogas antimicrobianas reduzindo em muito as doses de aplicação em comparação à administração sistêmica. Esses dispositivos diminuem bactérias periodontopatogênicas e inflamação periodontal. Quanto ao aspecto clínico, relatou que os dados são inconsistentes e contraditórios em virtude da variação do sistema de liberação e tempo de observação. No entanto, alguns dispositivos não são ideais como: fibras ocas, tubo de diálise e tiras de resina acrílica.

Por outro lado, carreadores bio e não degradável de fibras e tiras de tetraciclina tem alcançado melhoras nos parâmetros clínicos. A maioria dos carreadores são não

biodegradáveis, exigindo remoção, enquanto que os biodegradáveis não necessitam de retorno para remoção. Contudo, pacientes com dispositivos biodegradáveis não permitem a avaliação final, enquanto que, no sistema não biodegradável em virtude do retorno possibilita a reavaliação. Concluiu que, o dispositivo de liberação lenta controlada poderia tornar-se um valioso auxiliar no tratamento periodontal, e que o papel das higienistas dentais, poderia ser expandido para inserção e remoção desses dispositivos.

STOLTZE <sup>86</sup>, (1992), monitorizou o metronidazol nas bolsas periodontais, após uma única aplicação da formulação biodegradável de gel dental. Selecionou 12 pacientes, todos com bolsa periodontal maior ou igual a 5mm. Utilizou o gel com 25% de metronidazol manufaturado pela Dumex Ltda. Os sítios, escolhidos ao acaso, foram cuidadosamente preenchidos do fundo da bolsa para a cervical, com a ajuda de seringa e agulha, até o gel aparecer na margem gengival. Antes da aplicação colheu amostras de fluido crevicular, por meio de tiras de papel absorventes, inserindo 1 a 2mm dentro de cada bolsa e após 4, 8, 12, 24 e 36 horas. Determinou o volume de fluido por meio do Periotron e do metronidazol pela cromatografia. Encontrou concentrações de metronidazol efetiva, ou seja, acima de 1ug/ml em todas as amostras de 4 e 8 horas após a inserção do gel, em 92% das amostras após 12 horas, em 50% após 24 horas e em 8% após 26 horas. Concluiu que, uma única dose da nova formulação do gel dental com metronidazol a 25% quando aplicado em bolsa periodontal permitiu a liberação lenta do quimioterápico no fluido gengival, em nível detectável, após 24 a 36 horas. Observou que 24 horas após a aplicação, a liberação

de metronidazol mantinha-se acima da concentração inibitória mínima, para microrganismos periodontopatogênicos.

YAMAGAMI et al.<sup>98</sup>, (1992), avaliaram os efeitos clínicos do dispositivo biodegradável de liberação lenta mantida (PT-01), no tratamento das doenças periodontais.

Selecionaram 43 pessoas, com periodontite de adulto. Foram escolhidos de cada voluntário, duas bolsas periontais em quadrantes diferentes, para tratamento com filme controle, isto é sem antibiótico, ou com PT-01, que é um filme hidrossolúvel com 0,4mm de espessura por 1mm de largura, contendo, 40ug/mm de ofloxacina à 10%.

Após a inserção, essas tiras eram substituídas semanalmente durante 4 semanas consecutivas. Instruíram os pacientes para continuarem a higiene oral habitual. A cada Troca, os sítios foram avaliados quanto ao índice de placa, presença de secreção purulenta, profundidade de bolsa e sangramento à sondagem. Em ambos os grupos, observaram significativa diminuição nos índices, de placa e gengival, porém, após a segunda semana, no grupo tratado com ofloxacina, o resultado foi melhor. Os autores acreditam que, a aplicação semanal, do dispositivo PT-01, na bolsa periodontal apresenta efeito significativo na resolução da inflamação e também, efeito sobre a deposição de placa.

STOLTZE & STELLFELD<sup>87</sup>, (1992) avaliaram a absorção de metronidazol, em termos de concentração sérica e biodisponibilidade, após administração de gel de metronidazol a 25% em pacientes com periodontite. Selecionaram 14 pacientes, cada um portador de no mínimo 10 bolsas periodontais ativas, com 5mm ou mais de profundidade. Utilizaram cartuchos de (1g) de gel de metronidazol e fluido de infusão venosa de 5mg/ml de metronidazol fornecido pela Dumex Ltda. Na primeira fase aplicaram gel, por intermédio de uma seringa, em todas as bolsas de todos os dentes até extravasar na margem gengival. Amostras de sangue foram colhidas antes e em diferentes intervalos de tempo, até 72 horas após, para a dosagem de metronidazol no plasma. Na segunda fase, após 7 dias, aplicaram 20ml ou seja 100mg de metronidazol e colheram amostras de sangue antes e até 48 horas após a infusão. Observaram que a média de concentração plasmática foi de 581mg/ml, 2 à 8 horas após a inserção do gel, enquanto que pela via sistêmica atingiu o triplo dessa concentração no mesmo período. Concluíram que, a aplicação única de gel dental à 25%, permite altas doses de medicamento na intimidade da bolsa periodontal, sem contudo induzir altas concentrações plasmáticas.

DRISKO et al.<sup>16</sup>, (1995) avaliaram os efeitos clínicos da liberação lenta de tetraciclina em dispositivo de acetato de vinil etileno (Actisite) empregados no tratamento da periodontite. Selecionaram 116 voluntários, com bolsas ativas de 4mm ou mais. Duas semanas antes do início do estudo, realizaram profilaxia supragengival. Em cada quadrante da cavidade oral, foi realizado um dos seguintes tratamentos:

- 1)- Apenas raspagem e alisamento radicular.
- 2)- Apenas fibra durante 10 dias.

3)- Apenas fibra com tetraciclina por período consecutivos de 10 dias.

4)- Raspagem e alisamento radicular, mais fibra com tetraciclina, por um período de 10 dias.

Esses pacientes, foram avaliados antes do início do tratamento, 1, 3, 6, 9 e 12 meses após, quanto aos seguintes parâmetros clínicos:

1)- Profundidade de bolsa, nível de inserção.

2)- Índice de placa e sangramento à sondagem.

Inseriram o dispositivo de 0,5mm de diâmetro, com 25% (p/p) de cloridrato de tetraciclina na bolsa periodontal e colocado na cervical do dente, com adesivo de cianoacrilato. No término dos 10 dias de terapia, 26,7% dos pacientes, relataram desconforto durante a colocação das fibras, 31,6% gostariam de ser anestesiados para inserção dos dispositivos, 19,8% sentiram dor na remoção, no entanto, 68,6% acharam melhor o tratamento de liberação lenta que a raspagem. Concluíram que, todos os tratamentos foram efetivos na redução da profundidade de bolsa, sangramento à sondagem e ganho de inserção.

MICHALOWICZ et al.<sup>56</sup>, (1995) avaliaram a freqüência da recorrência da doença periodontal, após o tratamento com dispositivos de liberação lenta (**Actisite**) e/ou **Instrumentação mecânica**. Os pacientes foram monitorizados em relação à profundidade de sondagem, nível de inserção, índice de placa e sangramento à sondagem antes, 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o tratamento. A maioria dos sítios estava estabilizada ou continuava a ganhar inserção, contudo alguns (8,8%) apresentaram recorrência da doença.

Definiram como periodontite recorrente, aqueles sítios que no período de 3 à 12 meses ocorreu perda de inserção de 1mm ou mais. Observaram menor recorrência da doença (4%), nos sítios tratados com instrumentação mecânica associado a fibras com tetraciclina, do que nas outras modalidades de tratamento. Assim, a recidiva das bolsas nos sítios tratados somente com raspagem foi aproximadamente o dobro do que os sítios tratados com raspagem mais tetraciclina. Concluíram que o tratamento convencional de desbridamento associado com a liberação lenta de tetraciclina durante 10 dias, foi a melhor terapia e com grande capacidade em reduzir a recidiva, num período de 3 à 12 meses após o tratamento.

LOWENGUTH et al.<sup>54</sup>, (1995) avaliaram por meio de sonda de DNA o efeito das fibras de liberação lenta de tetraciclina (Actisite) sobre a microbióta subgingival.

Selecionaram 31 pacientes com bolsas periodontais contaminadas por *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. De cada sítio coletaram placa subgingival para processamento, antes do início do tratamento, imediatamente, 1, 3, 6 e 12 meses após o tratamento, sendo que os pacientes não receberam nenhuma terapia de manutenção nesse período. O tratamento associado à fibra com tetraciclina, resultou em nível de patógenos quando comparado com o tratamento convencional, contudo, o melhor resultado microbiológico foi a associação do tratamento mecânico seguido de terapia com as fibras de liberação de tetraciclina. A observação mais importante foi que o uso de fibras de liberação lenta de tetraciclina **reduziu os níveis** de microrganismos podendo ser um **método auxiliar** na terapia periodontal.

RETHMAN et al.<sup>72</sup>, (1995) avaliaram clínica e microbiologicamente o dispositivo de liberação lenta de tetraciclina (Actisite) no tratamento das **periodontites refratárias**. Para o teste microbiológico utilizaram *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus* e *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*, como microrganismos indicadores. Para isso, colheram diariamente fluido gengival das bolsas tratadas e mediram a concentração do antibiótico. No teste clínico, foi observado o comportamento dos tecidos, quanto ao aspecto, sangramento à sondagem e profundidade de bolsa. As bolsas periodontais recorrentes iguais ou maiores que 5mm, receberam a fibra que foi gentilmente colocada ao redor do dente e acomodada no interior da bolsa em camadas sucessivas (4 à 5 voltas) até atingir aproximadamente 1mm aquém da área cervical, onde era colocada uma camada de adesivo à base de cianoacrilato e ali mantido por um período de 10 dias. O tempo para a colocação do dispositivo variou em média de 8 à 10 minutos, podendo ser mais rápido com o aumento da prática pelo profissional. Concluíram os autores que os dispositivos utilizados para tratamento da periodontite de adulto, associado com a raspagem e desbridamento mecânico pode reduzir a profundidade da bolsa e sangramento à sondagem e que o tratamento *expõe o paciente a baixos níveis de tetraciclina no plasma, contudo altos níveis na intimidade da bolsa, quando comparado ao tratamento por via sistêmica.*

ROSKOS et al.<sup>73</sup>,(1995) desenvolveram um sistema de liberação bioabsorvível, baseado em gel hidrofóbico. Obtiveram o polímero biodegradável, Poly-Orto-Éster, uma substância viscosa, semi-sólida à temperatura ambiente, possível de se injetar, na bolsa periodontal com seringa e agulha romba. Testando a taxa de liberação de tetraciclina da mistura, polímero/tetraciclina, observaram a ocorrência da liberação em cerca de 24 horas. A adição de hidróxido de magnésio nas concentrações de 0,5%, 1% e 2% permitiu que a droga fosse liberada no período de 10,25 e 75 dias, respectivamente. Demonstraram que, 0,5% de hidróxido de magnésio misturado ao gel com 10% de tetraciclina, proporcionou liberação do medicamento a níveis terapêuticos durante 10 dias. Concluíram que em virtude da injetabilidade e adesividade ao dente, pode ser uma alternativa promissora, no tratamento de periodontite.

THOMAS E. RAMS & JORGEN SLOTS<sup>90</sup> (1996) em estudo com aplicação local de agentes antimicrobianos na bolsa periodontal pelo próprio paciente, comparado com aplicação feita pelo profissional relatam que geralmente, a irrigação feita pelo paciente melhoram a eficácia do tratamento com soluções antimicrobianas. Irrigações com soluções não antimicrobianas como por exemplo soro fisiológico, após 6 à 12 semanas, em algumas bolsas periodontais, reduziram a profundidade de sondagem, sangramento gengival, chegando até a equilibrar a quantidade de alguns microrganismos facultativos periodontopatogênicos. Porém, não houve alteração significativa no nível de inserção. Quando comparado com uma solução de fluoreto à 0,02%, houve uma melhora na profundidade de sondagem, sangramento gengival e até no nível de inserção depois de um regime de irrigação caseira em lesões

periodontais de progressão rápida. Estudos demonstram que a irrigação caseira com clorexidina variando de 0,02% à 0,2%, tem demonstrado vários benefícios clínicos reduzindo com isso a inflamação gengival mas não a profundidade de sondagem. Porém, a inflamação gengival e profundidade de sondagem foram melhor reduzidas quando utilizaram a clorexidina na concentração (0,2 e 0,4%) aplicados com irrigadores ou cones que se amoldaram na bolsa periodontal, contendo o produto. Pequenos ou até mesmo nenhum benefício clínico foram demonstrado quando na irrigação caseira realizada com (listerine), pelo paciente, com periodontite, ou com solução de iodo altamente diluída à (0,004%).

Regimes de irrigação caseira de antimicrobianos, teve pequena melhora na ausência do procedimento de raspagem radicular, podendo ser melhor empregadas na associação desses procedimentos, ou seja durante a raspagem e alisamento radicular e durante os cuidados de manutenção periodontal.

Quando aplicados pelo profissional, os agentes antimicrobianos passam a ter um benefício significativo clínico, quando comparado somente com a raspagem convencional. Os benefícios clínicos encontrados na aplicação de iodo e bicarbonato de sódio, na bolsa periodontal, teve uma redução na microbióta facultativa quando comparados com o desbridamento convencional.

Concluíram portanto, que embora os agentes antimicrobianos com aplicação local, nas bolsas periodontais, tem um papel significativo na terapia periodontal, associada à raspagem convencional. O risco de uma recolonização de microrganismos oportunista resistente é desconhecido.

STELZEL M, e L. FLORES-de-JACOB<sup>85</sup> (1997), fizeram um estudo em 24 pacientes, do programa de revocação do departamento de Periodontia da Universidade de Marburg Alemanha, onde foi comparado a aplicação tópica de metronidazol gel à 25%, com o procedimento de raspagem subgengival. Os parâmetros clínicos utilizados foram, a profundidade de sondagem das bolsas, e sangramento à sondagem. Estes foram registrados como padrão no primeiro, 3, 6, 14 e 24 meses depois de concluído o tratamento. O tratamento consistiu em 2 aplicações de gel de metronidazol em 2 quadrantes minuciosamente selecionados em dias (0 e 7), como também raspagem subgengival dos quadrantes restantes. Avaliação estatística de todos os locais tendo como base, profundidade de sondagem das bolsas, de 5mm ou mais, mostrou-se que ambos os métodos conduziram a uma redução significativa em medidas de profundidade de sondagem, sangramento à sondagem nos 6 primeiros meses. Depois de 24 meses, foram observadas melhorias de 0,6mm e 0,5mm respectivamente em profundidade de sondagem. Nenhuma diferença estatística significativa foi observada entre os dois métodos, embora os resultados registraram uma ligeira melhora no procedimento de raspagem subgengival. Concluíram que de uma forma geral, a aplicação de metronidazol à 25% em forma de gel nas bolsas periodontais em pacientes que participaram da revocação deste programa, teve uma melhora clínica e microbiológica de parâmetros, comparado com os da raspagem subgengival. Depois de 24 meses, os parâmetros clínicos exibiam ainda uma pequena melhora em comparação com os valores padrão.

MOMBELLI A. et al.<sup>60</sup>, (1997), realizando um estudo para determinar a resposta clínica na aplicação local de tetraciclina nas bolsas periodontais e as condições microbiológica dos outros dentes. Foram selecionadas 4 bolsas profundas, em 19 pacientes com múltiplas lesões periodontais, e um alto índice de P. Gingivalis. Em 9 pacientes, foram selecionadas 2 lesões e foram tratadas com a colocação de fibras de tetraciclina (Actisite), enquanto que o restante permaneceu sem tratamento. Nos outros 10 pacientes, foram realizados raspagem **supragengival**, e aplicados um polímero de tetraciclina, os mesmos também enxaguavam com 0,2% de clorexidina. Houve uma redução significativa em profundidade de sondagem em todos os locais tratados depois de 2 meses e foi mantida nos 4 meses seguintes. O efeito foi maior no grupo que utilizou os enxagatórios de clorexidina. Uma tendência à reicidiva foi notado pelo grupo onde os locais foram tratados com fibras de tetraciclina (actisite) depois de 2 à 6 meses. A redução da profundidade de sondagem e de sangramento foi observada após 6 meses de um modo geral, portanto não levando em consideração as regiões interproximais dos dentes e também os segundos molares. Nos fumantes, mostraram uma redução menor na profundidade de sondagem em comparação ao não fumante. Concluíram portanto que o uso da tetraciclina aplicada localmente, é de grande valia para a terapia periodontal, como também, este presente estudo, demonstrou os efeitos negativos no fumante para resposta tecidual na terapia com fibras de tetraciclina.

SOMAYAJI et al.<sup>81</sup>, (1998), compararam a efetividade de dois antimicrobianos, a tetraciclina e metronidazol reduzindo os microrganismos subgengivais das bolsas periodontais utilizando para isso tiras de etil-celulose como aplicação. O estudo envolveu 30 pacientes, com no mínimo 3 bolsas periodontais com uma profundidade de sondagem (>) que 6mm e recebiam uma raspagem supragengival e eram divididos em 5 grupos dependendo da duração de tempo o medicamento estava no lugar. Os locais foram marcados para o uso da tetraciclina, metronidazol e placebo. Os resultados desse estudo foram:

- 1)- podem ser empregados o metronidazol como a tetraciclina de forma local nas bolsas periodontais com liberação lenta, utilizando tiras de etil-celulose como antimicrobianos.
- 2)- Ambas as drogas, agem na região subgengival de tal forma a eliminarem as bactérias ali existentes.
- 3)- A ação do metronidazol alcança uma eliminação completa e usa uma quantidade menor da droga.
- 4)- A ação da tetraciclina é mais rápida que o metronidazol.

Depois de ter revisado a literatura, e de completar este estudo os autores, notaram, que apesar de um exame meticuloso, em alguns locais doentes, poderiam não ser cobertos pela medicação devido, a inacessibilidade da droga como por exemplo, em locais rasos.

Portanto, a aplicação de antimicrobianos local NÃO pode ser considerada como o único tratamento padronizado para a doença periodontal, ou como substituto para o tratamento rotineiro, mas SIM, como uma terapia de complementação.

TRYGGVE LIE et al.<sup>93</sup>, (1998), realizaram um estudo para avaliar e comparar a reparação clínica e microbiológica, seguindo a decisão de uma aplicação do metronidazol em forma de gel, a tetraciclina em forma de unguento, e raspagem e alisamento radicular, previamente em locais com periodontite do adulto sem Ter sido tratada.

Dezoito pacientes com periodontite do adulto moderada e severa, foram selecionados e dentes uni-radulares. Em cada paciente, havia sido comparado a anatomia da raiz, três áreas interproximais, profundidade de sondagem com bolsas maior ou igual à 5mm e sangramento à sondagem estando aleatoriamente nomeado para grupo de 1 à 3 para tratamento:

- 1)- Duas sessões de raspagem e alisamento radicular.
- 2)- Semelhante para o grupo (1), com um tratamento complementar com 25% de gel metronidazol liberando continuamente.
- 3)- Semelhante para o grupo (1), com um tratamento complementar com unguento de 3% de tetraciclina.

O tratamento foi executado por um operador e a variabilidade clínica, no que diz respeito à profundidade de sondagem, nível de inserção e sangramento à sondagem, foram evoluindo e avaliados à cada 3 e 6 meses e por um outro examinador.

Para a avaliação dos achados microbiológico foi usado um (kit test) comercial.

A redução média da profundidade de sondagem para os 3 grupos após 6 meses foi de 1.5mm e o ganho médio de inserção clínica foi de 0,8mm.

Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os efeitos de aplicação seguidas de metronidazol gel e ou unguentos de tetraciclina.

A raspagem e alisamento radicular efetuado sozinho, teve sua efetividade aumentada quando da utilização desses medicamentos, embora este não muito significativo.

O *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, de um modo geral não foi descoberto.

*Prevotella intermedia* não teve uma significativa redução, enquanto *Porphyromonas gingivalis*, teve uma significativa redução em todos os grupos tratados.

Concluíram com isto que o efeito aumentado do gel de metronidazol e unguentos de tetraciclina, teve uma pequena diferença comparados com a raspagem e alisamento radicular sozinho. Os resultados obtidos foram praticamente estáveis entre 3 e 6 meses

## DISCUSSÃO

ADDY, <sup>2</sup>(1986), relatou que a especificidade da placa em relação a esta infecção é um fato consumado, sendo incontestável a necessidade do combate às bactérias, adequação do meio e prevenção se quisermos obter saúde.

Embora, existam diferentes tipos de doenças periodontais, com manifestações e evoluções peculiares, segundo LINDHE, et al.<sup>45</sup>, (1989) para se atingir o objetivo ou seja interrupção da doença em seguida ao tratamento, a conduta terapêutica deve sempre seguir uma seqüência:

- Medidas relacionadas à causa
- Medidas corretivas.
- Medidas de manutenção.

**As medidas relacionadas à causa** visam primordialmente o controle e/ou a eliminação da placa bacteriana por meios mecânicos e/ou químicos, realizado principalmente pelo profissional e cuidados do paciente na higiene oral.

Para RETHMAN, et al.<sup>72</sup>, (1995), na fase inicial buscava-se o controle da doença pela eliminação da placa bacteriana pelo profissional e paciente. A raspagem e alisamento radicular efetuados mecanicamente, com instrumentos manuais, aparelhos de ultrassom ou os dois associados, fazem parte do arsenal terapêutico dos periodontistas, porém de efeitos limitados em alguns locais muitas vezes inacessíveis, como **furcas, bolsas profundas, áreas ou faces distais de alguns molares.**

TONETTI, et al.<sup>92</sup>, (1994), afirmam que a utilização de anti-sépticos, pode inibir o desenvolvimento das placas supragengivais, sendo efetivos para prevenção da gengivite, mas por não atingirem mais que 0,5mm dentro do sulco gengival, não agem sobre a placa subgengival.

Portanto, áreas patológicas podem persistir ou se reinfetarem, nesses casos outras medidas terapêuticas deveriam ser adotadas.

As **medidas corretivas** para LINDHE,<sup>45</sup> (1989), são procedimentos terapêuticos onde o profissional busca correção das áreas que persistiram, após a terapia básica, visando saúde e estabilidade destes sítios.

Reavaliações das condições clínicas são repetidas para se certificar que os conceitos ensinados estão sendo seguidos e constatar a presença ou não de sítios ainda em atividade, assim poder-se-ia ter duas situações distintas, uma em que a saúde periodontal foi conseguida e permanece estável; e outra onde a doença continua a se manifestar, mesmo que em áreas isoladas.

Para ADDY & LANGEROUDI,<sup>3</sup> (1984) o arsenal terapêutico ao alcance do periodontista é vasto e caberá a ele discernir qual o mais conveniente nos casos principalmente de refratários. Alguns autores preconizam a raspagem e desbridamento a “céu aberto” onde, com a abordagem cirúrgica consegue-se acesso mais amplo e seguro nestas áreas. Sendo que outros acreditam na **antibióticoperapia, sistêmica ou tópica**, ou ainda a **associação destas medidas**.

Uma vez atingida a condição de saúde, o paciente entra na terceira fase do tratamento ou seja, **medidas de manutenção**, que RETHMAN et, al.<sup>72</sup> (1995), consistem na preservação do caso, que tem como objetivo prevenir a recorrência da doença. Cabendo ao periodontista reforçar a terapia inicial, ou seja raspagem, alisamento radicular, instruções de higiene oral e controle da dieta. Periodicamente o paciente será reexaminado para assegurar, que as condições periodontais permaneçam saudáveis.

Já que a raspagem manual ou ultra-sônica não pode alcançar algumas áreas e a cirurgia é um procedimento invasivo, dolorido e muitas vezes os pacientes relutam em aceitá-la, para PEDRAZZOLI et al.<sup>69</sup> (1992), o uso de antibióticos tem apresentado nova esperança para estes casos difíceis, em vista da sua capacidade de penetração nos sítios, sem trauma tecidual ou psicológico para o paciente.

O fato, de uma paciente em tratamento de vaginite, com **metronidazol** melhorar da **gingivite ulcerativa** que era portadora, estimulou a uma série de estudos “in vitro” e

“in vivo” dentre eles o de NEEDLEMAN,<sup>62</sup> (1991), que levou o metronidazol a ser utilizado como a droga de escolha para o tratamento de infecções anaeróbias.

A antibióticoterapia sistêmica para anaeróbios, usada tradicionalmente para outras Doenças apresentam resultados surpreendentes em relação às periodontopatias.

Estas drogas usadas sistemicamente, embora sejam benéficas nas periodontites, podem ser contra indicadas por seus efeitos secundários, o que levou alguns autores a tentarem a liberação de medicamento diretamente no sítio doente, a exemplo do que se faz para outras doenças como relatam em estudos GOODSON et al.<sup>26</sup> (1979) , JEFFCOAT,<sup>34</sup> (1994).

A liberação lenta de agentes químicos, tem sido estudada há muitos anos pelos profissionais da área odontológica, como:

- Liberação de fluoretos do cimento de silicato
- Gaze com anti-sépticos, cimentos periodontais com liberação mantida com clorexidina.
- Agentes antifúngicos para os portadores de próteses totais.

Portanto o uso de antibióticos liberados lenta e paulatinamente na intimidade da bolsa periodontal, parece ser uma terapia promissora.

Os resultados nas primeiras tentativas, levaram os cientistas a pesquisarem mais nesta direção, principalmente no que diz respeito aos dispositivos carreadores. Uma vez que, a tetraciclina e o metronidazol parecem possuir o melhor espectro de ação em relação aos microrganismos alvo, já que a tetraciclina é um antibiótico

bacteriostático de largo espectro, efetivo contra bactérias gram-negativas e gram-positivas, inclusive anaeróbios facultativos como **actinobacillus actinomycetem-comitans** e o metronidazol, por agir sobre microrganismos anaeróbios e espiroquetas.

Substantividade e biodisponibilidade são duas importantes propriedades a considerar no processo de aplicação do agente antiplaca. O poder de interação entre o agente e os sítios receptores constitui o grau de substantividade, conseqüentemente o tempo de permanência da droga na boca. Uma vez retido, o agente antiplaca pode ser liberado de diferentes maneiras, dependendo do tipo de medicamento e do modo de aplicação. Geralmente os melhores receptores são as proteínas de alto peso molecular. Contudo, as de baixo peso, podem dominar a distribuição na saliva e/ou fluido gengival conforme trabalho de VAN DER OUDERAA & CUMMINS<sup>96</sup>, (1989).

A quantidade de agente antiplaca que é retida na cavidade bucal exercendo sua atividade biológica é definida como biodisponibilidade e dentre os fatores que a determina, está a solubilidade do antimicrobiano. Onde o tempo de aplicação do medicamento precisa ser longo, como no caso dos dispositivos de liberação lenta, a menor solubilidade pode ser mais apropriada, podendo prolongar o tempo de ação local assim relataram ADDY,<sup>2</sup> em (1986); como também LANGER & PEPPAS,<sup>42</sup> (1981).

Outro fator que influencia a liberação da droga é o pH e as ligações iônicas, as quais determinam as interações entre o agente e os sítios receptores na retenção do agente antiplaca. Isso tem sido demonstrado com a clorexidina e os quaternários de amônio, onde a retenção oral decresce com a diminuição do pH.

Da mesma maneira, a interação do anti-séptico de carga positiva e o sítio podem ser reduzida pela presença de íons metálicos que, presumivelmente, compete com o anti-séptico comparou DRISKO, et al.<sup>16</sup> (1995).

Em trabalhos realizados pelos autores como, ABU FANAS et al.<sup>1</sup> (1991), ADDY,<sup>2</sup> (1986), GREENSTEIN,<sup>27</sup> (1995), HIGASHI, et al.<sup>32</sup> (1990), JONES, et al.<sup>35</sup> (1992), e STEINBERG et al.<sup>84</sup> (1990), relatam que entre o vasto arsenal de medicamentos, atualmente existem três agentes que estão sendo mais aceitos e estudados para o uso local nas periodon-tites a saber:

- O metronidazol.
- A tetraciclina.
- A clorexidina.
- E mais recentemente alguns antibióticos da família das penicilinas e quinolonas.

A degradação metabólica de agentes antiplaca na cavidade bucal pela saliva e enzimas bacterianas podem resultar na inativação precoce do medicamento. Íons metálicos e antimicrobianos orgânicos, são considerados como altamente estáveis à degradação enzimática relatou CERVONE et al.<sup>12</sup> (1990).

O propósito do sistema de liberação controlada é ter liberação de droga num período específico, numa proporção determinada, proveniente de um reservatório.

O dispositivo de fibra colocado dentro da bolsa periodontal, pode atingir uma concentração local da droga 100 vezes maior do que pela via sistêmica e reduz a dose

em 400 vezes, assim a concentração local do medicamento é muito maior do que seria possível pela via sistêmica conforme trabalhos realizados pelos autores, BROOK & VAN NOORT,<sup>10</sup>(1984); GREENSTEIN,<sup>27</sup> (1995); JOYSTON-BECHAL & EMSLIE,<sup>36</sup> (1987); LINDHE, et al.<sup>46</sup> (1982); NEEDLEMAN,<sup>62</sup> (1991); NEWMAN,<sup>65</sup> (1986).

Podemos classificar os sistemas de liberação lenta em 4 tipos, a seguir:

1) – **Difusão** – sistema controlado por membranas e/ou tubos podendo ser do tipo **reservatório** – onde a droga é contida em tubo oco, que retém em sua luz o medicamento; como também pode ser do tipo **matriz** – que neste caso, a droga é liberada uniformemente pelo polímero sólido. Existem dois tipos de filmes de polímeros, não porosos e microporos. Nos sistemas de filmes não porosos, a liberação da solução medicamentosa ocorre pelo mecanismo de difusão ou através da partição, ou seja, o medicamento se dissolve e passa através da estrutura do polímero.

Nas membranas microporosas, a medida em que a água penetra na matriz sólida, ela se expande e lentamente passa da fase sólida para a borrachóide, permitindo a difusão do medicamento contido, que não passa através do polímero, mas se difunde através da água acumulada nos poros. Para os autores ADDY et al.<sup>4</sup> (1982); BROOK & VAN-NOORT,<sup>10</sup> (1984); COVENTRY & NEWMAN,<sup>14</sup> (1982); GOODSON, et al.<sup>26</sup> (1979);

NEWMAN, et al.<sup>66</sup>, (1984); STABHOLZ et al.<sup>83</sup>, (1991), a maioria destes dispositivos são polímeros inertes, isto é, não são biodegradáveis, possuindo boa compatibilidade com os tecidos e geralmente permeáveis à drogas de baixo peso molecular, sendo menor que 600 (Daltons).

2) - **Sistema controlado quimicamente** – existe o de cadeia pingente e o biodegradável. Neste a droga é distribuída uniformemente em todo o polímero, podendo ser “presa” diretamente no polímero ou fazer parte de sua composição sendo a droga liberada pela hidrólise ou quebra enzimática. No sistema de cadeia pingente, 80% do peso total é representado pelo medicamento propriamente dito, enquanto que nos outros tipos de dispositivos 70 à 90% (p/p) é representado pelo polímero carreador inerte como pesquisaram os autores, DEASY et al.<sup>15</sup>, (1989); HELING et al.<sup>31</sup>,(1992); KIMURA et al.<sup>39</sup>, (1991).

Outro tipo de dispositivo conforme relata YAMAGAMI, et al.<sup>96</sup>, (1992), são as tiras de etilcelulose, filmes de colágeno polimerizado e o dispositivo absorvível de duas fases :

- Um polímero de liberação rápida para uma dose de ataque.
- Um polímero de liberação lenta, mantendo o nível por longo período.

3) – **Sistema magnético** – para os autores, LANGER & PEPPAS,<sup>42</sup> (1981); NEWMAN,<sup>65</sup> (1986), NORLING et al.<sup>67</sup>, (1992), a droga e pequenas partículas magnéticas são uniformemente dispersas no polímero e sua liberação é controlada por meio da ativação de um campo magnético externo. O mecanismo de modulação magnética é ainda obscuro, supõe-se que a liberação ocorra em virtude da formação de canais na matriz. É possível que as esferas magnéticas causem compressão e expansão alternadas nos canais, facilitando assim a liberação da droga.

4) – **Géis** – Autores como AINAMO, et al.<sup>5</sup>, (1992); ECKLES et al.<sup>17</sup> (1990); são polímeros e vaselina branca. A vantagem do gel está na forma de colocação injetável, e portanto, facilita o trabalho do operador.

NEEDLEMAN,<sup>62</sup> (1991), pesquisou os dispositivos híbridos, que consistem na combinação de mais de um tipo de dispositivo, assim, as melhores características de cada um. Um exemplo consiste no encapsulamento de microesferas medicamentosas de polímero com aproximadamente 0,2mm de diâmetro, cada partícula consiste em um dispositivo monolítico. As esferas são transportadas em forma de gel, em uma seringa térmica, tornando-se mais viscoso à temperatura do corpo. Isso facilita a retenção e colocação da droga na região desejada.

É importante salientar, que todos estes dispositivos têm como objetivo único a liberação lenta e contínua do princípio ativo na bolsa periodontal.

A possibilidade das tiras de acrílico liberarem mais lentamente as drogas foi pesquisada por ADDY, et al.<sup>4</sup>, (1982), onde comprovaram este fato “in vitro” e “in vivo” quando comparou-se aos tubos ociosos usados anteriormente. Embora a velocidade ideal ainda não havia sido encontrado. Em 1984, ADDY & LANGEROUDI<sup>3</sup> e NEWMAN et al.<sup>66</sup> fizeram outros estudos semelhantes, comparando os dois dispositivos, porém variando as drogas e suas concentrações. Os resultados clínicos foram satisfatórios nos dois trabalhos principalmente com tiras de acrílico, carregadas com metronidazol à 0,5%, que liberam maior quantidade no primeiro dia e diminuíram gradativamente até

o quinto dia, enquanto os tubos, como era de se esperar, liberaram 95% do medicamento em 24 horas.

Estudos feitos por LANGER & PEPPAS,<sup>42</sup> em (1981), e THOMSON, et al.<sup>91</sup>; (1992), a respeito das tiras e medicamentos concluindo que, a taxa de liberação da droga da matriz tende a decrescer com o passar do tempo, pois o medicamento, primeiramente, é liberado da camada mais externa e depois da parte mais profunda e assim, a distância para se chegar à superfície, vai se tornando maior, apesar dos resultados convergentes no sentido de que estes dispositivos se comportavam melhores que os tubos, algumas dificuldades existiam em relação ao desconforto dos pacientes, manutenção do dispositivo na bolsa periodontal e as vezes liberação rápida do medicamento relatam as pesquisas feitas por ABU FANAS et al.<sup>1</sup>, (1991).

É oportuno lembrar que, alterando-se o dispositivo carreador, a droga ou ambos, os parâmetros de liberação são passíveis de alteração.

Os testes com carreadores tipo fibras, foram iniciadas por HOLBOROW<sup>33</sup> em 1986 e foram sendo melhoradas a cada nova pesquisa, assim uma boa opção são as fibras de **acetato de vinil etileno**, em forma de tiras maleáveis, com 0,5mm de diâmetro, carregadas com cloridrato de tetraciclina à 25%, colocadas ao redor do dente, preenchendo, do fundo para a borda da bolsa sendo a última camada colada ao dente com adesivo à base de cianoacrilato.

Após inúmeros trabalhos clínicos e laboratoriais como os de CIANCIO, et al.<sup>13</sup> (1992); GOODSON, et al.<sup>24e25</sup>, (1991 a, b); MINABE, et al.<sup>57,58 e 59</sup>, (1989, 1991 e 1992); RETHMAN, et al.<sup>72</sup> (1995); e TONETTI, et al.<sup>92</sup>, (1994); estes dispositivos estão sendo

comercializados com o nome de **ACTSITE**, sendo um útil complemento à terapia convencional de raspagem e alisamento nos casos refratários.

As fibras monolíticas são promissoras, contudo os dispositivos biodegradáveis eliminariam a necessidade de serem removidos, podendo ficar em posição no sítio em tratamento sem prejuízo aos tecidos.

DEASY, et al.<sup>15</sup>, em (1989); HELING, et al.<sup>31</sup>, (1992); HIGASHI, et al.<sup>32</sup>, (1990); e HOLBOROW,<sup>33</sup> (1986), já afirmavam que os biodegradáveis são dispositivos com, grande potencial terapêutico, embora algumas desvantagens, como:

- Custo alto.
- Toxicidade.
- Inflamações em alguns casos da área onde foi aplicada.

Mesmo assim, a tendência em aceitá-los foi pela praticidade, pois teoricamente o tratamento requereria menos visitas do paciente ao dentista, contudo este fato não me parece vantajoso uma vez que durante o tratamento das periodontites é interessante que o paciente fique sob controle e o tratamento possa ser acompanhado clinicamente, para o profissional se assegurar de que as condutas tomadas estão no curso certo, uma vez que sinais podem ser imperceptíveis ao paciente.

A busca por dispositivos biodegradáveis continuava árdua, pois as variáveis eram muitas, além das dificuldades de o conseguir, o veículo deveria ser de degradação concomitante ao período de liberação do medicamento compatível.

Essa busca levou LARSEN<sup>43</sup> em 1990, a comparar tiras de acrílico com materiais biodegradáveis relativamente fáceis de manufaturar e conhecidos dos profissionais, ou seja, materiais utilizados na confecção de fios de suturas reabsorvíveis, e encontrou resultados promissores com o Surgicel, embora sua reabsorção parecia ser rápida (2) dias para ser utilizado em um tratamento que deveria ser mais longo, mesmo assim estes biodegradáveis poderiam ser utilizados com sucesso, desde que passassem por um tratamento para sua reabsorção.

Essas propriedades foram consideradas e melhoradas nos estudos de KIMURA, et al.<sup>39</sup>, em 1991 e YAMAGAMI, et al.<sup>98</sup>, em 1992, com o uso do PT – 01, um dispositivo promissor, especialmente desenvolvido, constituído de uma fase interna de ácido metacrílico para liberação lenta do medicamento e outra parte envolvente de liberação rápida à base de hidroxipropilcelulose. Durante os testes estes dispositivos não provocaram efeitos colaterais mesmo após um mês de inserção e mantiveram a concentração por cerca de 1 semana. Essa estratégia permitiu doses efetivas, na bolsa periodontal, por mais de uma semana. Contudo estes dispositivos ainda eram de difícil aquisição, mesmo para pesquisa.

Em virtude da dificuldade para manufaturar os biodegradáveis e na relativa complexidade no uso das fibras não degradáveis, autores como NORLING, et al.<sup>67</sup>, 1992, STOLZE<sup>86</sup>, (1992), na tentativa de tornar esta terapia mais simples, aquicessível e real nos consultórios odontológicos, tentaram o uso de outros dispositivos alternativos como as pomadas, géis e cremes.

ECKLES et al.<sup>17</sup>, em 1990, utilizou a vaselina impregnada com tetraciclina, e mesmo sem desbridamento mecânico, os resultados foram promissores em relação à alteração da microbiota das bolsas periodontais. Contudo, a vaselina era facilmente levada pelo fluxo do fluido gengival e a ação sobre a microbiota poderia ser em virtude da afinidade da tetraciclina pela superfície radicular, desta maneira prolongando sua ação.

Em 1991, NAKAGAWA et al.<sup>61</sup> como também KALAITZAKIS et al.<sup>37</sup>, em 1993, associaram vaselina com tetraciclina, mais raspagens, obtendo melhores resultados. A partir de então uma série de estudos, foram desenvolvidos com géis, pastas e cremes, obtendo resultados encorajadores.

Os géis em virtude da sua fácil disponibilidade, facilidade de manuseio, custo e receptividade por parte dos pacientes, adquiriu vários adeptos, principalmente quando NORLING, et al.<sup>67</sup>, em 1992, desenvolveram um sistema de gel pronto para uso, que facilitou aos periodontistas sua utilização. A partir daí outros autores se propuseram a testar e a usar esse gel, biodegradável e carregado com 25% de metronidazol, e foram unânimes em afirmar a boa compatibilidade e resultados clínicos favoráveis conforme trabalhos realizados por PEDRAZZOLI et al.<sup>69</sup>, em 1992 e STOLZE,<sup>86</sup> em 1992.

KALAITZAKIS, et al.<sup>37</sup>, em 1993, tentou incorporar a clorexidina ao gel porém os resultados foram inferiores aos do metronidazol.

Sabe-se que a dificuldade na fabricação de um gel estável está na qualidade, diversidade e quantidade de seus ingredientes, superados estes, o problema no uso desse tipo de veículo, era sua falta de adsorção aos tecidos, não conseguindo manter na bolsa, por longo período, fornecendo níveis terapêuticos. Este problema parece ter sido superado, recentemente, com adição de 0,5% de hidróxido de magnésio ao gel, o qual proporcionou liberação de tetraciclina, em níveis terapêuticos, durante 10 dias constatado pelo estudo de ROSKOS, et. al.<sup>73</sup>, em 1995. Como se sabe, este período é o suficiente para o tratamento da maioria das periodontites e ainda teria a possibilidade de uma nova aplicação.

O uso do gel como veículo para o metronidazol ou tetraciclina tem sido bem aceito, talvez não por ser o único, mas pela facilidade de uso, estabilidade no armazenamento, compatibilidade biológica e custo, achamos que, seu uso deve tornar-se rotina nos consultórios, pois é uma prática simples e acessível à nossa realidade clínica.

A absorção sérica do metronidazol e tetraciclina foi averiguada por GREENSTEIN,<sup>28</sup> em 1993; MICHALOWICZ, et al.<sup>56</sup>, em 1995; como também por STOLTZE & STELLFELD,<sup>87</sup> em 1992, e concluíram o esperado, que o medicamento atinge altas concentrações na intimidade da bolsa sem contudo induzir altas taxas plasmáticas.

Não se pode negar que a liberação mantida tem sido terapia promissora e quando bem indicada, oferece satisfação ao profissional e vantagens ao paciente, principalmente por evitar tratamentos mais agressivos, oferecendo resultados satisfatórios, sem os inconvenientes das medicações sistêmicas.

Existem algumas vantagens do ponto de vista clínico no uso desses sistemas, como:

- 1) – A droga apresenta efeitos colaterais menores, em comparação a droga administrada por via sistêmica.
- 2) – O período de permanência do medicamento na região da bolsa é prolongado.
- 3) – A pequena e contínua liberação, livra o paciente do desconforto das injeções e doses maciças da droga administrada.
- 4) – Maior cooperação do paciente.
- 5) – O nível é mantido constante e dentro dos limites desejados.
- 6) – O medicamento pode atingir áreas inacessíveis na bolsa periodontal quando comparado aos outros meios.

Contudo, ao se eleger o método, deve-se considerar que os sistemas de liberação mantida podem apresentar algumas desvantagens em relação ao dispositivo carreador, como:

- 1) – Toxicidade ou falta de biocompatibilidade.
- 2) – Liberação de produtos com efeitos colaterais prejudiciais ao paciente.
- 3) – Eventual cirurgia para sua colocação e/ou retirada.
- 4) – Presença de dor e custo elevado.
- 5) – Liberação descontrolada do medicamento por alguma alteração estrutural.

Esta modalidade de tratamento é de importante valia e se não a única efetiva, em certas situações, deveria ser de conhecimento e estar ao alcance do periodontista pois as vantagens existem em relação à antibioticoterapia sistêmica, principalmente em sítios isolados ou bolsas refratárias ao tratamento convencional.

## **CONCLUSÃO**

- 1) – Os dispositivos de liberação lenta de tetraciclina ou metronidazol, podem ser usados com segurança para o tratamento de bolsas periodontais isoladas.
- 2) – Embora as fibras não degradáveis também mantenham níveis terapêuticos por 10 dias e possam ser utilizadas com sucesso, parece que, o gel é mais simples e prático para se trabalhar, além de ser biodegradável.
- 3) – A conduta terapêutica convencional, como as medidas relacionadas à causa, medidas corretivas e medidas de manutenção, são indispensáveis.
- 4) – Sua efetividade está comprovada em casos de periodontites refratárias, como também nas periodontites juvenil crônicas.

Mais recentemente, três produtos estão disponíveis de eficácia comprovada na aplicação desses dispositivos de liberação lenta à saber:

- 1) – Um líquido, como veículo que contém 25% de metronidazol que será injetado na área da bolsa periodontal, fazendo aplicações duas vezes por semana onde teremos níveis terapêuticos satisfatórios.
- 2) – O segundo produto é 2% de minociclina em forma de gel, aplicado no interior das bolsas, por 2 semanas.
- 3) – O terceiro produto é 25% de tetraciclina em acetato–vinil–etileno (actsite), onde uma fibra é aplicada no local e retida com cianoacrilato, permanecendo por 10 dias necessitando da remoção após o tratamento.

É constatado uma melhora significativa quando associamos raspagem e alisamento radicular, com fibras de tetraciclina comparado com a raspagem e alisamento convencional.

Apesar da aplicação de dispositivos de liberação lenta de antimicrobianos no tratamento das periodontites ser uma realidade, existe porém a necessidade de maiores estudos, principalmente em relação aos dispositivos, para melhorar o sistema de inserção das fibras e para prolongar o período de liberação do gel.

## **BIBLIOGRAFIA**

**01** – ABU FANAS, S. H. ; DRUCKER, D. B.; P. S. Evaluation of acrylic strips containing amoxycilin with clavulanic acid for local drug delivery. **J.Dent.**, Guildford, v.19, n.2, p.92 – 6, Apr., 1991.

**02** – ADDY, M. Chlorexidine compared with other locally delivered antimicrobials. **J.Clin.Periodontol.**, Copenhagen, v.13, n.10, p.957 – 64, Nov., 1986.

**03** - ADDY, M.; LANGEROUDI, M. Comparison of the immediate effects on the sub gingival microflora of acrylic containing 40% chlorexidine, metronidazole or tetracycline **J.Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.11, n.6, p.379 – 86, Jul., 1984.

**04** – ADDY, M.; RAWLE, L.; HANDLEY, R.; NEWMAN, H. N.; COVENTRY, J. F. The development and in vitro evaluation of acrylic strips and dialysis tubing for local drug delivery. J.Periodontol., Chicago, v.53, n.11 p. 693 – 9, Nov., 1982.

**05** - AINAMO, J.; LIE, T.; ELLINGSEN, B. H.; HANSEN, B. F.; JOHANSSON, L. A.; KARRING, T.; KISCH, J.; PAUNIO, K.; STOLTZ, K. Clinical responses to subgingival application of a metronidazole 25% gel compared to the effect of subgingival scaling in adult periodontitis. J.Clin. Periodontol. Copenhagen, v.19, n.9, p.723 – 29, Oct., 1992.

**06** - ALI, S. A. M.; ZHONG, S. P.; DOHERTY, P. J.; WILLIAMS, S. F. Mechanisms of polymer degradation in implantable devices (Caprolactone). Biomaterials, Oxford, v.14,n.9, p.648 – 56, Jul. 1993.

**07** - AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY ( AAP). Proceeding of the Word Workshop in Clinical Periodontics. New Jersey, Princeton, p.23 – 31, July, 1989.

**08** - BIER, O. Bacteriologia e Imunologia. 24ed. São Paulo, Melhoramentos, 1985. p.3 – 15.

**09** – BOWDEN, G. H.; HARDIE, J. M.; SLACK, G. L. Microbial variations in approximal dental plaque. Caries Res., Basel, v.9, n.2, p.253 – 77, Feb., 1975.

- 10** – BROOK, I. M.; VAN NOORT, R. Controlled delivery of drugs. Br. Dent. J., London, v. 157, n.11, p.11 – 15, Jul., 1984.
- 11** – CALAGIONE, S.A.; BOUWSMA, O. J. Vicryl: Bioresorbable wound support material and guided tissue regeneration. J.Dent.Res., Washington, v.71, n.sp, p.221, Mar., 1992.
- 12** – CERVONE, F.; TRONSTAD, L.; HAMMOND, B. Antimicrobial effect of chlorhexidine in a controlled release delivery system. Endod. Dent. Traumatol., Copenhagen, v.6, n.1, p.33 – 6, Feb., 1990.
- 13** - CIANCIO, S. G.; COBB, C. M.; LEUUG, M. Tissue concentration and localization of tetracycline following site-specific tetracycline fiber therapy. J. Periodontol., Chicago, v.63, n.10, p.849 – 53, Oct., 1992.
- 14** - COVENTRY, J.; NEWMAN, H. N. Experimental use of a slow release device employing chlorhexidine gluconate in areas of acute periodontal inflammation. J. Clin.Periodontol., Copenhagen, v.9, n.2, p.129 – 33, Mar., 1982.
- 15** – DEASY, P.B.; COLLINS, A. E. M.; MACCARTHY, D. J.; RUSSELL, R. J. Use of strips containing tetracycline hydrochloride or metronidazole for the treatment of advanced periodontal disease. J. Pharm. Pharmacol., London, v.41, n.10, p.694 – 99, Oct., 1989.

- 16** – DRISKO, C. L.; COBB, C. M.; KILLOY, W. J.; MICHALOWICZ, B. S.; PIHLSTROM, B. L.; LOWENGUTH, R. A.; CATON, J. G.; ENCARNACION, M.; KNOWLES, M.; GOODSON, J.M. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. J. Periodontol., Chicago, v.66, n.8, p.692 – 99, Aug., 1995.
- 17** – ECKLES, T. A.; REINHARDT, R. A.; DYER, J. K.; TUSSING, G. J.; SZYDLOWSKI, W.M.; DUBOIS, L.M. Intracrevicular application of tetracycline in white petrolatum for the treatment of periodontal disease. J.Clin.Periodontol., Copenhagen, v.17,n.7,p.454 – 62, Aug.,1990.
- 18** – EMLING, R. C.; YANKELL, S.L. First Clinical studies of a new prebrushing mouthrinse. Oral Res., New York, v.6,n.9,p.636-45, Oct.,1985.
- 19** – FLORES, M.D.; TRAMONTINA,R.G.; MICHELI, G. Liberação local controlada de medicamentos nas bolsas periodontais. Ver. Assoc. Paulista dos Cir. Dent., São Paulo, v.48, n.2, p.1287 – 90, Mar/Abr. 1994.
- 20** – FRANK, R. M. Bacterial penetration in the apical pocket wall of advanced human periodontitis. J.Periodontal Res., Copenhagen, v.15, n.6, p.563 – 73, Nov., 1980.

- 21** – FRIEDMAN, M.; GOLOMB, G. New sustained release dosage form of chlorhexidine for dental use. Development and kinetics of release. J. Periodontal Res., Copenhagen, v.17, n.3, p.323 – 28, May., 1982.
- 22** – FRIEDMAN, M.; STEINBERG, D. Sustained release delivery systems for treatment of dental diseases. Pharm. Res., New York, v.7, n.4, p. 313 – 17, Apr., 1990.
- 23** – GIORDANO, J.; LOESCHE, W. J.; WALSH, L.; AMALFITANO, J. Effect of local delivery of metronidazole or chlorhexidine in periodontitis patients. J. Dent. Res., Washington, v.71, n. sp, p. 319, Mar., 1992.
- 24** – GOODSON, J. M.; CUGINI, M. A.; KENT, R.L.; ARMITAGE, C. G.; COBB, C. M.; FINE, D.; FRITZ, M.E.; GREN, E.; IMBERDORT, M. J.; KILOOY, W. J.; MENDIETA, C.; NIEDERMAN, R.; OFFENBACHER, S.; TAGGART, E. J.; TONETTI, M. Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: {1} Experimental design, methods, and baseline data. J. Periodontal Res. Copenhagen, v.26,n.4,p.361 – 70, Jul., 1991a.
- 25** - GOODSON, J. M.; CUGINI, M. A.; KENT, R.L.; ARMITAGE, G. C.; COBB, C.M.; FINE, D.; FRITZ, M.E.; GREEN, E.; IMBERDORT, M.J.; KILLOY, W. J.; MENDIETA, C.; NIEDERMAN, R.; OFFENBACHER, S.; TAGGART, E. J.;

TONETTI, M. Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: {2} Clinical response. J. Periodontal Res., Copenhagen, v. 26,n.4,p.371 – 79, Jul., 1991b.

**26** – GOODSON, J. M.; HAFFAJEE, A. SOCRANSKY, S. S. Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. J.Clin. Periodontol., Copenhagen , v.6, n.2, p.83 – 92, Apr.,1979.

**27** – GREENSTEIN, G. Clinical significance of bacterial resistance to tetracyclines in the treatment of periodontal diseases. J. Periodontol., Chicago, v.66,n.11,p.925 – 32, Nov., 1995.

**28** - GREENSTEIN, G. The role of metronidazole in the treatment of periodontal diseases. J. Periodontol., Chicago, v.64, n.1, p.1 – 15, Jan, 1993.

**29** – GREENSTEIN, G.; BERMANT, C.; JAFFINT, R. Chlorhexidine, an adjunct to periodontal therapy. J. Periodontol., Chicago, v.57, n.6, p.370 – 76, Jun.,1986.

**30** – HAFFAJEE, A.D. & SOCRANSKY, S. S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases, Periodontology 2000, v.5, p. 78 – 87, Jun.,1996.

**31** – HELING, I.; STEINBERG, D.; KENIG, S.; GAVRILOCH, I.; SELA, M..N.; FRIEDMAN, M. Efficacy of a sustained – release device containing chlorhexidine

and Ca(OH)<sub>2</sub> in preventing secondary infection of dentinal tubules. Int. Endod. J., Oxford, v.25,n.1,p.20 – 4, Jan., 1992.

**32** – HIGASHI, K.; MORISAKI, K.; HAVASHI, S.; KITAMURA, M.; FIJIMOTO, N.; KIMURA, S.; EBISU, S.; OKADA, H. Local ofloxacin delivery using a controlled – release insert in the human periodontal pocket. J. Periodontal Res., Copenhagen, v.25,n.1, p.1 – 5, Jan., 1990.

**33** – HOLBOROW, D. W. Local delivery of antibacterial agents in the treatment of periodontal disease. N.Z. Dent. J., New Zealand, v.82, n.369, p.119 – 21, Jul., 1986.

**34** – JEFFCOAT, M. K. Diagnosis of periodontal diseases: building a bridge from today's methods to tomorrow's technology. J. Dent. Educ., Washington, v.58, n.8, p.613 – 19, Aug., 1994.

**35** – JONES, A.; WOOD, R.; NEWBOLD, D.; MANWELL, M.; KORNMAN, K. Clinical effects of subgingival minocycline in periodontitis. J. Dent.Res., Washington, v.71,n.sp,p.245, Mar., 1992.

**36** – JOYSTON – BECHAL, S.; EMSLIE, R.D. Topical and systemic antimicrobial agents in the treatment of chronic gingivitis and periodontitis. Int. Dent. J., Guildford, v.37,n.1, p.52 – 62, Mar., 1987.

- 37** – KALAITZAKIS, C. J.; TYNELIUS – BRATTHALL, G.; ATTSTROM, R. Clinical and microbiological effects of subgingival application of a chlorhexidine gel in chronic periodontitis. Swed. Dent. J., Jonkoping, v.17, n.4, p.129 – 137, Jul/Aug., 1993.
- 38** – KILIAN, M.; LARSEN, M. J.; FEJERSKOV, °; THYLSTRUP, A. Effects of fluoride on the initial colonization of teeth “in vivo”. Caries Res., basel,v.13, n.6, p.319 – 29, Jun/July. 1979.
- 39** - KIMURA,S.; TODA, H.; SHIMABUKURO, Y.; KITAMURA, M.; FUJIMOTO, N.; MIKI, Y.; OKADA, H. Topical chemotherapy in human periodontitis using a new controlled-release insert containing ofloxacin. {1} Microbiological observation. J. Periodontal Res., Copenhagen, v.26, n.1, p.33 – 41, Jan, 1991
- 40** – KORNMAN, K. S. Controlled release local delivery antimicrobials in periodontitis prospects for the future. J. Periodontol., Chicago, v.64, suppl., p.782 – 91, Aug., 1993.
- 41** – LANG, N.P.; LINDHE, J.; LOE, H. Local and systemic cheotherapy in the management of periodontal disease : opinion and review of the concept, J. of oral rehabilitatfon , v.23,p.219 – 231. Bristol, U.K. Jun., 1996.

- 42** – LANGER, R. S.; PEPPAS, N. A. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. Biomaterials, Guildford, v.2, n.4, p.201 – 14, Oct.,1981.
- 43** – LARSEN, T. In vitro release of doxycycline from bioabsorbable materials and acrylic strips. J. Periodontol., Chicago, v.61, n.1, p.30 – 4, Jan., 1990.
- 44** – LEVIN – GOLDSTEIN, D. The local drug delivery of tetracycline, metronidazole, and chlorhexidine in periodontal therapy. J. Dent. Hyg., Chicago, v.66, n.9, p. 410 – 16, Nov – Dec., 1992.
- 45** – LINDHE, J. Textbook of Clinical Periodontology, 2<sup>a</sup> ed. p. 649, Copenhagen, Munksgaard, 1989.
- 46** – LINDHE, J.; LILJENBERG, B.; BORJESSON, I. The effect of metronidazole therapy on human periodontal disease. J. Periodontal Res., Copenhagen, v.17,n.5, p.534 – 36, Sep., 1982.
- 47** – LISTGARTEN, M. A.; LINDHE,J.; HELLDEN, L. Effects of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. J. Clin. Periodontol., v.5, n.4, p.246 – 71, Nov. 1978.

- 48** – LÖE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S. B. Experimental gingivitis in man. J. Periodontol., Chicago, v.36,n.3, p.177 – 87, May./jun., 1965.
- 49** – LOESCHE, W. J. Chemotherapy of dental plaque infections. Oral Sci. Rev., Kobenhavn, v.9, p.65 – 107, 1976.
- 50** – LOESCHE, W. J. Clinical and microbiological aspects of chemotherapeutic agents used according to specific plaque hypothesis. J. Dent. Rev. Washington, v.58,n.12, p.2404 – 12, Dec., 1979.
- 51** – LOESCHE, W. J. Ecology of the oral flora. In: NISENGARD, R. J.; NEWMAN, M.G. Oral microbiology and Immunology., 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia, Saunders, p.307 – 319. Jan. 1994.
- 52** – LOESCHE, W. J. Rationale for the use of antimicrobial agents in periodontal disease. Int. J. Technol. Assess. Health Care., Cambridge, v.6, n.3, p.403 – 17, May., 1990.
- 53** – LOSCHE W. J.; SYED, S. A.; LAUGHON, B. E.; STOLL, J. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. J. Periodontol. Chicago, v.53, n.4, p.223 – 30, Apr., 1982.

- 54** – LOWENGUTH, R. A.; CHIN, I.; CATON, J.G.; COBB, C. M.; DRISKO, C. L.; KILLOY, W. J.; MICHALOWICZ, B. S.; PIHLSTROM, B. L.; GOODSON, J. M. Evaluation of periodontal treatments using controlled – release tetracycline fibers: microbiological response. J. Periodontol., Chicago, v.66, n.8, p.700 – 7, Aug., 1995.
- 55** – MARSH, P.; MARTIN, M. Oral microbiology, 3<sup>a</sup> ed. London, Chapman & Hall, 1992 p. 98 – 132.
- 56** – MICHALOWICZ, B. S.; PIHLSTROM, B. L.; DRISKO, C. L.; COBB, C. M. Evaluation of periodontal treatments using controlled – release tetracycline fibers: maintenance response. J. Periodontol. Chicago, v.66, n.8, p.708 – 15, Aug., 1995.
- 57** – MINABE, M.; TAKEUCHI, K.; NISHIMURA, T.; HORI, T.; UMEMOTO, T. Therapeutic effects of combined treatment using tetracycline immobilized collagen film and root planing in periodontal furcation pockets. J. Clinical Periodontol., Copenhagen, v.18, n.5, p. 287 – 90., May, 1991.
- 58** – MINABE, M.; TAKEUCHI, K.; TAMURA, T.; HORI, T.; UMEMOTO, T. Therapeutic effects of combined therapy using tetracycline immobilized collagen film and root debridement on single root teeth. Bull. Kanagawa Dent. Coll., Kanagawa, v.20, n.1, p.43 – 53, Mar., 1992.

- 59** – MINABE, M.; UEMATSU, A.; NISHIJIMA, K.; TOMOMATSU, E.; TAMURA, T.; HORI, T.; UMEMOTO, T.; HINO, T. Application of a local drug delivery system to periodontal therapy: I development of collagen preparations with immobilized tetracycline. J. Periodontol., Chicago, v.60,n.2,p.113 – 17, Feb., 1989.
- 60** – MOMBELLI, A.; LEHMANN, B.; TONETTI, M.; LANG, N.P. Clinical response to local delivery of tetracycline in relation to overall and local periodontal conditions, J. Clinical Periodontology, Munksgaard, v.24, p. 470 – 77. October, 1997.
- 61** – NAKAGAWA, T.; YAMADA, S.; OOSUKA, Y.; SAITO, A.; HOSAKA, Y.; ISHIKAWA, T.; OKUDA, K. Clinical and microbiological study of local minocycline delivery (Periocline) following scaling and root planing in recurrent periodontal pockets. Bull. Tokyo Med. Dent. Univers., Tokyo, v.32,n.2, p.63 – 70, May., 1991.
- 62** – NEEDLEMAN, I.G. Controlled drug release in periodontics: a review of new therapies. Br. Dent. J., London, v. 170, n. 11, p. 405 – 8, Jun, 1991.
- 63** – NEWBRUN, E. Cariologia, São Paulo Santos, p.326 1988.
- 64** – NEWMAN, M.G. Current concepts of the pathogenesis of periodontal disease- microbiology emphasis. J. Periodontol., Chicago, v.56,n.12,p.734 – 39, Dec., 1995.

- 65** – NEWMAN, H.N. Modes of application of anti-plaque chemicals. J. Clin. Periodontol., Copenhagen, v.13, n.10, p.965 – 74, Nov., 1986.
- 66** – NEWMAN, H.N.; YEUNG, F. I. S.; WAN YUSOF, W.Z.A.B.; ADDY, M. Slow release metronidazole and a simplified mechanical oral hygiene regimen in the control of chronic periodontitis. J. Clin Periodontol., Copenhagen, v.11,n.9, p. 576 – 82, Oct., 1984.
- 67** – NORLING, T.LADING,P.;ENGSTRÖM, S.; LARSSON,K.; KROG, N.; NISSEN,S.S. Formulation of a drug delivery system based on a mixture of monoglycerides and triglycerides for use in the treatment of periodontal disease. J. Clin. Periodontol., Copenhagen, v.19,n.9,p.687 – 92, Oct.,1992.
- 68** – OKUDA, K.; WOLFF, L.; OLIVER, R.; OSBORN, J.; STOLTENBERG, J. Minocycline slow – release formulation effect on subgingival bacteria. J. Periodontol., Chicago, v.63,n.2,p.73 – 9, Feb.,1992.
- 69** – PEDRAZZOLI, W.; KILIAN, M.; KARRING, T. Comparative, Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of metronidazole 25% dental gel, and scaling in the treatment of adult periodontitis. J. Clin. Periodontol., Copenhagen, v.19,n.9, p.715 – 22, Oct., Oct.,1992.

- 70** – QUEE, T.C. The role systemic antibiotics in periodontal therapy. J. Can. Dent. Assoc., Canada, v.55n.12, p. 967 – 69, Dec., 1989.
- 71** - RAPLEY, J.W.; COBB, C. M.; KILLOY, W. J.; WILLIAMS, D.R. Serum levels of tetracycline during treatment with ttracycline containing fibers. J. Periodontol., Chicago, v.63,n.10,p.817 – 20, Oct., 1992.
- 72** - RETHMAN, J.; RETHMAN, M.; SUZUKI, J. Controlled release periodontal chemotherapy: the evolution of antimicrobial delivery systems. Periodontics Aesthet. Dent., New York, p.1- 8, Aug., 1995.
- 73** - ROSKOS, K.V.; FRITZINGER, B. K.; RAO, S.S.; ARMITAGE, G.C. HELLER, J. Development of a drug delivery system for the treatment, of periodontal disease based on bioerodible poly ( ortho esters ). Biomaterials, Guildford, v.16,n.4,p.313 – 17, Mar., 1995.
- 74** - SAGLIE, R.; NEWMAN, M.G.; CARRANZA Jr., F.A.;PATTISON, G.L. Bacterial invasion of gingiva in advanced periodontitis in human. J. Periodontol. Chicago, v.53,n.4 p.217 – 22, Apr.,1982.

- 75** – SEYMOUR, R.A.; HEASMAN, P.A. Pharmacological control of periodontal disease. II – Antimicrobial agents. J. Dent., v.23, n.1, p.5 – 14., Feb., 1995.
- 76** – SLOTS, J. The predominant cultivable organisms in juvenile periodontitis. Scand. J. Dent. Res., Copenhagen, v.84, n.1, p.1 – 10, Jan., 1976.
- 77** – SLOTS, J.; RAMS, T.E.; Methods for the study of oral microorganisms. In: Slots, J.; TAUBMAN, M.A. Contemporary oral microbiology and immunology. St. Louis, Mosby Year Book, 1992 p.275 – 82.
- 78** – SLOTS, J.; ROSLING, B.G. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. J Clin. Periodontol., Copenhagen, v.10, n.5, p.465 – 86., Sep., 1983
- 79** – SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A.D. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. J. Periodontol., Chicago, v.63, n.4, p.322 – 31., Apr., 1992.

- 80** – SOCRANSKY, S.S.; MANGANIELLO, A.D.; PROPAS, D.; ORAM, V.; VAN HOUTE, J. Bacteriological studies of developing supragingival dental plaque. J. Periodontol. Res., Copenhagen, v.12,n.2. p.90 – 106, Mar., 1977.
- 81** – SOMAYAJI, B.V.; URMILA J.; VIDYALAKSHMI, K. RAJESH, V.D. Evaluation of Antimicrobial efficacy and release pattern of tetracycline and metronidazole using a local delivery system. J. Periodontol., v.59 p. 409 – 13. Jul. 1998.
- 82** - STABHOLZ, A.; SELA, M.N.; FRIDMAN, M.; GOLOMB, G.; SOSKOLNE, A. Clinical, and microbiological effects of sustained chlorhexidine in periodontal pockets. J.Clin. Periodontol., Copenhagen, v.13,n.8,p.783 – 88, Sep., 1986.
- 83** – STABHOLZ, A.; SOSKONE, W.A.; FRIDMAN, M.; SELA, M.N. The use of sustained release delivery of chlorhexidine for the maintenance of periodontal pockets: 2- year clinical trial. J. Periodontol., Chicago, v.62, n.7,p.429 – 33, Jul., 1991.
- 84** - STEINBERG, D.; FRIEDMAN, M.;SOSKOLNE, A.; SELA, M.N. A new degradable controlled release device for treatment of periodontal disease: in vitro release study. J. Periodontol., Chicago, v.61, n.7, p.393 – 98, Jul., 1990.

- 85** – STELZEL, M.; FLORES-DE-JACOBY, L. Topical metronidazole application in recall patients ( long- term results). J. Clin. Periodontol. V.24, p.914 – 19., Munksgaard, Apr., 1997.
- 86** – STOLTZE, K. Concentration of metronidazole in periodontal pockets after application of a metronidazole 25% dental gel. J. Clin. Periodontol., Copenhagen, v.19 n.9, p.698 – 701., Oct., 1992.
- 87** - STOLTZE, K.; STELLFELD, M. Systemic absorption of metronidazole after application of a metronidazole 25% dental gel. J. Clin. Periodontol., Copenhagen, v.19,n.9, p.693 – 97, Oct., 1992.
- 88** - STOUT, P. J.; CROUT, R.; GERENCSEK, V. Sustaining drug release from a gelatin-film delivery system: formulation effects. J. Dent. Res., Washington, v.71 n.sp, p.157, Mar., 1992.
- 89** – THEILADE, E.; WRIGHT, W.H.; JENSEN, S.B.; LÖE, H. Experimental gingivitis in man. II a longitudinal clinical and bacteriological investigation. J.Periodontol. Res., Copenhagen, v.1, n.1, p.1 – 13, Jan., 1966.

- 90** – THOMAS, E.; RAMS & JORGEN SLOTS. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. Periodontology 2000, v.10, p. 139- 159., Munksgaard 1996.
- 91** – THOMSON, S. J.; GRAHAM, G.S. Periodontal effects of local tetracycline delivery by two biodegradable vehicles. J. Dent.Res., Washington, v. 71, n. sp. P. 295 . Mar., 1992.
- 92** – TONETTI, M.S.; PINI-PRATO, G.; CORTELLINI, P. Principles and clinical applications of periodontal controlled drug delivery with tetracycline fibers. Int. J. Periodontics Restorative Dent., Chicago, v.14, n.5,p.421 – 35. Oct., 1994.
- 93** – TRYGGVE, L.; BRUUN, G.; BØE, E. Effects of topical metronidazole and tetracycline in treatment of adult periodontitis. J. Periodontol. Bergen Norway v.68 p. 819 – 27. Jul. 1998.
- 94** - TURNBULL, R. S. Chemotherapeutic control of plaque and gingivitis. J. Can. Dent. Assoc., Ottawa, v.55 n.12, p.965 – 66, Dec., 1989.

- 95** – URMILA, J. SOMAYAJI, B.V. Evaluation of antimicrobial efficacy and release pattern of tetracycline and metronidazole using a local delivery system. J. Periodontol., v.69 p.409 – 13., Mangalore, India 1998.
- 96** – VAN DER OUDERAA, F. J.; CUMMINS, D. Delivery systems for agents in supra and subgingival plaque control. J. Dent. Res., Washington, v.68, p.1617 – 24., Nov., 1989.
- 97** – WILLIAMS, R. C.; HOWELL, T. H. New technologies for the diagnosis of periodontal disease. J. Prosthet. Dent., St. Louis, v.69, n.6, p.551 – 7, Jun., 1993.
- 98** – YAMAGAMI, H.; TAKAMORI, A.; SAKAMOTO, T.; OKADA, H. Intrapocket chemotherapy in adult periodontitis using a new controlled release insert containing ofloxacin . J. Periodontol., Chicago, v.63, n.1, p.2 –6, Jan., 1992.

## **SUMMARY**

The best understanding the etiology of the periodontopathies, led to the change of therapy. Current knowledge caused the evolution of the methods of controlling the subgingival plaque. Therefore, the scaling and root planing can be potencialized with the use of antibacterials agents. Comments the options in the treatment of periodontitis, especially the method of sustained release that consists of a biodegradable or nonbiodegradable delivery that inserted in the periodontal pocket, previously scaled, delivers an antimicrobials for predetermined time and level, capable of inhibiting the bacteria to grow, offering a good non – surgical option to both patient and periodontist. Currently the most acceptable devire viable for the dentistry are:

- The ethylene vinyl acetate fibers, nondegradable and the gel, both releasing tetracycline or metronidazole for a period of ten days.