

CORA MATTOS

ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS EM PERIODONTIA

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

PIRACICABA

2011

CORA MATTOS

ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS EM PERIODONTIA

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

Orientador: Prof.Dr. Marcio Casati

PIRACICABA

2011

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**
Bibliotecária: Elis Regina Alves dos Santos – CRB-8ª / 8099

Mattos, Cora.

M436u O uso de antibióticos sistêmicos em periodontia / Cora Mattos.
-- Piracicaba, SP: [s.n.], 2011.

39f.

Orientador: Márcio Zaffalon Casati.

Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Periodontia. 2. Medicamentos. 3. Microorganismos. 4.
Doença periodontal. I. Casati, Márcio Zaffalon. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba.
III. Título.

(eras/fop)

Dedico este trabalho a meus pais, pelo incentivo e confiança, fazendo com que essa conquista fosse possível.

A minhas colegas, Marília e Nathália, pelo companheirismo, amizade e alegria durante o curso.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Antonio Wilson Sallum, pela atenção, bom humor e humildade e por estar sempre acessível para ajudar e tirar dúvidas, de quaisquer natureza que fossem;

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, por me dar a oportunidade de crescer profissionalmente de maneira extraordinária;

Aos professores do curso de especialização em periodontia pelas informações, conhecimentos e experiências transmitidos a minha pessoa;

A todos os colegas do curso de especialização;

Aos meus irmãos Francisca, Roberto e Stela, por fazerem parte da minha vida;

Ao Bruno, que sempre me apoiou;

Ao colega Leonardo Cazelato, pela paciência, amizade e pelas caronas;

Às colegas Ana Regina e Marina Desjardins pela ajuda, amizade e hospitalidade;

A todos que contribuíram direta e indiretamente para a realização deste trabalho, meu agradecimento.

*"Para realizar grandes conquistas,
devemos não apenas agir, mas
também sonhar; não apenas
planejar, mas também acreditar"*

Anatole France.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

INTRODUÇÃO

REVISÃO DE LITERATURA

1. Etiopatogenia da Doença Periodontal
 - 1.1. Fator Microbiológico
 - 1.2. Hospedeiro
2. Tratamento periodontal X Permanência de patógenos
 - 2.1. Tratamento mecânico X químico
3. Antibióticos
 - 3.1. Definição
 - 3.2. Indicações na periodontia
 - 3.3. Vantagens e desvantagens do uso sistêmico
 - 3.4. Uso em Doenças Agudas
 - 3.5. Uso em Periodontite Crônica
 - 3.6. Uso em Periodontite Agressiva
 - 3.7. Uso em Periodontite Refratária

DISCUSSÃO

CONCLUSÃO

REFERENCIAS

RESUMO

O tratamento periodontal visa, principalmente, à manutenção da saúde e o controle da infecção. O uso de antibióticos sistêmicos na periodontia tem sido associado á terapia mecânica com o objetivo de potencializar o tratamento, eliminando os microorganismos nos sítios onde os instrumentais não alcançariam. Devido aos diversos relatos de efeitos adversos e ao risco de resistência bacteriana, a indicação dos agentes antimicrobianos deve ser cuidadosamente avaliada.

ABSTRACT

The aim of the periodontal treatment is mainly maintenance of tissue health and infection control. The use of systemic antibiotics in periodontology has been associated to mechanical therapy to enhance periodontal treatment, eliminating the microorganisms in sites where the instruments do not reach. Due to several reports of side effects and risk of bacterial resistance, an indication of antimicrobial should be carefully evaluated.

INTRODUÇÃO

Existem diversos objetivos na terapia periodontal. Controlar a infecção e restaurar o tecido periodontal e a saúde tecidual são, provavelmente, os principais deles. A terapia mecânica é o “padrão ouro” do tratamento periodontal, e tem se mostrado efetiva há muitos anos. Entretanto, além da habilidade do profissional no debridamento mecânico, a manutenção da saúde depende de vários fatores adjacentes, como manutenção da higiene oral pelo paciente, o controle da microbiota periopatogênica e a resposta imune favorável. O uso de antibióticos sistêmicos seria mais uma “arma” auxiliar no controle da doença.

Os antibióticos vêm sendo usado desde a Segunda Guerra Mundial, e já salvaram milhões de vidas desde então. Na Periodontia, a instrumentação mecânica está sendo, cada vez mais, associada a agentes antimicrobianos sistêmicos e locais, que aumentariam as chances de sucesso da terapia periodontal. O uso de antibióticos no controle das infecções periodontais está baseado nas evidências experimentais, que sugerem que existem patógenos específicos relacionados a ela, como os microorganismos anaeróbicos e Gram-negativos; além disso, os antibióticos atingem áreas relativamente inacessíveis da cavidade oral, como as mucosas, tonsilas, furcas, túbulos dentinarios. Entretanto o uso dos agentes antimicrobianos é controverso, pois, devido aos inúmeros efeitos adversos e a crescente resistência bacteriana, a indicação de tais agentes precisa ser bastante criteriosa.

Atualmente existe uma mobilização para que testes microbianos sejam realizados antes do tratamento com antibióticos, visando à seleção da terapia antimicrobiana específica e redução da resistência bacteriana.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Etiopatogenia da Doença Periodontal

1.1. Fatores microbiológicos

As doenças periodontais são predominantemente infecções anaeróbias gram-negativas, que envolvem bacilos e espiroquetas anaeróbios gram-negativos (Rose *et al*, 2007).

Lindhe *et al* (2010) descreve o *A. actinomycetemcomitans* como um bastonete pequeno, arredondado, sacarolítico, imóvel, capnofílico, Gram- negativo. Esse microorganismo é uma das associações mais fortes para a doença periodontal destrutiva, sendo relacionada, na maioria dos casos, a sua presença na periodontite agressiva. O *P. gingivalis* seria um segundo patógeno periodontal. Eles são anaeróbicos, imóveis, assacarolíticos, Gram-negativos, com morfologia de cocos ou bastonetes. *B. Forsythus* é um bastonete pleomórfico, anaeróbico, fusiforme e Gram-negativo, que é associado à Doença Periodontal, especialmente aos casos refratários; as Espiroquetas estão implicadas como prováveis agentes etiológicos da gengivite ulcerativa necrosante aguda e a espécie *T. denticola* é muito comum em sítios periodontais. As espécies *Prevotella intermédia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros*, *Selenomonas*, *Eubacterium*, *Streptococcus milleri*, *S. constellatus*, *S. intermedius* também tem sido associadas a sítios periodontais e sua ausência é observada em sítios tratados e saudáveis. A importância relativa de microorganismos que não sejam o *P. gingivalis*, *Prevotella intermédia*, *A. actinomycetemcomitans*, *B. Forsythus*, *Fusobacterium nucleatum* e *T. denticola*, na doença periodontal, ainda não foi esclarecida (Rose *et al*, 2007). O ecossistema subgengival apresenta uma vasta heterogeneidade de padrões de colonização subgengival, e os principais patógenos periodontais podem ser detectados frequentemente nos diferentes complexos bacterianos (Beikler *et al*, 2004)

Existem seis grupos de espécies bacterianas intimamente relacionadas, que são chamados complexos. O grupo das espécies de *Actinomyces*, o complexo

amarelo (membros do gênero *Streptococcus*), o complexo verde (*E. corrodens*, *Campylobacter concisus*, *Capnocytophaga*, *Actinomyces comitans* a) e o complexo roxo (*V. parvula* e *Actinomyces odontolyticus*), precedem a multiplicação dos complexos laranja (*Campylobacter gracilis*, *C. rectus*, *C. showae*, *E. nodatum*, *F. nucleatum*, *F. periodonticum*, *P. micros*, *P. intermédia*, *P. nigrescens* e *S. constellatus*) e vermelho (*B. forsythus*, *P. gingivalis* e *T. denticola*), predominantemente Gram-negativos. Os complexos laranja e vermelho são considerados os principais agentes etiológicos das doenças periodontais (Lindhe *et al*, 2010).

Chaves *et al* (2000) realizou um estudo, com o objetivo de investigar se a colonização persistente de *P. gingivalis*, *P. intermedia* e *A. actinomycescomitans*, em amostras de placa subgengival de pacientes com periodontite refrataria, estava associado a um aumento da perda óssea, medido por radiografia digital, seis meses após a terapia.

Os resultados laboratoriais indicaram que, 58% dos sítios com perda óssea deram positivo para *P. gingivalis* após o tratamento.

Por outro lado, *P. intermedia* não demonstrou uma associação com a perda óssea após seis meses, apesar da alta prevalência nos sítios e nos pacientes no início da pesquisa.

Também nesta pesquisa, poucos sítios estavam colonizados com *A. actinomycescomitans* detectável, que permitam análises significativas para esta bactéria.

Os resultados permitem afirmar que, um dos objetivos da terapia, deveria ser atingir níveis indetectáveis de *P. gingivalis* nas consultas subseqüentes ao tratamento; quanto antes essa redução ocorresse maior seriam os benefícios.

1.2. Hospedeiro

A periodontite tem sido classificada em um grupo de doenças infecciosas chamadas de doenças do biofilme. O biofilme pode ser definido como uma estrutura bacteriana complexa, aderente a superfícies úmidas. Da perspectiva clínica, é importante reconhecer que esta estrutura protege a bactéria do sistema imune do hospedeiro e dos agentes antimicrobianos (Walter & Weiger, 2006)

O conhecimento atual da patogênese periodontal sugere que as metaloproteinases da matriz desempenham um papel importante na inflamação, remodelação tecidual, e destruição do colágeno e do osso dentro do periodonto, levando aos sinais clínicos de periodontite como perda de inserção, perda óssea e mobilidade dentária (Rose *et al*, 2007)

Segundo Kartz *et al* (1996 apud Chaves *et al*, 2000) foi demonstrado que a habilidade de certas espécies de *P. gingivalis* em causar perda óssea era dependente da habilidade do hospedeiro em produzir anticorpos IgG e IgA salivaria contra a *P. gingivalis*

2. Tratamento Periodontal x Permanência de patógenos

2.1. Tratamento mecânico x químico

O fator etiológico primário tanto na gengivite, quanto na periodontite é a placa bacteriana. O tratamento inclui a remoção de placa, calculo e derivados bacterianos. A flora microbiana na bolsa periodontal é extremamente diversificada, mas existem diferenças da mesma na saúde e na doença periodontal (Sefton *et al*, 1996). O uso de agentes antimicrobianos para o tratamento da doença periodontal, causada por bactérias periodontais patogênicas específicas, é considerado uma opção se conseguirmos atingir as bactérias periodontopáticas e manter a flora bacteriana saudável. (Gomi *et al.*, 2007)

Apesar de a terapia antimicrobiana ser útil como tratamento adjunto, tanto o controle de placa, quanto a raspagem e o alisamento radicular, permanecem sendo essenciais (Gomi *et al.*, 2007), pois o clinico está tratando de uma infecção relacionada ao biofilme (Rose *et al*, 2007). Antibióticos e anti-sépticos podem eliminar bactérias vivas, mas não eliminam calculo e nem removem resíduos bacterianos (Lindhe *et al*, 2010) Até hoje, a única maneira realmente previsível e efetiva para desorganização do biofilme dental é o tratamento mecânico. Além da habilidade do periodontista, a terapia periodontal bem sucedida depende do controle de placa supragengival pelo paciente, durante a

fase ativa do tratamento, e, particularmente, a longo prazo (Walter & Weiger, 2006; Mombelli, 2006). A desorganização do biofilme subgengival pode potencializar o efeito do antibiótico (López *et al*, 2006).

A redução e eliminação das bactérias subgengivais, sem eliminação prévia do biofilme não faz sentido. Exames microbiológicos deveriam ser também realizados, pois o uso racional de antimicrobianos em periodontia seria visando à eliminação ou redução dos patógenos suspeitos e assim afetar o biofilme subgengival (Herrera *et al.*, 2002). Por outro lado, foi demonstrado que administração sistêmica de metronidazol/amoxicilina, sem desorganização mecânica do biofilme subgengival, proporcionaram uma melhora clínica e microbiológica, similar a aquelas obtidas com raspagem e alisamento radicular (RAR) sozinho (López *et al*, 2006).

A terapia mecânica, também possui os seus efeitos indesejáveis, particularmente, quando realizada repetidamente; ela causa danos nos tecidos duros e produz recessões gengivais. Assim como a bactéria fica inacessível à instrumentação mecânica em concavidades, lacunas e túbulos dentinarios (sem contar a invasão de tecido mole), um trauma substancial em tecidos duros pode surgir, devido a repetidas tentativas de instrumentação, em sítios que não respondem ao tratamento, ou com infecção recorrente. O consenso geral que a instrumentação mecânica deve sempre preceder a terapia antimicrobiana está baseada em 2 argumentos: primeiro, devemos reduzir, quantitativamente, a grande massa de bactérias, que causaria a inibição ou degradação do agente antimicrobiano. Segundo, devemos desorganizar mecanicamente os agregados bacterianos, que protegeriam as bactérias dos agentes. Devemos reconhecer, entretanto, que estes requisitos são baseados em pensamentos dedutivos (Mombelli, 2006). A não remoção da placa supra e subgengival, pode não ter nenhuma influencia no resultado do tratamento, se a terapia antibiótica eliminar ou reduzir os microorganismos patogênicos na microbiota subgengival (López *et al*, 2000; Rose *et al*, 2007)

Um estudo realizado por Haffajee *et al.*(2008) teve o objetivo de descrever as mudanças na microbiota gengival, após a utilização de 4 tratamentos periodontais diferentes: RAR sozinho ou em conjunção com azitromicina, metronidazol ou doxiciclina sistêmicos. No grupo tratado com azitromicina ouve

uma redução maior de *T. forsythia*; no grupo do metronidazol foi de *T. forsythia* e *P. gingivalis*.

Independentemente do tratamento utilizado, os resultados mostraram que houve uma redução significativa nas contagens da maioria das espécies bacterianas testadas, particularmente das que fazem parte do complexo vermelho e laranja, as quais são associadas com a etiologia das infecções periodontais.

A diminuição do número destas bactérias foi associada a uma melhora no nível de inserção e redução da profundidade de sondagem.

A espécie bacteriana que demonstrou mais resistência aos 3 antimicrobianos testados foram as do gênero *Streptococcus*.

Um achado importante deste estudo foi que, os pacientes tratados com antibióticos tiveram uma diminuição rápida e significativa dos patógenos periodontais durante 2 semanas, o que pode ter contribuído para sustentar os as melhorias clínicas durante os 12 meses seguintes.

Em um estudo com pacientes periodontais fumantes, Matarazzo *et al* (2008) constatou que pacientes que realizaram tratamento mecânico, sem o uso de antibioticoterapia obtiveram um efeito limitado em espécies microbianas pertencentes ao complexo vermelho, tendo somente relatado uma diminuição proporcionalmente significativa na espécie *T. forsythia*. Os autores relataram também que a maioria dos patógenos periodontais do complexo laranja não foram afetados pela terapia mecânica. De fato, as contagens, proporção e prevalência destas espécies, aumentaram após a terapia mecânica isolada (de 29% para 37%), principalmente no que diz respeito à espécie *Fusobacterium*. Somente os indivíduos que fizeram uso de antibióticos sistêmicos exibiram uma redução significativa em microorganismos pertencentes ao complexo laranja como *E. nodatum*, *P. micra*, *C. rectus* e *F. nucleatum SSP. Polymorphum*.

Antibioticoterapia sistêmica pode ser associada a procedimentos cirúrgicos como regeneração tecidual guiada, no tratamento de lesões de furca. Os dados obtidos através de imagens digitais demonstraram um maior ganho em densidade óssea, nos pacientes que associaram uma única dose diária de 1000mg de ornidazol, durante 10 dias consecutivos. O ornidazol não é a melhor escolha para a eliminação do microorganismo anaeróbico facultativo *A. actinomycetemcomitans*, pois, esse agente atua em anaeróbios estritos. Apesar disso, em nenhum dos pacientes em uso do ornidazol sistêmico foi revelada a

presença de *A. actinomycetemcomitans*, após a terapia antimicrobiana, enquanto, nos pacientes tratados com placebo, as culturas foram positivas para o *A. actinomycetemcomitans*. (Mombelli *et al*, 1996)

3. Antibióticos

3.1. Definição

Os antibióticos são definidos como substâncias que ocorrem naturalmente ou substâncias orgânicas sintéticas que podem, em baixas concentrações, eliminar microorganismos seletivos. Considera-se que os antibióticos sistêmicos penetrem nos tecidos periodontais e na bolsa periodontal pela transudação proveniente da corrente sanguínea. Os antibióticos dentro do tecido conjuntivo periodontal podem cruzar os epitélios do sulco e o juncional, na região do sulco ao redor do dente, e assim encontrar uma via para dentro do fluido do sulco gengival, que está associado à placa subgengival (Rose *et al*, 2007)

3.2. Indicações na Periodontia

Os antibióticos não são necessários para o tratamento de todos os tipos de doenças periodontais, porém, quando necessários, o seu uso deveria permitir uma melhor e mais duradoura resposta clínica. A chave para o uso destas substâncias é saber quando prescrever estes agentes, e escolher qual agente, ou combinação de agentes, deve ser utilizada. A necessidade e a escolha do agente antimicrobiano devem ser guiadas pela situação clínica do paciente e pela natureza da microbiota subgengival, apesar de outros fatores terem impacto nesta decisão, como o sistema imune do hospedeiro. Os indivíduos que respondem bem a terapias locais, como RAR e cirurgia, não devem ser orientados a fazer antibioticoterapia. Entretanto, quando o uso do antimicrobiano for necessário, é importante que o agente apropriado seja escolhido, para que o benefício clínico máximo seja atingido (Haffajee *et al*, 1996). Para qualquer

agente antimicrobiano ter efeito, é necessário que ele esteja disponível em uma concentração suficientemente alta não apenas dentro, mas também no ambiente subgengival, fora dos tecidos periodontais (Lindhe et al, 2010). A utilização de antimicrobianos sistêmicos como parte da terapia periodontal, quando indicado, deve ser adjunto ao debridamento mecânico. Não existem dados concluintes em relação ao tipo de debridamento (não cirúrgico *versus* cirúrgico) mais indicado. Entretanto, evidências sugerem que o uso de antibióticos deve se iniciar no mesmo dia da conclusão do debridamento, o qual deve ser realizado em pouco tempo (preferencialmente em menos que uma semana) e com uma qualidade adequada. Estes fatores podem ajudar a melhorar os resultados (Sanz & Teughels, 2008). Kaner *et al* (2007) encontrou evidências a favor do uso de antimicrobianos adjunto a terapia mecânica. Ele sugere que o uso de antibióticos concomitante à RAR pode resultar em uma maior redução na profundidade de sondagem e ganho de inserção em pacientes com periodontite agressiva generalizada, do que o uso após três meses da RAR sozinha.

Um estudo realizado por Haffajee *et al* (2007) avaliou os efeitos clínicos de quatro terapias periodontais diferentes: Raspagem e alisamento radicular (RAR) somente, RAR associado à azitromicina, RAR com Metronidazol e RAR com Doxiciclina, todos ingeridos sistemicamente e durante 12 meses de monitoramento pós-terapia.

Em geral, os indivíduos que receberam a medicação associada demonstraram mais melhorias, particularmente em profundidade de bolsa e nível de inserção, do que os indivíduos que realizaram a RAR isolada.

Houve um aumento da profundidade de sondagem e nível de inserção do grupo tratado com RAR associado à Doxiciclina, ocorrido após 3 meses, que coincide com o momento que os pacientes cessaram a ingestão deste antibiótico.

Os indivíduos que foram tratados com Azitromicina ou Metronidazol demonstraram uma maior redução da profundidade de bolsa no pós-terapico comparado com os indivíduos tratados com Doxiciclina e com RAR isolada.

Outra combinação valiosa de antimicrobianos no tratamento periodontal é o metronidazol e ciprofloxacina, sendo 500mg de cada medicamento administradas 2x/dia, por 8 dias. Essa combinação é efetiva contra alguns bastonetes entéricos gram-negativos não afetados pelo regime metronidazol/amoxicilina (Rose *et al*, 2007)

Associação entre amoxicilina e metronidazol

O metronidazol tem sido combinado pelos clínicos com a amoxicilina ou penicilina para aumentar seu espectro, uma combinação que tem fornecido resultados altamente efetivos (Rose *et al*, 2007)

A associação metronidazol (250mg) /amoxicilina (500mg), 3x/ dia, durante 7 dias, e a cada 4 meses, unicamente, sem associar com RAR e sem instrução de higiene bucal, em indivíduos com periodontite crônica, de nível moderada a avançada, não só freou a progressão da doença, mas também demonstrou um ganho de inserção, redução da profundidade de sondagem e diminuição do sangramento à sondagem. A combinação da amoxicilina com o metronidazol pode superar o baixo desempenho do metronidazol quando usado na ausência de uma infecção predominantemente anaeróbica, ou como única terapia. Esta combinação de agentes pode ser utilizada para melhorar ou até mesmo substituir o tratamento mecânico (López *et al*, 2000)

Winkel *et al* (2001) em um estudo que avaliava o efeito do tratamento periodontal inicial associado à administração sistêmica de amoxicilina e metronidazol, demonstrou que o uso destes antibióticos como adjunto ao debridamento supra e subgingival em pacientes periodontais, proporcionam um melhor resultado clínico do que a raspagem e o alisamento radicular sozinhos. Particularmente ocorreu uma diminuição do índice de sangramento, nível de inserção clínica e na profundidade de bolsa nos indivíduos tratados com antibioticoterapia, comparado àqueles que receberam placebo. Os resultados também confirmaram estudos prévios que observaram que a associação destes medicamentos é eficaz na supressão do *A. actinomycetemcomitans* e reduz o número de pacientes com cultura positiva para *P. gingivalis* e *B. forsythus*. Pacientes com *P. gingivalis* subgingival no início do tratamento e foram tratados com os antibióticos tinham aproximadamente metade da quantidade de bolsa periodontal maiores ou iguais a 5mm após a terapia comparado aos pacientes que foram tratados com placebo. Estes achados sugerem que a realização de testes microbiológicos antes da prescrição de antibióticos pode ser necessária.

Em relação aos indivíduos fumantes que participaram do estudo, os que foram tratados com a antibioticoterapia associada tiveram uma maior redução no índice de sangramento e profundidade de bolsa, além de maior ganho de inserção.

Esses resultados sugerem que o fumo pode ser um fator decisivo para a associação de antibióticos ao tratamento da periodontite. Outro estudo, realizado por Matarazzo *et al* (2008) relacionou o uso de amoxicilina (500 mg) /metronidazol (400 mg), 3x/dia durante 14 dias, em pacientes fumante com periodontite crônica. Os indivíduos em uso da associação amoxicilina/metronidazol concomitante ao tratamento mecânico demonstraram uma melhora na profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, em relação aos pacientes que ingeriram somente metronidazol ou fizeram somente a raspagem e alisamento radicular. Além disto, o grupo amoxicilina/metronidazol apresentou mudanças favoráveis no perfil microbiano subgingival após o tratamento. Houve uma grande diminuição nas contagens de 3 patógenos do grupo vermelho, *T.forsythia*, *P. gingivalis* e *T. denticola*. Os dados microbiológicos sugeriram um benefício claro, no uso destes antibióticos combinados, para o perfil da microbiota subgingival em indivíduos fumantes, em até três meses após a terapia periodontal.

Em um estudo realizado para avaliar os benefícios da associação amoxicilina/metronidazol, após a orientação de higiene e *Full-mouth disinfection* em pacientes com Periodontite crônica, Cionca *et al* (2009) obteve dados demonstrando que os antibióticos otimizaram os resultados, reduzindo significativamente a necessidade de terapia adicional. Os benefícios estavam claramente visíveis e eram consistentes: as diferenças entre o grupo teste e o grupo controle (que ingeria placebo) foram significativas em 3 e 6 meses, para bolsas >4 ou >5mm, independente se a tendência ao sangramento foi considerada. Os antibióticos não substituem o debridamento e a higiene bucal apropriada, pois excelentes resultados foram obtidos também no grupo controle. Num estudo semelhante realizado por Ribeiro *et al* (2009), a associação metronidazol/amoxicilina e *Full-mouth disinfection* também se mostrou efetiva. Os medicamentos foram administrados no mesmo dia da instrumentação periodontal, o que já beneficia todos os quadrantes igualmente. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas nos resultados imunológicos e microbiológicos, com o uso adjunto de metronidazol/amoxicilina sistêmico.

A clindamicina tem se mostrado efetiva contra uma grande variedade de bactérias que pode estar envolvida na periodontite, e é uma escolha adequada para indivíduos alérgicos a penicilina (Rose *et al*, 2007)

Azitromicina

A azitromicina é a primeira de uma subclasse de macrolídeos chamados azalídeos (Sefton *et al*, 1996). É uma droga interessante, que possui um espectro de atividade similar à eritromicina, mas possui grande poder sobre organismos Gram-negativos. (Smith *et al.*, 2002). Um dos princípios fundamentais para o uso de antibióticos é que, a droga precisa alcançar os sítios infectados, com a concentração adequada, durante um bom período de tempo. A farmacocinética da azitromicina sugere que, a mesma satisfaz todos estes critérios, provando ser um agente útil para o tratamento das infecções periodontais, combinado com o controle de placa (Sefton *et al*, 1996).

Gomi *et al* (2007) realizou um estudo com o objetivo de medir a concentração da azitromicina, no tecido conjuntivo inflamado após o uso sistêmico, além de avaliar os efeitos clínicos e microbiológicos da mesma. Foi demonstrado, que a administração de azitromicina por 3 dias resultou na manutenção da concentração local da droga por 7 dias e detecção por 14 dias nos tecidos ao redor da bolsa periodontal. O número total de bactérias diminuiu dramaticamente no dia 4 e gradualmente foi voltando à contagem normal, porém com uma menor detecção de bactérias periodontopatogênicas. Com a diminuição da inflamação e da profundidade de sondagem, o ambiente não é favorável para o crescimento de patógenos periodontais, contribuindo assim para uma microflora menos patogênica.

Segundo Smith *et al* (2002), os maiores benefícios do uso adjunto da azitromicina são em bolsas profundas. Num estudo em pacientes com quadro de periodontite avançada, houve indícios clínicos e estatísticos dos benefícios deste antibiótico. A azitromicina possui a vantagem de requerer uma dose de 500 mg/dia, durante 3 dias consecutivos, sendo muito bem aceita pelos pacientes. O fato de altas concentrações desta droga serem mantidas nos tecidos inflamados, seguido de sua absorção por células fagocíticas, parece tornar a Azitromicina ideal para a periodontite.

Doxiciclina

A tetraciclina mais comumente usada na periodontite é a doxiciclina, seguida pela minociclina, ambas sendo tipos semi-sintéticos de tetraciclinas. A doxiciclina e a minociclina tem a vantagem de serem totalmente absorvidas pelo intestino, e assim são menos inibitórias para a microbiota gastrointestinal nativa. A sua composição química significa que elas são menos depositadas no tecido calcificado, que tem sido por muito tempo o problema das tetraciclinas (Roses *et al*, 2007)

Llambés et al (2005) realizou uma pesquisa com pacientes diabéticos que tinham periodontite no grau moderado a severo, relacionando o tratamento não cirúrgico com e sem o uso de doxiciclina (100mg, 1capsula/dia, durante 15 dias). Ambos os grupos realizaram bochechos com clorexidina (20ml, durante 30 segundos, 2x/dia) após a raspagem.

Não houve diferenças entre os grupos, no que diz respeito ao índice de placa, devido aos efeitos limitados da doxiciclina na placa supragengival, porém no sulco gengival, os efeitos da doxiciclina são notáveis e podem ser os responsáveis pelas diferenças encontradas entre os grupos de estudo. Os autores acreditam também que a inclusão de bochechos de clorexidina durante todo o estudo, pode ter contribuído em evitar a repopulação da bolsa periodontal, permitindo que a doxiciclina expressasse mais claramente os seus efeitos periodontais.

Não foram notadas grandes mudanças nos níveis de inserção clínica. A Doxiciclina ajudou na redução de bolsas profundas (≥ 6 mm), mas não foram notados efeitos adicionais em profundidade de sondagem e nível de inserção clínica.

Os dados do estudo permitem indicar que, pacientes com diabetes tipo 1 tiveram uma boa resposta ao tratamento periodontal não cirúrgico a curto prazo, e esta resposta pode ter sido melhorada devido à utilização da doxiciclina. Por outro lado, os efeitos em longo prazo são desconhecidos e a estabilidade da condição periodontal vai depender da higiene oral, manutenção periodontal e controle da diabetes.

Para Chaves et al (2000), o uso da doxiciclina, em pacientes com periodontite refrataria, não trouxe diferenças clínicas e microbiológicas significativas em relação à perda óssea dos pacientes que foram tratados somente com a raspagem e alisamento radicular. Por outro lado, o uso de doxiciclina em metade dos indivíduos pesquisados pode ter contribuído para uma diminuição na flora microbiana e nos sinais clínicos de inflamação, se comparada ao início do estudo, tornando mais difícil encontrar alguma associação entre perda óssea alveolar e a presença de *A. actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis* e *P. intermedia*.

A supressão das metaloproteinases da matriz pela doxiciclina confere benefícios proporcionais aos pacientes com periodontite (Roses *et al*, 2007)

Metronidazol

Para Haffajee *et al*. (2008), o metronidazol é interessante para o tratamento de pacientes com periodontite crônica, devido ao pequeno-espectro deste agente, que age especificamente na microbiota anaeróbica, associada à periodontite. Entretanto, o seu uso como adjunto na periodontite crônica também foi relatado como controverso (López *et al*, 2000)

Cortelli *et al* (2004) avaliou a eficiência da raspagem e alisamento radicular associado ao uso sistêmico de metronidazol e espiramicina em pacientes com periodontite crônica. Os indivíduos foram aleatoriamente divididos em grupo controle (utilizando placebo) e grupo teste (utilizando a associação espiramicina/metronidazol de 12/12 horas por 14 dias). Os resultados demonstraram que: a redução de profundidade de sondagem ocorreu de forma equivalente em ambos os grupos; não houve diferença significativa entre os grupos, no que diz respeito ao índice de placa bacteriana; em relação ao índice gengival, melhores resultados foram observados para o grupo teste aos 3 meses após o término da terapia periodontal. Os autores concluíram que a raspagem e alisamento radicular associados ao uso sistêmico de metronidazol e espiramicina nos indivíduos com periodontite crônica, não possibilitaram benefícios adicionais em relação à raspagem e alisamento radicular isolados.

Tetraciclina

As tetraciclina têm sido tradicionalmente os antibióticos mais usados em periodontite. As tetraciclina são agentes bacteriostáticos de largo espectro, que inibem a síntese protéica pelo bloqueio da translação do mRNA (Rose *et al*, 2007)

Os efeitos a longo prazo, do uso da tetraciclina como adjunto no tratamento periodontal não cirúrgico, em pacientes com periodontite avançada foram estudados por Ramberg *et al*. (2001). Os indivíduos foram separados em 2 grupo, ambos realizaram o tratamento periodontal, porém 1 grupo ingeriu tetraciclina e o outro grupo ingeriu placebo. Os pacientes do grupo teste fizeram uso de 250 mg de cloridrato de tetraciclina, 4x por dia, durante 3 semanas, associado a tratamento periodontal não cirúrgico (raspagem e alisamento radicular com anestesia local, bochecho com clorexidina, 2x por dia, e manutenção periodontal subsequente 3-4x por ano). Os resultados demonstraram que a tetraciclina melhorou os resultados da terapia mecânica. Na reavaliação após 1 ano, foi observado um ganho médio de inserção 3x maior no grupo teste do que no grupo controle.

Indivíduos com testes positivos para *B. forsythus*, *P. gingivalis*, *P. intermédia* e *P. nigrescens* parecem responder a terapia com administração sistêmica de tetraciclina. Apesar disso, a experiência clinica demonstra que tetraciclina não é o agente de escolha para infecções clinicas (Haffajee *et al*, 1996).

3.3. Vantagens e desvantagens do uso sistêmico

Vantagens

Estudos indicam que, a adição de agentes antimicrobianos, no tratamento mecânico da periodontite, pode reduzir a necessidade de tratamentos adicionais (Mombelli, 2006).

A doença periodontal tem como característica a recorrência. Sítios de tratamento bem sucedidos podem ser recolonizados por patógenos periodontais que

persistem em superfícies não dentais, como dorso da língua, tonsilas (Lindhe *et al*, 2010) e superfícies mucosas (Rose *et al*, 2007). Se um antibiótico conseguir efetivamente reduzir a dependência da terapia de suporte, para a manutenção da saúde periodontal, uma grande parcela da população se beneficiaria disto (López *et al*, 2000). Além disso, o rompimento de um microorganismo crucial dentro de uma microbiota complexa pode ser efetivo na remoção, rompimento ou eliminação de outros (Rose *et al*, 2007)

Walker *et al* (2005) realizou uma investigação para monitorar os efeitos da utilização de 20 mg de doxiciclina submicrobiana (SDD), durante 9 meses, na flora intestinal e vaginal, visando determinar se o uso de SDD causava (a) mudanças na flora normal, (b) aumento da proporção de resistência da flora à doxiciclina, e/ou (c) aumento da quantidade de doxiciclina necessária para inibir as bactérias, ou seja, aumento da concentração inibitória mínima (MICs). Os autores concluíram que um regime de 9 meses de SDD não causou mudanças na flora bacteriana fecal ou vaginal, não resultou em supercrescimento ou colonização de patógenos oportunistas em ambas as floras, não aumentou o número de bactérias docicilina-resistentes e não causou o desenvolvimento de resistência multi-antibiotica.

Segundo Preshaw *et al* (2004) e Roses *et al* (2007) a doxiciclina possui a capacidade (que é compartilhada por todos os membros da família das tetraciclina) de inibir a atividade das MMPs (metaloproteinases da matriz extracelular). O colapso das fibras colágenas, nos tecidos periodontais, pelas MMPs, junto com reabsorção óssea mediada por osteoclastos, induzida por citocinas pró-reabsortivas como as IL-1 β , contribuem para os sinais clínicos de periodontite como formação de bolsa, perda de inserção, reabsorção óssea, recessão gengival, mobilidade e perda dentaria. Então, um fármaco sistêmico que reduza os níveis, patologicamente elevados, de atividade das MMPs é extremamente útil como adjunto no tratamento da periodontite.

Os relatos de efeitos adversos no uso de SDD são de aproximadamente 0,15%, sendo os efeitos adversos mais comuns a dispepsia (0,2%), erupções cutâneas (0,1%), dor de cabeça (0,1%) e diarreia (0,1%). Em resumo, SDD é bem tolerado, com uma baixa frequência de efeitos adversos. (Preshaw, 2004)

Existem razões para sugerir que o dano tecidual, causado pela instrumentação subgengival durante o tratamento periodontal básico, em sítios rasos e

profundos, pode ser diminuído nos pacientes tratados com tetraciclina. (Rumberg *et al.*, 2001). A doxiciclina é menos problemática com respeito a evidência de resistência dentro da microbiota (Roses *et al.*, 2007)

Segundo Lavda *et al.* (2004), os fibroblastos servem como reservatórios para as tetraciclina e fluoroquinolonas no tecido conjuntivo gengival. Este acúmulo pode potencializar a efetividade destes agentes, aumentando suas concentrações na gengiva e mantendo-os por mais tempo. Os fibroblastos teriam um importante papel na distribuição das tetraciclina e fluoroquinolonas na gengiva, o que é um fator que deve ser considerado para otimizar a quimioterapia antimicrobiana periodontal.

Desvantagens

Devido a problemas relacionados ao uso indiscriminado de antibióticos (especialmente efeitos colaterais sistêmicos, efeitos microbiológicos adversos e o aumento na resistência bacteriana), o uso de antimicrobianos sistêmicos na periodontia deve ser restrito a certos pacientes e certas condições periodontais:

- Grupos específicos de pacientes (como em periodontite agressiva)
- Condições Periodontais (como em formas severas e progressivas da periodontite). (Sanz & Teughels, 2008; Walter & Weiger, 2006, Rose *et al.*, 2007)

É importante salientar que, como regra geral, sempre é prudente evitar qualquer tratamento medicamentoso, principalmente sistêmico, durante a gravidez. Entretanto, essa decisão tem se tornado mais complexa recentemente, após estudos que relatam os efeitos potenciais da periodontite em gestante e sobre o risco de terem bebês prematuros com baixo peso. Devido a isso, alguns clínicos consideram o uso de antibióticos em conjunto com o tratamento mecânico. O metronidazol, entretanto, não deve ser usado antes de uma consulta com o médico da paciente, porque ele possui potencial teratogênico; as penicilinas e a clindamicina, entretanto, são consideradas seguras. As tetraciclina, como a doxiciclina são contra-indicadas, pois causam descoloração nos dentes durante o processo de calcificação, antes do nascimento. Nas crianças, é crucial considerar

o peso e o seu desenvolvimento, ajustando a dosagem do antibiótico corretamente para evitar concentrações excessivas no soro. Semelhante a gravidez, as tetraciclina são contra-indicadas em crianças devido a sua deposição no esmalte em calcificação, causando descoloração dentária. Nos pacientes mais velhos, a função alterada do fígado e outros processos metabólicos podem mudar a farmacocinética dos antibióticos e criar dificuldades na previsão dos efeitos adversos. Os riscos de reação de hipersensibilidade podem ser aumentados nos mais velhos. A penicilina, que pode produzir alergias ou em casos raros a anafilaxia, é um bom exemplo. Quanto mais velho o paciente, maior a possibilidade de exposição previa a penicilina, e assim a frequência e os riscos de anafilaxia estão aumentados (Rose et al, 2007)

A aderência do paciente ao regime antimicrobiano prescrito é extremamente importante, e será muito mais aceita e tolerada, se a posologia for de 1 a 2 vezes por dia, durante um curto período de tempo (Sefton *et al*, 1996). A antibioticoterapia depende da ingestão regular das drogas prescritas (Walter & Weiger, 2006)

No trabalho de Haffajee *et al* (2007) ficou evidente que os indivíduos que pertenciam ao grupo utilizando Azitromicina foram os que mais colaboraram. Este achado é devido ao menor tempo de administração e os poucos efeitos adversos deste agente, duas considerações importantes quando forem utilizados agentes sistêmicos.

A colaboração e aderência do paciente ao regime antibiótico prescrito pode ser um problema na terapia com antimicrobianos sistêmicos. Isso se deve à expectativa que o mesmo faça uso de um grande número de comprimidos, durante um longo período, como, por exemplo, 84 comprimidos em 3 semanas de uso da tetraciclina. (Smith *et al.*, 2002). A restrição ao consumo de bebida alcoólica durante o uso de antibióticos (López, *et al*, 2000), também pode interferir na colaboração do paciente.

Guerrero *et al* (2007) realizou um estudo retrospectivo em 18 indivíduos com Periodontite Agressiva Generalizada, os quais haviam recebido tratamento periodontal não cirúrgico, com instrumentos manuais e automáticos, associado à administração sistêmica de antibióticos (Amoxicilina 500mg e Metronidazol 500mg, três vezes por dia, durante 7 dias). Os resultados sugerem que os

benefícios da administração de Amoxicilina e Metronidazol, associada à terapia não cirúrgica, podem requerer a aderência ao regime prescrito.

No estudo supracitado 61.1% dos pacientes relataram total aderência ao regime. Os resultados demonstraram que os indivíduos com total aderência ao regime antibiótico prescrito estavam associados com resultados clínicos mais favoráveis do que os que aderiram parcialmente ao regime. Por outro lado a aderência incompleta ao regime medicamentoso não foi associada à aderência incompleta às instruções de higiene oral, conseqüentemente as diferenças entre indivíduos aderentes e não-aderentes à terapia medicamentosa não pode ser atribuídas às diferenças nas performances de higiene bucal.

Atitudes restritivas e precauções relacionadas ao uso de antibióticos têm sido recomendadas, basicamente para limitar o desenvolvimento de resistência bacteriana e evitar o risco de efeitos sistêmicos indesejados (Cionca *et al.*, 2009; Mombelli, 2006). Num estudo feito com azitromicina, houve um aumento significativo no número de streptococos orais resistentes, que persistiu por pelo menos 20 semanas (Sefton *et al.*, 1996). A resistência antibiótica pode ocorrer em qualquer momento que a droga for administrada, sendo mais provável de acontecer nos casos em que o paciente não adere ao protocolo de administração da medicação (López *et al.*, 2006). A respeito dos efeitos adversos, foi notado que o número de indivíduos queixando-se de problemas gastrointestinais, notavelmente diarreia, foi maior no grupo teste (em uso de amoxicilina/metronidazol) do que no grupo placebo. Entretanto, um terço dos indivíduos que se queixaram de diarreia estava no grupo placebo (Cionca *et al.*, 2009).

A administração sistêmica de antibióticos inclui a característica negativa do rompimento dos microorganismos comensais ou “auxiliares” no ambiente bucal e em outras partes do organismo, alterando potencialmente o equilíbrio entre microbiota comensal e hospedeiro. Um bom exemplo, em particular, é o rompimento dos microorganismos dentro do trato gastrointestinal por muitos antibióticos, que pode levar a diarreia e problemas relacionados (Rose *et al.*, 2007).

Existe pouca, ou nenhuma dúvida que antibióticos de largo-espectro contribuem muito mais para o desenvolvimento de *Candida* do que os de pequeno-espectro. Dessa forma, tanto os clínicos, quanto os pacientes devem ser alertados que o

uso exagerado de antibióticos levam, não só, ao desenvolvimento de resistência, como também a infecções oportunistas, como a candidíase (Soysa *et al*, 2008).

O metronidazol possui efeitos significantes nos citocromos do fígado, assim como seu medicamento similar, o Antabuse, que é prescrito para alcoólicos, para que se sintam doentes se usarem álcool. O metronidazol pode causar náusea e vômito, e esses efeitos colaterais podem estar relacionados aos efeitos similares do Antabuse no fígado. Outros efeitos adversos comumente relacionados aos antibióticos são os dermatológicos tipo hipersensibilidade, como nos pruridos por penicilina, e a fotossensibilidade causada pela tetraciclina, que é conhecida por afetar adversamente a capacidade da pele de suportar a luz do sol (Rose *et al*, 2007)

As vantagens do antimicrobiano local sobre o sistêmico são justamente a manutenção de uma concentração alta da droga no fluido crevicular e redução dos efeitos sistêmicos indesejáveis (Purucker *et al*, 2001)

3.4. Uso em doenças agudas

A gengivite ulcerativa necrosante aguda está associada a bacilos anaeróbicos gram-negativos e treponemas, formando complexos fusoespiroquetais patogênicos. O metronidazol é muito efetivo neste tratamento, e atualmente é o regime de escolha (Davies *et al*, 1964; Rose *et al*, 2007)

3.5. Uso em periodontite crônica

Periodontite crônica é caracterizada tradicionalmente como uma doença de progressão lenta, com curtos períodos de progressão rápida (Armitage, 1999).

Dados microbiológicos e clínicos sugerem que, a curto prazo, a azitromicina pode ser uma alternativa no tratamento de periodontite crônica (Sefton *et al*, 1996). O metronidazol tem sido usado no tratamento da periodontite crônica, sendo muito adequado em função de sua alta atividade contra organismos

anaeróbios gram-negativos e espiroquetas, com incidência muito baixa de resistência (Rose *et al*, 2007)

O uso de metronidazol e amoxicilina sistêmicos melhorou significativamente os resultados clínicos de *Full-mouth disinfection* em pacientes com periodontite crônica e reduziu a necessidade de terapia adicional, que provavelmente seria cirúrgica (Cionca *et al.*, 2009). O controle de placa supragengival profissional associado à administração de amoxicilina/metronidazol sistêmicos foi efetivo no controle da infecção periodontal por pelo menos 12 meses em pacientes com periodontite crônica não tratada (López *et al*, 2006)

O uso da Amoxicilina/Metronidazol pode ser aplicado para prolongar ou amplificar os efeitos da terapia mecânica em pacientes com periodontite crônica (López *et al*, 2000)

Numa comparação entre a doxiciclina e a moxifloxacina, ambas associadas à RAR, em pacientes com periodontite crônica, a moxifloxacina se mostrou mais efetiva na redução dos patógenos periodontais. A moxifloxacina é um antibiótico novo, do grupo das quinolonas (Guentsch *et al*, 2008).

3.6. Uso em periodontite agressiva

A periodontite agressiva generalizada, também conhecida como periodontite de progressão rápida, se inicia em adultos jovens, e é caracterizada pela rápida e generalizada perda de inserção. Para os pacientes com essa condição, o debridamento mecânico convencional e a higiene oral não são suficientes para controlar a doença (Purucker *et al*, 2001)

Os benefícios do uso sistêmico de amoxicilina associado à metronidazol no tratamento não-cirúrgico de periodontite agressiva generalizada foi descrito por Guerrero *et al* (2005) em um estudo com placebo. Todos os pacientes foram submetidos à terapia do *Full-mouth disinfection*, que consiste em raspagem e alisamento radicular, em toda a boca, em um período de 24 horas. Além disso foram prescritas doses de 500mg de Amoxicilina combinada com 500mg de Metronidazol, três vezes/dia, durante sete dias para um grupo correspondente à metade dos pacientes. À outra metade foi dado placebo.

Os pacientes que fizeram o tratamento periodontal associado ao placebo exibiram uma redução na profundidade de sondagem de 2.1 mm, em 2 meses e 1.8 mm em 6 meses. Os pacientes que fizeram uso da terapia antimicrobiana proposta tiveram um benefício adicional de 0.5 mm de ganho de inserção, em bolsas moderadas (4-6 mm), enquanto foi observado um benefício de 1.0 mm em bolsas profundas (≥ 7 mm), quando comparada ao debridamento radicular não cirúrgico sozinho.

As análises também indicaram que o cigarro era um fator significativo ($p=0.007$), pois nos não-fumantes, as bolsas periodontais profundas reduziam em média 0.9mm a mais do que em um fumante, independente do grupo de tratamento.

A porcentagem de sítios em que foi observada progressão da doença (perda de inserção de 2mm ou mais durante o período de observação de 6 meses) foi significativamente menor nos pacientes com a terapia antibiótica combinada.

Em uma comparação entre o uso de antibióticos sistêmicos e locais, Purucker *et al* (2001) sugeriu que tanto o uso de amoxicilina/ácido clavulânico sistêmico, quanto o uso local de fibras de tetraciclina em pacientes com periodontite agressiva generalizada, tiveram bons resultados, e, ao longo de 6 meses não houve diferenças significativas entre os dois métodos.

3.7. Uso em periodontite refrataria

Um estudo dos efeitos de antibióticos sistêmicos no tratamento de pacientes com periodontite recorrente foi realizado por Serino *et al* (2001). O estudo foi dividido em 2 fases: A fase “A” constituiu-se de coleta de dados, índice de placa, índice de sangramento, nível de inserção clínica e exames radiográficos de 170 pacientes que foram encaminhados ao Departamento de Periodontia em Helsinburgo, Suécia. Após o tratamento periodontal de tais pacientes, os mesmos foram encaminhados para a manutenção e foram re-examinados após 1 e 3 anos; dentre os indivíduos, 20 tiveram o diagnóstico de periodontite recorrente. Os dados dos re-exames destes 20 pacientes constituíram as bases para a fase “B” do tratamento.

Na fase “B”, os indivíduos foram submetidos ao tratamento periodontal padrão acrescido de amostras microbiológicas de patógenos e da prescrição de Metronidazol (Flagyl; 400mg x3/dia) e Amoxicilina (Amimox; 750 mg x2/dia) associados ao bochecho com Gluconato de Clorexidina (2x/ dia, durante 1 minuto), durante 2 semanas. Após este tratamento, os indivíduos entraram em manutenção e retornaram 3-4x no ano.

De acordo com os autores, o resultado mais importante deste estudo foi que o retratamento, incluindo tratamento periodontal não-cirúrgico associado à antibioticoterapia, na maioria dos indivíduos, preveniu uma progressão da doença por um período de 3 anos. Porém, em controvérsia, foi notado que os efeitos da terapia combinada (mecânica e química com antimicrobianos) não continuaram em longo prazo. No exame realizado após 3 anos (referente a 3 anos após a fase “B”) foi observado que (I) a contagem total viável (TVC) da microbiota retornou para os níveis que estavam no início da fase “B” e (II) a proporção de *A. Actinomycescomitans* e *P. Gingivalis* na microbiota subgingival estava elevada, sugerindo que esta re-infecção é a principal causa da recorrência da doença no tratamento de suporte, apesar dos esforços dos pacientes para manter uma boa higiene oral e da pequena quantidade de sítios com sangramento a sondagem.

Em um estudo realizado por Guerreiro *et al* (2005) a progressão da perda de inserção durante uma observação de 6 meses após o tratamento foi significativamente menor nos pacientes que tinham feito a terapia antimicrobiana (amoxicilina 500mg associado com metronidazol 500mg, 3 vezes/dia, durante 7 dias).

DISCUSSÃO

O presente trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre os antibióticos sistêmicos usados para a doença periodontal.

A doença periodontal é uma infecção anaeróbia com predominância de microorganismo Gram-negativos, principalmente *P. gingivalis*, *Prevotella intermédia*, *A. actinomycetemcomitans*, *B. Forsythus*, *Fusobacterium nucleatum* e *T. denticola* (Beikler et al, 2004; Lindhe et al, 2010; Rose et al, 2007). A presença do *P. gingivalis*, especialmente, parece ter relação com aumento da progressão da perda óssea (Chaves et al, 2000), sendo prudente afirmar que a sua ausência deve ser um dos objetivos da terapia periodontal. O uso e a escolha do antibiótico devem ser de acordo com a microbiota específica e o caso clínico do paciente, mas o hospedeiro também tem papel crucial na infecção periodontal, pois a resposta imune exacerbada leva aos sinais clínicos da periodontite como perda de inserção, perda óssea e mobilidade dentária (Haffajee et al, 1996; Rose et al, 2007) A flora bacteriana difere na saúde e na doença periodontal. Antimicrobianos que consigam atingir os microorganismos presentes apenas na doença periodontal seriam os ideais para o tratamento (Sefton et al, 1996; Gomi et al., 2007). O uso de antibióticos sistêmico beneficiam o tratamento diminuindo a recorrência da doença periodontal a longo prazo (López et al, 2000; Mombelli, 2006; Lindhe et al, 2010; Rose et al, 2007)

Por ser uma doença relacionada ao biofilme, o tratamento da periodontite deve sempre estar associado à remoção da placa e do cálculo, sendo os antibióticos adjuntos a esse tratamento (Herrera et al., 2002; Walter & Weiger, 2006; Gomi et al., 2007; Rose et al, 2007; Lindhe et al, 2010; Sanz & Teughels, 2008), apesar de alguns trabalhos demonstrarem o contrario (López et al, 2000; López et al, 2006). A instrumentação deve preceder o tratamento para reduzir a quantidade de bactérias, que inibem ou reduzem a ação dos antimicrobianos protegendo as bactérias (Mombelli, 2006). Embora a colaboração do paciente na manutenção do controle de placa seja também essencial para o sucesso (Walter & Weiger, 2006; Mombelli, 2006), existindo evidencias que isso ajudaria até a aumentar o efeito dos antimicrobianos (López et al, 2006). Tanto o tratamento periodontal, com a raspagem e alisamento radicular, quanto à raspagem associada ao uso de antimicrobianos tiveram resultados favoráveis, com redução da

maioria das bactérias do complexo laranja e vermelho (Haffajee *et al*, 2008), mas na maioria dos estudos, o uso de terapia antibiótica trazia mais melhorias significativas ao tratamento, como diminuição da profundidade de sondagem e aumento do nível de inserção (Kaner *et al* 2007; Haffajee *et al*, 2007, Cionca *et al*, 2009) e em pacientes fumantes o uso de antimicrobianos teve um efeito visivelmente melhor do que a raspagem sozinha (Winkel *et al*, 2001; Matarazzo *et al* 2008).

Os antimicrobianos possuem diversos efeitos adversos que limitam a sua indicação entre eles, principalmente, o aumento da resistência bacteriana (López *et al*, 2006; Mombelli, 2006; Walter & Weiger, 2006; Rose *et al*, 2007; Sanz & Teughels, 2008; Soysa *et al*, 2008; Cionca *et al.*, 2009). A aderência ao regime antimicrobiano também é uma desvantagem do uso sistêmico (Sefton *et al*, 1996; Smith *et al*, 2002; Walter & Weiger, 2006; Guerrero *et al*, 2007; Haffajee *et al*, 2007;

A azitromicina demonstrou redução do *T. forsythia* (Haffajee *et al*, 2008), maior redução da profundidade de sondagem quando comparada a outros antimicrobianos (Haffajee *et al*, 2007) e vem sendo considerada uma droga útil para o tratamento das infecções periodontais, devido sua alta concentração nos tecidos inflamados (Sefton *et al*, 1996; Smith *et al*, 2002; Gomi *et al*, 2007). A dose diária única por apenas 3 dias agrada aos pacientes (Smith *et al*, 2002; Haffajee *et al*, 2007;

O metronidazol foi capaz de reduzir os níveis de *T.forsythia* e *P.gingivalis* e é interessante para ser usado na periodontite crônica (Rose *et al*, 2007; Haffajee *et al*, 2008), além de ser o regime de escolha para os processos agudos em periodontia (Davies *et al*, 1964; Rose *et al*, 2007). Teve maior redução de profundidade de sondagem quando comparado a doxiciclina e a RAR sozinha (Haffajee *et al*, 2007). Pode ser associado à amoxicilina, com resultados bastante efetivos (Winkel *et al* 2001; Rose *et al*, 2007; Cionca *et al*, 2009; Ribeiro *et al*, 2009), inclusive sem a terapia mecânica (López *et al*, 2000), sendo essa combinação a escolha para o tratamento da periodontite agressiva (Guerrero *et al*, 2005) e é eficaz na periodontite refrataria (Serino *et al*, 2001; Guerrero *et al*, 2005) além de suprimir o *A. actinomycetemcomitans* (Winkel *et al*, 2001); à ciprofloxacina, sendo efetivo contra bastonetes entéricos gram-negativos não afetados pelo regime metronidazol/amoxicilina (Rose *et al*, 2007) e também à espiramicina, sem benefícios adicionais (Cortelli *et al*, 2004)

A doxiciclina demonstrou efeitos notáveis, principalmente no sulco gengival (Llambés et al, 2005), porém não houve diferenças no nível de inserção, comparado a raspagem sozinha, nem no seu uso em periodontite refrataria (Chaves et al, 2000). Como benefício o seu uso sistêmico em geral é bem tolerado e não causa mudanças na flora bacteriana vaginal e fecal (Preshaw, 2004; Walker *et al*, 2005; Roses *et al*, 2007). A tetraciclina não é mais um agente de escolha para as infecções periodontais, apesar de seus resultados positivos na supressão de patógenos e ganho de inserção, devido aos seus efeitos nocivos (Haffajee *et al*, 1996; Ramberg *et al*, 2001; Roses *et al*, 2007)

CONCLUSÃO

A antibioticoterapia sistêmica em periodontia, quando adjunta ao tratamento mecânico, é uma medida auxiliar bastante eficaz no tratamento das infecções periodontais. Se bem indicado, o uso de antimicrobianos potencializa o tratamento mecânico, aumentando a sua durabilidade e diminuindo o risco de recorrência, além de contribuir significativamente no tratamento periodontal em pacientes fumantes. O risco de efeitos adversos e resistência bacteriana limitam o seu uso constante, tornando cada vez mais necessária a análise criteriosa de cada caso clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. BEIKLER, T.; PRIOR, K. ;EHMKE, B. ; FLEMMIG T. F. *Specific antibiotics in the treatment of periodontitis- A proposed strategy.* **J. Periodontology**, n.1, v.75, jan/2004.
2. CHAVES, E.S.; JEFFCOAT, M.K.; RYERSON, C.C.; SNYDER, B. *Persistent bacterial colonization of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, and Actinobacillus actinomycetemcomitans in periodontitis and its association with alveolar bone loss after 6 months of therapy.* **J. Clin. Periodontol.**, 27, 2000.
3. CIONCA, N.; GIANNOPOULOU, C.; UGOLOTTI, G.; MOMBELLI, A. *Amoxicillin and Metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planning of chronic periodontitis.* **J. Periodontology**, n.3, v.80, mar/2009.
4. CORTELLI, J.R.; PALLOS, D.; RICARDO, L.H.; LOBERTO, J.C.S.; AQUINO, D.R.; CORTELLI, S.C. *Raspagem dental associada a metronidazol/espíramicina na periodontite crônica.* **Rev assoc paul cir dent**, 2004; 58(4): 271-5
5. DAVIES, A.H; McFADZEAN, J.A.; SQUIRES, S. *Treatment of Vincent's Stomatitis with Metronidazole.* **British medical journal**, n.1, maio/1964.
6. GOMI, K.; YASHIMA, A.; IINO, F.; KANAZASHI, M; NAGANO, T.; SHIBUKAWA, N; OHSHIMA, T; MAEDA, N; ARAI, T. *Drug concentration in inflamed periodontal tissues after sistemically administered azitromycin. .* **J. Periodontology**, n.5, v.78, maio/2007.
7. GUENTSCH, A.; JENTSCH, H.; PFISTER, W.; HOFFMANN, T.; EICK, S. *Moxifloxacin as an adjunctive antibiotic in the treatment of severe chronic periodontitis.* **J. Periodontology**, n.10, v.79, out/2008.
8. GUERRERO, A.; GRIFFITHS, G.S.; NIBALI, L.; SUVAN, J.; MOLES, D.R.; LAURELL, L.; TONETTI, M.S. *Adjuncts benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial.* **J Clin Periodontol** 2005; 32: 1096–1107
9. GUERRERO, A.; ECHEVERRÍA, J.J.; TONETTI, M.S. *Incomplete adherence to an adjunctive systemic régime decreases clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients: a pilot retrospective study.* **J Clin Periodontol** 2007; 34: 897-912.
10. HAFFAJEE A.D.; SOCRANSKY S.S.; DIBART S.; KENT. J.R.L. *Response to periodontal therapy in patients with high or low levels of P. gingivalis, P.*

- inlertriedia, P. nigrescens and B.forsythus. J Clin Periodontol* 1996; 23: 336-345.
11. HAFFAJEE A.D. *Systemic antibiotics: to use or not to use in the treatment of periodontal infections. That is the question. J Clin Periodontol* 2006; 33: 359–361.
 12. HAFFAJEE A.D.; TORRESYAP G, SOCRANSKY S.S. *Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1 year results. J Clin Periodontol* 2007; 34: 243–253.
 13. HAFFAJEE A.D.; PATEL M.; SOCRANSKY S.S. *Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: 148–157.
 14. HERRERA D.; SANZ M; JEPSEN S.; NEEDLEMAN I.; ROLDA'N S. *A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl. 3): 136–159.
 15. KANER, D.; CHRISTAN, C.; DIETRICH, T.; BERNIMOULIJN, J.; KLEBER, B.; FRIEDMANN, A. *Timing affects the clinical outcome of adjunctive systemic antibiotic therapy for generalized aggressive periodontitis. J. Periodontol*, n.7, v.78, jul/2007.
 16. LAVDA, M; CLAUSNITZER, C.E.; WALTERS, J.D. *Distribution of systemic ciprofloxacin and doxycyclin to gingival and gingival crevicular fluid. J. Periodontol*, n.12, v.75, dec/2004.
 17. LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N.P. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. Quinta edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.*
 18. LLAMBÉS, F.; SILVESTRE, F.; HERNÁNDES-MIJARES, A.; GUIHA, R.; CAFFESE, R. *Effect of non-surgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patient. J Clin Periodontol* 2005; 32: 915-920.
 19. LÓPEZ, N.J.; GAMONAL, J.A.; MARTINEZ, B. *Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis. A follow-up study. J. Periodontol*, n.1, v.71, jan/2000.
 20. MATARAZZO F.; FIGUEIREDO L.C.; CRUZ S.E.B.; FAVERI M.; FERES M.; *Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. J Clin Periodontol* 2008; 35: 885–896.
 21. MOMBELLI A.; ZAPPA U.; BRDGGER U.; LANG N.P. *Systemic antimicrobial treatment and guided tissue regeneration. Clinical and*

- microbiological effects in furcation defects. J Clin Periodontol* 1996; 23: 386-396.
22. MOMBELLI A. *Heresy? Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotics only. J Clin Periodontol* 2006; 33: 661–662
23. PRESHAW, P.M.; HEFTI, A.F.; JEPSEN, S.; ETIENNE, D.; WALKER, C.; BRADSHAW, M.H. *Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis - A review. J Clin Periodontol* 2004; 31: 697–707
24. PURUCKER, P.; MERTES, H.; GOODSON, J.M.; BERNIMOULIN, J. *Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. J. Periodontol*, n.9, v.72, set/2001.
25. RAMBERG P.; ROSLING B.; SERINO G.; HELLSTRÖM M.K.; SOCRANSKY S.S.; LINDHE J. *The long-term effect of systemic tetracycline used as an adjunct to non-surgical treatment of advanced periodontitis. J Clin Periodontol* 2001; 28: 446–452.
26. RIBEIRO, E.D.P.; BITTENCOURT, S.; ZANIN, I.C.J.; AMBROSANO, G.M.B SALLUM, E.A.; NOCITI, F.H.; GONÇALVES, R.B; CASATI, M.Z. *Full-mouth ultrasonic debridement associated with amoxicillin and metronidazole in the treatment of severe chronic periodontitis. J. Periodontol*, 2009.
27. ROSE, L.R.; MEALEY, B.L.; GENCO, R.J.; COHEN, D.W. *Periodontia-medicina, cirurgia e implantes*. Editora Santos; 2007
28. SANZ, M.; TEUGHEL, W. *Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus report if the sixth European workshop on periodontology. J Clin Periodontol* 2008; 35 (Suppl.8): 3-7.
29. SEFTON A.M.; MAKELL J.P.; BEIGHTON D.; WHILEY A.; SHAIN H.; FOYLE D.; SMITH S.R.; SMALES F.C.; WILLIAMS J.D. *Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. J Clin Periodontol* 1996; 23/ 998-1003.
30. SERINO G.; ROSLING B.; RAMBERG P.; HELLSTRÖM M.K.; SOCRANSKY S.S.; LINDHE J. *The effect of systemic antibiotics in the treatment of patients with recurrent periodontitis. J Clin Periodontol* 2001; 28: 411–418.
31. SMITH S.R.; FOYLE, D.M.; DANIELS J.; JOYSTON-BECHAL S.; SMALES F.C.; SEFTON A.; WILLIAMS, J. *A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to nonsurgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. J Clin Periodontol* 2002; 29: 54–61

32. SOYSA, N.S.; SAMARANAYAKE, L.P; ELLEPOLA, A.N.B. *Antimicrobials as a contributory factor in oral candidosis – a brief overview.* **Oral Diseases** 2008; 14, 138–143.
33. WALKER, C.; PRESHAW, P.M.; NOVAK, J.; HEFTI, A.F.; BRADSHAW, M.; POWALA, C. *Long-term treatment with sub-antimicrobial dose doxycycline has no antibacterial effect on intestinal flora.* **J Clin Periodontol** 2005; 32: 1163-1169.
34. WALTER C.; WEIGER R. *Antibiotics as the only therapy of untreated chronic periodontitis: a critical commentary.* **J Clin Periodontol** 2006; 33: 938–939.
35. WINKEL E.G.; VAN WINKELHOFF A.J.; TIMMERMAN M.F.; VAN DER VELDEN U.; VAN DER WEIJDEN V G.A. *Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study.* **J Clin Periodontol** 2001; 28:296–305.

