

*Local Antibiotics in Periodontal Diseases***Antibióticos de Liberação Local e Controlada em Periodontia: Minociclina e Doxiciclina****INTRODUÇÃO**

Estudos têm indicado que as várias formas de Doença Periodontal podem estar associadas a microorganismos específicos^{7,21}. O tratamento convencional de raspagem e alisamento radicular (RAP) é inespecífico, pois visa a eliminação da massa bacteriana como um todo. Medidas de supressão ou eliminação de microorganismos específicos do biofilme passam a ter validade, o que vem a incluir o uso de antibióticos.

Nas periodontites crônicas, a RAP, na maioria dos casos, é suficiente. Já nas periodontites agressivas que estão, geralmente, associadas a bactérias altamente virulentas e resistentes ao tratamento convencional, como o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, o uso de antibióticos adjunto ao tratamento mecânico traz efeitos adicionais pela supressão de patógenos específicos²². As infecções periodontais não se caracterizam por invasão maciça de bactérias no interior dos tecidos. O biofilme está aderido à superfície radicular e, portanto, o agente deve chegar em concentrações efetivas não somente nos tecidos mas, também na bolsa periodontal.

Os antibióticos podem ser administrados por via sistêmica ou local. Para que um antibiótico seja útil, o patógeno deve ser exposto a concentrações efetivas do agente por um período adequado de tempo²². Antibióticos sistêmicos são absorvidos e distribuídos para todos os tecidos no organismo e, com o tempo, seus níveis começam a diminuir sendo que uma nova dose deve ser administrada para manter níveis terapêuticos requerendo a obediência do paciente¹⁵. O risco de desenvolvimento de espécies resistentes é verdadeiro, o que pode também ocorrer em outros sítios do organismo que não o sítio desejável para a ação. Interações com outras drogas é um problema reconhecido. Tetraciclina podem reduzir o efeito de contraceptivos orais². Contudo, o uso sistêmico pode eliminar patógenos periodontais de outras partes da boca promovendo benefícios profiláticos^{22,17}, principalmente em lesões associadas ao *A. actinomycetemcomitans*, com capacidade de invadir tecidos e túbulos dentinários¹ o que possibilita a recolonização da área subgingival após o tratamento.

A concentração de um antibiótico necessária para inibir bactérias no biofilme pode ser diversas vezes maior do que a concentração usada para inibir as mesmas bactérias em culturas planctônicas. A doxiciclina precisa de níveis de 10 vezes a concentração inibitória mínima (MIC) para inibir o *A. actinomycetemcomitans* no biofilme e de 50 vezes a MIC para inibir a *P. gingivalis*⁵. Assim, o uso local de antibióticos traz vantagens pois atinge concentrações no fluido gengival 100 vezes maiores que as obtidas com o uso sistêmico^{22,23} atuando como bactericidas.

Antimicrobianos podem ser usados localmente em diversas formas. Enxagatórios são ineficazes na penetração subgingival, enquanto a irrigação direta parece ter penetração parcial¹⁹. O maior problema é a manutenção de doses efetivas por tempo adequado. Bolsas com 5mm de profundidade de sondagem apresentam um fluxo do fluido gengival de 20ul/h de modo que o fluido gengival é substituído 40 vezes por dia. Desta maneira, mesmo com aplicação direta de agentes concentrados a duração de ação pode ser menor que 15 minutos¹¹. O uso de agentes com alta substantividade poderia ser uma alternativa, porém a área subgingival é muito restrita

- Roberto F.M. Lotufo

Professor de Periodontia da FO/São Paulo/USP

- Karla Z. Kantorski

Mestranda em Periodontia pela FO/São Paulo/USP

- Gláucia S. Zimmermann

Mestranda em Periodontia pela FO/São Paulo/USP

Os AA verificam a situação atual, do uso de antibióticos no tratamento da doença periodontal, tanto de uso sistêmico como local

TABELA 1

RESULTADOS CLÍNICOS DE TRABALHOS UTILIZANDO MINOCICLINA

REF.	AMOSTRA	DISPOSIT.	CRITÉRIO	T	TRAT. e	PCS mm	NCI mm	Redução da PCS/2mm
				Meses				
Braswell et al. ³ 1992	47 P. Adulto	microesfera	PCS/5mm	6	M	1,5	0,9	
					M+RAP	1,9	1,0	
					RAP	1,7	0,6	
Van Steenberghe et al. ²⁵ 1993	108 P. Adulto	gel	PCS/5mm	3	RAP+M	1,7	0,8	
					RAP+PLAC	1,4	0,8	
			PCS/7mm	3	RAP+M	3,1	1,3	
					RAP+PLAC	2,1	0,9	
Jones et al. ¹⁴ 1994	39 P. Adulto	microesfera	PCS/5mm	6	RAP	0,9	0,6	21,2%
					RAP+M	1,3	0,4	
					M	0,8	0,1	
Timmerman et al. ²⁴ 1996	20 P. Adulto	unguento	PCS/5mm	18	RAP+M	1,4	2,3	
					RAP+PLAC	1,3	2,3	
			PCS/7mm	18	RAP+M	1,7	2,9	
RAP+PLAC	1,8	3,2						
Graça et al. ²³ 1997	30 P. Adulto	unguento	PCS 5-10mm	3	RAP+M	2,6	2,0	
					RAP+PLAC	2,3	1,6	
Willians et al. ²⁸ 2001	748 P. Crônica	microesfera	PCS/5mm	9	RAP	1,08		32,87%
					RAP+PLAC	1,0		
					RAP+M	1,32		
			PCS/6mm	9	RAP	1,05		
					RAP+M	1,46		
					RAP	0,98		
PCS/7mm	9	RAP	0,98					
		RAP+M	1,99					

M: minociclina local; RAP: raspagem e alisamento radicular; PLAC: placebo; T: tempo; TRAT: tratamento;

PCS: profundidade clínica de sondagem; NCI: nível clínico de inserção.

para que a substância ligada às superfícies promova ação adequada. Entre os antibióticos, as tetraciclina apresentam substantividade¹⁷. Sistemas de liberação local e controlada surgiram com o objetivo de promover, artificialmente, substantividade¹⁶. O uso de antibióticos da família das tetraciclina, nestes tipos de dispositivos, vem sendo alvo de interesse, haja vista as suas ações de inibição de bactérias orais e de collagenases.

Tetraciclina são antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro capazes de inibir collagenases sendo útil no tratamento de doenças caracterizadas por excessiva perda de colágeno⁹.¹⁰. A doxiciclina apresenta o maior índice de redução na ação das collagenases 70%, seguida pela minociclina 45% e tetraciclina 23%⁸. Também inibem a síntese de radicais oxigênio pelos neutrófilos que são usados para ativar collagenases latentes²⁹.

EFICÁCIA CLÍNICA DA MINOCICLINA:

O uso sistêmico da minociclina tem demonstrado reduzir microorganismos subgingivais. Entretanto, o uso local pode minimizar efeitos colaterais e o problema de obediência do paciente. VAN STEENBERGHE et al.²⁵, em 1993, verificaram o efeito da minociclina local como adjunto à RAP em um estudo paralelo e duplo cego. Nas bolsas que apresentavam, inicialmente, profundidade clínica de sondagem (PCS) >7mm a redução, após 6 meses, foi 1mm maior para o grupo que recebeu o antibiótico associado à RAP quando comparado ao grupo que recebeu

somente RAP. WILLIAMS et al.²⁸, em 2001, encontraram após 9 meses uma diferença de 1,01mm para o grupo que recebeu como adjunto a minociclina local. Contudo TIMMERMAN et al.²⁴, em 1996, não verificaram diferenças em um período de tempo maior. Diferenças não tão significantes são encontradas quando as bolsas apresentavam, inicialmente, PCS >5mm. Nestes casos a redução da PCS, em vários estudos^{3, 25, 14, 24} foi maior nos grupos que também receberam a minociclina. Entretanto, esta diferença não foi clinicamente significativa. Os resultados de vários trabalhos têm demonstrado que o uso de antibióticos locais associados ao tratamento periodontal convencional resultam em melhor resposta clínica em bolsas inicialmente mais profundas. Quando tratamentos isolados de minociclina local ou raspagem são comparados, a minociclina não promove resultados clínicos mais satisfatórios.

EFICÁCIA CLÍNICA DA DOXICICLINA:

Hiclato de doxiciclina aplicado localmente tem demonstrado, em estudos clínicos paralelos, obter resultados clínicos equivalentes à RAP^{4, 27}. Alguns estudos utilizaram pacientes que já tinham sido submetidos a tratamento periodontal cirúrgico ou não cirúrgico apresentando Doença Periodontal Recorrente. Presumindo que RAP falharam em estabilizar sítios doentes durante a terapia inicial, a liberação local de doxiciclina torna-se uma importante alternativa no tratamento.

WENSTRÖN et al.²⁷, em 2001, em estudo multicentro, avaliaram os resultados clínicos de dois tipos de tratamento: debridamento ultrassônico subgingival associado a aplicação subgingival de doxiciclina (grupo teste) e RAP (grupo controle). Após 3 meses de observação, a redução da PCS foi semelhante entre os dois grupos. Contudo, a porcentagem de sítios que ganharam 2mm ou mais de inserção clínica foi de 38% no grupo teste e 30% no grupo controle. A porcentagem de sítios com necessidade de retratamento foi de 42% no grupo teste e 50% no controle. Foi demonstrado, portanto, que um único episódio de debridamento ultrassônico de 45 minutos associado a doxiciclina local propiciou um resultado clínico equivalente à RAP. Além disso, o tempo disponibilizado para o tratamento foi menor no grupo teste.

Na Terapia Periodontal de Suporte de pacientes que receberam como tratamento doxiciclina local ou RAP, observou-se que o tratamento com doxiciclina local não resultou na recorrência da doença periodontal em maior grau do que nos pacientes que receberam RAP⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os estudos científicos abordados, é possível concluir que:

1. Antibióticos locais podem trazer algumas vantagens em relação ao uso sistêmico.
2. Doxiciclina e minociclina são antibióticos que além de terem atuação sobre bactérias periodontais apresentam capacidade de inibir collagenases.
3. O uso de minociclina local como adjunto à raspagem parece trazer benefícios adicionais, o que não significa que estes benefícios sejam clinicamente significantes frente ao resultado do tratamento. Doxiciclina local parece demonstrar melhoras clínicas equivalentes à RAP.
4. Faltam na literatura trabalhos clínicos que avaliem o

RESULTADOS CLÍNICOS DE TRABALHOS UTILIZANDO DOXICICLINA

REF.	AMOSTRA	DISPOSIT.	CRITÉRIO	T meses	TRAT.	PCS mm	NCI mm	Redução da PCS≥2mm
Drisko et al. ⁴ 1998	411	gel	PCS≥5mm	9	RAP	0,9	0,7	31%
					DOX	1,1	0,8	31%
Drisko et al. ⁴ 1998	411	gel	PCS≥5mm	9	RAP	1,3	0,9	43%
					DOX	1,3	0,8	41%
Polson et al. ²⁰ 1997	108 P. Adulto	gel	PCS≥5mm	9	DOX	1,8	1,0	
					VEIC	1,2	0,6	
					DOX	1,5	0,6	
					VEIC	1,1	0,5	
			PCS 5 a 6mm	9	DOX	2,6	1,4	
					VEIC	1,7	0,9	
Wenstrom et al. ²⁷ 2001	105 P. Crônica	gel		3	RAP	1,3	0,5	
					RAP+DOX	1,5	0,8	

RAP: raspagem e alisamento radicular; DOX: doxiciclina local; VEIC: veículo; T: tempo; TRAT: tratamento;

PCS: profundidade clínica de sondagem; NCI: nível clínico de inserção.

	VANTAGENS	DESVANTAGENS
ANTIBIÓTICO LIBERAÇÃO LOCAL E CONTROLADA	- alta concentração no FCG - pode funcionar como bactericida - não depende do paciente - reduz efeitos colaterais - sem interações com outros - menor risco de resistência	- custo elevado para ser usado em doença generalizada - não estão disponíveis no mercado brasileiro
ANTIBIÓTICO SISTÊMICO	- elimina patógenos de outras áreas da boca promovendo efeitos profiláticos	- depende do paciente - interações com outras drogas - maior risco de resistência bacteriana

FCG: fluido gengival

efeito de antibióticos locais em casos de Periodontites Agressivas.

RESUMO

Os antibióticos locais parecem estar se tornando uma alternativa nos casos em que a raspagem e alisamento radicular não conseguem bons resultados, principalmente em sítios isolados. Deste modo, o paciente não é exposto a ação de antibióticos de forma sistêmica. Entretanto, estamos ainda distantes de agentes que possam, de maneira prática, rápida e econômica substituir o tratamento convencional.

SUMMARY

The local antibiotics seem to be becoming an alternative in the cases in that the scaling and root planning don't get good results, mainly in isolated sites. This way, the patient is not exposed the action of antibiotics in a systemic way. However, we are still distant of agents that can, in way practical, fast and economical to substitute the conventional treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADRIAENS, P.A.; DE BOEVER, J.A.; LOESCHE, W.J. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol*, v.59, p.222-230, 1988.
- BARNETT, M. L. Inhibition of oral contraceptive effectiveness by concurrent antibiotic administration. *J Periodontol*, v.56, p.18-20, 1984.
- BRASWELL, L. et al. Local delivery of minocin to periodontal lesions in a slow-release polymer. *J Dent Res (Abstracts # 1115)*, v.71, 1992.
- DRISKO, C.H. The use of locally-delivered doxycycline in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol*, v.25, p.947-958, 1998.
- EICK, S.; SELTMANN, T.; PFISTER, W. Antibiotics on periodontopathogenic bacteria in biofilm. *J Dent Res (Abstracts # 347)*, 80, 2001.
- GARRET, S. et al. The effect of locally delivered controlled-release doxycycline or scaling and root planing on periodontal maintenance patients over 9 months. *J Periodontol*, v.71, p.22-30, 2000.
- GENCO, R. J. Antibiotics in the treatment of human periodontal diseases. *J Periodontol*, p.545-558, 1981.
- GLABER, W. L.; CREAMER, H. R. Suppression of human neutrophil functions by tetracyclines. *J Periodontol Res*, v.28, p.52-58, 1991.
- GOLUB, L.M. et al. Tetracyclines inhibit tissue collagenases effects of ingested low doses and local delivery systems. *J Periodontol*, P.93-97, 1985.

- GOLUB, L.M. et al. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. *J Periodontol Res*, V.18, P.516-526, 1983.
- GOODSON, J. M. Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. *J Dent Res*, v.68, p.1625-1632, 1989.
- GOULDING, M. et al. Release of Minocycline After Subgingival Deposition by Use of a Resorbable Polymer. *J Periodontol (Research Forum Abstracts)*, v.62, p.84-85, 1991.
- GRAÇA, M.A. et al. A Randomized Controlled Trial of a 2% Minocycline Gel as an Adjunct to Non-surgical Periodontal Treatment, using a design with multiple matching criteria. *J Clin Periodontol*, v.24, p.249-253, 1997.
- JONES, A. et al. Clinical and microbiological effects of controlled release locally delivered minocycline in periodontitis. *J Periodontol*, v.65, p.1058-1066, 1994.
- KORNMAN, K. Controlled release local delivery antimicrobials in periodontics: Prospects for the Future. *J Periodontol*, v.64, p.782-791, 1993.
- MCCALPINE, R. et al. Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement oral hygiene instruction and root debridement. *J Clin Periodontol*, v.12, p.568-577, 1985.
- MULLER, H.P.; LANGE, D.E.; MULLER, R.F. A 2 year study of adjunctive minocycline HCl in Actinobacillus actinomycetemcomitans - Associated Periodontitis. *J Periodontol*, V.64, P.509-519, 1993.
- PAQUETTE, D. et al. A pharmacokinetic study of a locally delivered minocycline therapeutic system. *J Clin Periodontol*, supplement 1, v.7, p.24, 2000.
- PITCHER, G.R.; NEWMAN, H.N.; STRAHAN, J. D. Access to subgingival plaque by disclosing agents using mouthrinsing and direct irrigation. *J Clin Periodontol*, v.7, p.300-308, 1980.
- POLSON, A.M. et al. Multi-center comparative evaluation of subgingivally delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment of periodontitis. II - Clinical results. *J Periodontol*, v.68, p.119-126, 1997.
- SLOTS, J. et al. Periodontal therapy in humans: I-Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol*, v.50, p.495-509, 1979.
- SLOTS, J.; RAMS, T.E. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol*, v.17, p.479-493, 1990.
- STOLLER, H.N. et al. The Pharmacokinetic Profile of a Biodegradable Controlled-Release Delivery System Containing Doxycycline Compared to Systemically Delivered Doxycycline in Gingival Crevicular Fluid, Saliva, and Serum. *J Periodontol*, v.69, p.1085-1091, 1998.
- TIMMERMAN, M. et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, v.23, p.707-716, 1996.
- VAN STEENBERGHE, D. et al. Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: A Randomized, Double Blind, Vehicle Controlled, Multicenter Study. *J Periodontol*, v.64, p.637-644, 1993.
- WALKER, C.; SANTUCCI, E. The effect of a locally delivered minocycline periodontal therapeutic system on the flora fecal. *J Clin Periodontol*, supplement 1, p.24, 2000.
- WENNSTRÖM, J.L. et al. Utilisation of locally delivered doxycycline in non-surgical treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, v.28, p.753-761, 2001.
- WILLIAMS, R. et al. Effect of locally delivered microencapsulated minocycline in patients with periodontitis who are smokers. *J Dent Res (AADR Abstracts # 838)*, 2001.
- YANAGIMURA, M.; KOIKE, F.; HARA, K. Collagenase activity in gingival crevicular fluid and inhibition by tetracyclines. *J Dent Res*, 68 (special issue), p.1691-1693, 1989.