**ANÁLISE DO PROTOCOLO ANTIBACTERIANO PROPOSTO PARA O TRATAMENTO DE PERIODONTITES NA ÚLTIMA DÉCADA: REVISÃO DE LITERATURA**

socepis1@gmail.com Sociedade Cearense de Pesquisa e Inovações em Saúde

**Renata Hellen Morais Sales1, Maria Solange Marques2, Sandryelle de Andrade Rodrigues2, Ana Luíza de Aguiar Rocha Martin3**

1 Centro Universitário Doutor Leão Sampaio - Unileão (renatahellenmoraissales@gmail.com)

² Centro Universitário Doutor Leão Sampaio – Unileão.

3 Centro Universitário Doutor Leão Sampaio – Unileão. Orientadora.

**Resumo:** A periodontite é uma doença que atinge os tecidos de sustentação do dente e possui etiologia relacionada ao crescimento de microrganismos em biofilmes bacterianos. Pode ocasionar a perda do elemento dentário, e como consequência, desencadear problemas na função mastigatória, estética, fonética e até mesmo afetar a vida social do indivíduo. O objetivo deste estudo foi analisar o protocolo antibacteriano proposto para o tratamento das periodontites – agressiva, crônica e necrosantes –, através da revisão de artigos publicados entre os anos de 2010 e 2020. A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando os bancos de dados eletrônicos do Pubmed, Lilacs, Medline e Google acadêmico. Nos artigos analisados foi possível realizar uma comparação do efeito das concentrações e a duração do uso dos antibióticos, em que o critério para saber a eficácia foi o aumento do nível de inserção clínica (CAL) e redução da profundidade de sondagem (DP). Com base nas pesquisas analisadas, foram observados os parâmetros dose e tempo de administração, a fim de verificar a eficácia do protocolo ao final do tratamento. Desse modo, podemos observar que ainda há divergência de opinião entre os autores, não havendo concordância na literatura acerca da dose e duração ideais a serem administradas. Apesar disso, muitos protocolos utilizam Amoxicilina (AMX) + Metronidazol (MTZ) por sete dias, embora haja indícios que comprovem a eficácia do uso por 14 dias.

**Palavras-chave/Descritores**: Periodontite. Protocolo. Antibacteriano.

**Área Temática:** Inovações em Farmacologia e no Desenvolvimento medicamentoso.

1. **INTRODUÇÃO**

O biofilme é formado pela deposição de microrganismos em uma superfície e possui elevado grau de organização, podendo causar danos indiretos e diretos ao periodonto - sendo o indireto quando o sistema imunológico responde e o direto quando ocorre uma desmineralização do tecido dental (PRIETTO, 2017). O acúmulo de biofilme ocasiona danos ao periodonto que resultam em uma resposta inflamatória desencadeada pelo sistema imunológico, que inicia com a gengivite e, caso o dano não seja reparado, pode evoluir para a periodontite.

A periodontite é uma doença que atinge os tecidos de sustentação do dente, na qual predominam bactérias anaeróbicas (PRIETTO, 2017).

A etiologia da periodontite está intimamente ligada a manifestação da disbiose bacteriana pró-inflamatória através do crescimento excessivo de germes específicos, principalmente gram-negativo, em biofilmes bacterianos. (PRETZL et al., 2019, p.2)

 A periodontite agressiva afeta principalmente indivíduos jovens com idade inferior a trinta anos e que se apresentam sistemicamente saudáveis, onde há uma rápida progressão e destruição dos tecidos, em que a quantidade de fatores locais presentes, como por exemplo a placa bacteriana e o cálculo, não condizem com a destruição presente nessa condição clínica. Pode apresentar-se como localizada e generalizada: quando localizada atinge principalmente os molares e os incisivos, apresentando também uma perda de inserção clínica de 4 mm. Em contraste com a localizada, a generalizada se caracteriza por afetar pelo menos mais três dentes diferentes, além dos afetados na periodontite agressiva localizada. Além disso, na periodontite generalizada, há inserção clínica de 4 mm em no mínimo oito dentes permanentes. (RABELO et al., 2015).

 Por outro lado, a periodontite crônica é caracterizada pela presença de irritantes locais compatíveis com a severidade da doença. Apesar de ocorrer mais comumente em adultos, pode estar presente em pacientes jovens e afetar ambas as dentições. A progressão varia entre leve e moderada, porém podem ocorrer períodos de progressão rápida. (NAIFF, ORLANDI, SANTOS, 2012).

Existe também as doenças periodontais necrosantes, que podem ser classificadas como gengivite ulcerativa necrosante (GUN), periodontite ulcerativa necrosante (PUN) e estomatite ulcerativa necrosante (EUN). Essas doenças têm etiologia multifatorial e podem se agravar com a presença de fatores como tabagismo, etilismo, comprometimento sistêmico, restaurações mal adaptadas e apinhamentos. A estomatite ulcerativa necrosante é a mais grave de todas, onde ocorre uma grande destruição do periodonto. O diagnóstico das lesões geralmente é feito apenas com o clínico, podendo ser usado exames de imagem como complemento, para que seja diagnosticada uma possível perda óssea. (MICHEL et al., 2012)

 As condições clínicas descritas anteriormente, normalmente não são tratadas somente com procedimentos manuais, como raspagem utilizando curetas ou cubas ultrassônicas e a implementação de orientações de higiene oral, por isso é necessário fazer o uso de antibióticos sistêmicos adjuvantes para ter um tratamento adequado. Um dos protocolos mais usados para tratar essas patologias é o uso do metronidazol (MTZ) junto com a amoxicilina (AMX). Ainda que o benefício dessa administração de antibióticos esteja bem registrado nos artigos, ainda não há um protocolo ideal, pois, as prescrições desses antibióticos se baseiam nas usadas na medicina, e isso não é ideal pois as características da periodontite comumente não são observadas nas infecções médicas. (BORGES et al., 2017)

Este estudo teve como objetivo analisar o protocolo antibacteriano proposto para o tratamento das periodontites, através da revisão dos artigos da última década.

1. **METODOLOGIA**

O presente trabalho foi construído através de uma revisão de literatura, possibilitada por meio de uma pesquisa bibliográfica efetuada no período de junho a julho de 2020, utilizando os bancos de dados eletrônicos do Pubmed, Lilacs, Medline e Google acadêmico. As palavras-chave utilizadas durante a busca foram “Periodontite”, “Protocolo” e “Antibacteriano”. Foram incluídos Ensaios Clínicos Randomizados, Estudos Experimentais e Revisões Sistemáticas, que abordavam os protocolos antibacterianos na periodontite em que se analisava diferentes medicamentos, tempo de administração e a concentração no tratamento das periodontites graves, publicados de 2010 a 2020. Foram excluídos revisões de literatura, estudos que analisaram pacientes com doenças sistêmicas, gravidez e que não investigaram o uso da antibioticoterapia como adjuvante para tratamento da periodontite.

1. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A busca identificou 526 artigos, dentre os quais foram selecionados doze que atenderam aos critérios de inclusão. Nestes, foi relatado a eficácia do uso de antibacterianos sistêmicos como adjuvante no tratamento da periodontite, mostrando ter efeito benéfico quando associado ao tratamento mecânico, por aumentar o nível de inserção clínica e reduzir a profundidade de sondagem.

Análises mostraram que a clorexidina (CHX) tem um efeito benéfico e diminui a atividade das metoproteinases da matriz (MMPS), sendo assim muito importante o uso desse medicamento no tratamento da periodontite. As MMPS são enzimas proteolíticas que podem ter origem em várias células inflamatórias. Essas enzimas facilitam o processo inflamatório consequentemente contribuem para destruição do periodonto. (PRIETTO, 2017) “Outras pesquisas confirmaram que a irrigação subgengival com CHX reduz a inflamação periodontal, o sangramento, a profundidade da bolsa periodontal e a placa subgengival”. (ZORKO, JERALA, 2008 *apud* PRIETTO, 2017, p. 17). “Em dosagens elevadas a CHX tem ação bactericida, causa a precipitação e coagulação das proteínas citoplasmáticas levando a morte celular bacteriana” (ZANATTA; RÖSSING, 2007 *apud* PRIETTO, 2017, p.17).

Estudos in vitro sugerem que há um aumento da resistência a antibióticos no biofilme após 24 horas da sua formação inicial, o que nos dá a ideia de fazer o uso adjuvante de antibióticos poucas horas após a remoção mecânica do biofilme. (RABELO et al., 2015)

Uma avaliação realizada no ano de 2016 analisou os protocolos de antibióticos sugeridos a pacientes com periodontite agressiva generalizada. A associação entre amoxicilina e metronidazol pareceu ser efetiva contra o actinobacillus actinomycetemcomitans. Todavia, pode ocasionar efeitos adversos, desde desconfortos gastrointestinais a eventos mais graves, como erupção cutânea grave. A azitromicina, por sua vez, pode ser utilizada por um menor período de tempo e há um relato inferior de efeitos adversos ocasionados por sua administração. A moxifloxacina demonstrou-se tão eficaz quando amoxicilina + metronidazol, necessitando de apenas um comprimido por dia e com custo reduzido. Concluiu-se que embora alguns protocolos mostrem benefícios clínicos como redução da profundidade de sondagem e aumento do nível de inserção clínica, bem como significativa redução ou supressão da carga microbiana supragengival, é necessário que seja associado a uma terapia periodontal de suporte, tendo em vista que há possibilidade de recolonização. (ANDERE et al., 2016)

A associação de antibióticos sistêmicos com a raspagem para as periodontites agressivas e crônicas é indicada desde 1989, pois ambas mostraram ter um efeito benéfico. Os antibióticos associados levaram a um efeito clínico satisfatório no tratamento, em comparação aos pacientes que foram tratados apenas com raspagem e alisamento radicular. Alguns estudos indicam a administração simultânea à remoção mecânica do biofilme das superfícies, especialmente da subgengival. No protocolo MTZ + AMX existe uma variabilidade na concentração do metronidazol, pois o mesmo pode se apresentar em diferentes concentrações, sendo administrado a cada 8 horas, durante 7 ou 14 dias. Nos artigos analisados foi possível realizar uma comparação do efeito dessas concentrações e a duração do uso dos antibióticos, em que o critério para saber a eficácia foi o aumento do nível de inserção clínica (CAL) e redução da profundidade de sondagem (DP). (BORGES et al.,2017)

Uma análise da duração e dose ideais de AMX + MTZ como terapia complementar ao tratamento não cirúrgico da periodontite foi realizada em 2017. Observou-se que o risco de ocorrência de eventos adversos foi minimamente maior nos grupos que utilizaram doses mais altas e durações mais longas (0,04 e 0,05, respectivamente). Três meses após o tratamento não foi relatado diferença clínica significativa que justificasse a utilização de doses ou durações diferentes de amoxicilina + metronidazol. Desse modo, indicou-se uma dose mais alta por um menor período de tempo – 500/500mg ou 500/400 mg durante sete dias -, a fim de minimizar o risco de resistência a antibióticos. (MCGOWAN, MCGOWAN, IVANOVSKI, 2017)

Ademais, ao contrário de um estudo que afirma ter resultados benéficos com 6 meses a 1 ano de antibioticoterapia com MTZ + AMX , um estudo de 3 meses com os mesmos medicamentos e com o mesmo tempo de administração que mostrou ser benéfica no estudo anterior, relatou que não foram encontradas diferenças nos resultados entre os grupos de doses altas e baixas, recomendando assim o uso de 400mg/500mg ou 500mg/500mg por 7 dias, a cada 8 horas, ou seja, uma dose mais alta por um menor período de tempo. (MARTÍN-CABEZAS, HUCK, 2019)

Por outro lado, outro estudo publicado em 2017 e realizado durante um ano na cidade de Guarulhos - SP, pela Universidade de Guarulhos, com quatro grupos testes, em que constavam os mesmos medicamentos apenas uma mudança na concentração do metronidazol e a quantidade de dias da terapia. Um grupo usou metronidazol 250 mg por 14 e outro usou 400 mg por 14 dias, ambos utilizaram juntamente amoxicilina 500 mg, administrados a cada 8 horas. Outros dois grupos utilizaram MTZ + AMX por 7 dias, porém um utilizou a concentração do MTZ 250mg e o outro 400 mg. Além disso, existia grupo controle, em que os pacientes foram tratados com descamação e aplainamento radicular + placebo por 14 dias. Foram comparados os quatro grupos testes e o grupo controle, detectando mais benefícios no CAL e DP, na antibioticoterapia de 14 dias utilizada no grupo teste. Com isso, foi possível observar que não importou a concentração do metronidazol, mas sim o tempo. Além disso, com a amoxicilina e o metronidazol foi notado também um efeito benéfico em bolsas maiores de 6 mm, em pacientes com periodontite crônica e em outros casos com periodontite agressiva. (BORGES, I. et al., 2017, p. 7); (PRETZL, et al., 2019)

Uma possível plausibilidade biológica para esses achados é a conhecida tolerância inerente à os agentes antibacterianos de bactérias associadas ao biofilme. Provavelmente seriam necessários períodos mais longos de exposição a antibióticos para matar microrganismos que vivem na estrutura subgengival do biofilme altamente organizado. (BORGES, I. et al, 2017, p. 7)

Uma pesquisa feita em 2014, relacionou o uso de antibióticos associado a descamação e aplainamento radicular (SRP), para o tratamento da periodontite agressiva. Na pesquisa foram realizados quatro conjuntos de comparações entre medicamentos e SRP, onde os medicamentos foram azitromicina (AZI), doxiciclina (DOX), metronidazol e MTZ + AMX, analisando a redução da profundidade de sondagem e o ganho do nível de inserção clínica na Meta-análise pareada padrão. Os resultados indicaram um ganho mais significativo no nível de inserção clínica quando SRP foi associado a AZI, entretanto, quando analisado a DP, não houve maiores mudanças observadas. No que diz respeito à SRP + DOX versus SRP, não houveram diferenças significativas no ganho de CAL e nem da DP entre os grupos. Para os pacientes tratados com SRP + MTZ versus SRP, foram encontrados resultados estatisticamente maiores na CAL e no grupo SRP + MTZ / AMX versus SRP + placebo, os resultados obtidos mostraram um ganho maior na redução da DP para o grupo que foi tratado com SRP + MTZ associado à AMX. No estudo também foi observado um ganho de inserção clínica, redução da profundidade de sondagem, quando usado metronidazol associado à SRP, do que para SPR + placebo. Foi concluído que o uso de antibiótico associado ao tratamento mecânico teve uma redução na profundidade de sondagem e aumento de nível de inserção clínica, comparado quando é feito apenas o tratamento mecânico. (RABELO et al., 2015)

Em relação ao tratamento da periodontite crônica, foi realizado um estudo clínico controlado e randomizado, duplo-cego, comparou os efeitos clínicos da administração de MTZ + AMX com repetidas aplicações da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) como terapia complementar ao tratamento dessa doença. A pesquisa foi realizada dividindo dois grupos: Em um deles houve associação entre o tratamento mecânico (descamação e aplainamento radicular) e o uso sistêmico de MTZ (400mg a cada 8 horas, durante 7 dias) e AMX (500 mg a cada 8 horas, durante 7 dias). No outro grupo, houve associação entre o tratamento mecânico e a terapia fotodinâmica antimicrobiana, que foi realizada utilizando azul de metileno e um laser de baixo nível em todos os locais com profundidade de sondagem inferiores ou iguais a 5 mm. No início e após 90 dias realizou-se os exames clínicos, utilizando como parâmetros para medição o nível de sangramento à sondagem, a DP e o CAL. Concluiu-se que ambas as terapias foram eficazes de maneira equivalente quando associadas ao tratamento mecânico convencional, pois foi observado aumento de inserção clínica, controle da inflamação e eliminação de bolsas residuais. (THEODORO et al., 2017)

 Em 2018 foi realizada uma observação com o intuito de avaliar comprimidos bucais mucoadesivos contendo metronidazol. Os polímeros mucoadesivos utilizados foram hidroxipropilmetilcelulose K4M (HPMC) e Carbopol 940® (CP). O desintegrante usado foi o glicolato de amido sódico (SSG) e o ligante foi o polivinil pirolidona K30 (PVP). Oito formulações foram realizadas, caracterizadas por diferentes parâmetros físico-químicos, porém todas efetuadas pelo método de compressão direta. Os resultados mostraram que a formulação F1, contendo hidroxipropilmetilcelulose K4M (37,5 mg) e Carbopol 940® (25 mg), apresentou a melhor liberação de metronidazol (100,5%) com cinética de liberação de Korsmeyer-Peppas baseada em difusão. (RAZZAQ et al., 2018)

Além dos tratamentos já citados, o da periodontite ulcerativa necrosante difere um pouco dos demais. A PUN é uma doença caracterizada por apresentar vermelhidão, sangramento, ulceração, dor e perda óssea alveolar, além de possuir rápida progressão. No paciente HIV positivo, é indicado o debridamento da lesão em associação ao uso de MTZ, em 4 doses ao dia por até 5 dias, com bochecho de CHX 0,12%. Em uma pesquisa utilizando esse medicamento, o alívio da dor ocorreu, em média, após 36 horas da administração das medicações, e a resolução inicial das lesões foi observada cinco dias após início do tratamento. (MICHEL et al., 2012) Outros estudos foram realizados e mostraram que “metronidazol 250mg de 6/6 horas durante cinco dias, associado a uma terapia inicial com debridamento local e irrigações diárias com solução salina e Polivinil Pirrolidona Iodo (PVPI) a 10%” (BARR & ROBBINS, 1996 *apud* MICHEL et al, 2012, p.38) é bastante eficaz.

Com relação ao tratamento para os indivíduos que apresentam Estomatite Ulcerativa Necrosante, o protocolo é dividido em quatro etapas. A primeira é o debridamento mecânico dos tecidos necróticos com irrigação de PVPI a 10%, e em seguida deve ser administrado MTZ (250 mg) por um período de 4 a 5 dias, a cada 6 horas. A segunda fase será a utilização de bochechos, com a clorexidina 0,12%, essa fase tem início ainda na primeira sessão de tratamento. A terceira fase deve ser acompanhamento do paciente, o qual deve retornar 24 horas após o tratamento para uma reavaliação da condição de higiene oral e verificação da necessidade de novamente realizar o debridamento dos tecidos necróticos, como também realizar raspagem e alisamento radicular. Por fim, a quarta fase é composta pelo período de acompanhamento mensal. (MICHEL et al., 2012)

Para obter um tratamento periodontal de sucesso é necessário remover os patógenos, através da limpeza mecânica de todas as superfícies, seja ela supragengival ou subgengival, e ter uma manutenção de baixos níveis de índice de placa visível após a SRP, onde o paciente tem total importância nesse critério. Por esse motivo, deve-se ter um acompanhamento da escovação e demais artifícios para manter a condição de saúde bucal após o tratamento, devendo haver um atendimento de manutenção para verificar a condição clínica e a antibioticoterapia. (BORGES et al., 2017)

1. **CONCLUSÃO**

Com base nas pesquisas analisadas, foi observado uma concordância entre os autores em relação ao antibacteriano a ser usados nas periodontites, no entanto ainda há divergência acerca da dose e tempo de tratamento. Apesar da maioria dos protocolos utilizarem amoxicilina associada ao metronidazol durante 7 dias, há evidências que indicam uma maior eficácia do uso por 14 dias. Além disso, a maioria dos estudos relata um maior impacto obtido na eficácia do tratamento ao considerar o tempo de administração do metronidazol e não a dose. (THEODORO et al., 2017) Desse modo, é necessário que outros estudos sejam realizados, a fim de verificar qual regime terapêutico melhor de adequa ao manejo farmacológico das periodontites.

1. **REFERÊNCIAS**

**1.** PRIETTO, N, R. **Tratamento da periodontite experimental em ratos com clorexidina como adjuvante à terapia periodontal não-cirúrgica.** - Universidade Federal De Pelotas, Pelotas, 2017.

**2.** PRETZL, B. et al. Administration of systemic antibiotics during non-surgical periodontal therapy-a consensus report. **Clin Oral Investig**, v. 23, Ed. 7, p. 3073-3085, 2019. doi:10.1007/s00784-018-2727-0

**3.** RABELO, C. C. et al. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. **Journal of clinical periodontology**, v. 42, Ed. 7, p. 647- 657, 2015. doi:10.1111/jcpe.12427

**4.** NAIFF, P, F., ORLANDI P. P. e SANTOS, M. C. D. IMUNOLOGIA DA PERIODONTITE CRÔNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Scientia Amazonia**, v. 1, n.2, p. 28-36, 2012.

**5.** MICHEL, M. et al. Doenças Periodontais Necrosantes e uso de Antimicrobianos como Terapia Adjunta-Revisão de literatura. **Braz J Periodonto**, v-22, 2012.

**6.** BORGES, I. et al. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. **Journal of clinical periodontology**, v. 44, Ed.8, p. 822-832, 2017. doi:10.1111/jcpe.12721

**7.** ANDERE, N. M, R. B. et al. Terapia antibiótica como adjuvante à terapia mecânica para o tratamento de periodontite agressiva generalizada. **ImplantNewsPerio**, São Paulo, 2016.

**8.** MCGOWAN, K. MCGOWAN, T. IVANOVSKI, S. Optimal dose and duration of amoxicillin‐plus‐metronidazole as an adjunct to non‐surgical periodontal therapy: A systematic review and meta‐analysis of randomized, placebo‐controlled trials. **Journal of clinical periodontology**, v. 45, Ed. 1, p. 56-67, 2017. https://doi.org/10.1111/jcpe.12830

**9.** MARTÍN-CABEZAS, R. HUCK, O. No evidence to support benefit of 14-day courses of amoxicillin-plus-metronidazole as adjunct to non-surgical periodontal treatment at three months**. Evid Based Dent**, v. 20, p. 16-17, 2019. doi:10.1038/s41432-019-0013-x

**10.** THEODORO, L.H. et al. Comparison of repeated applications of aPDT with amoxicillin and metronidazole in the treatment of chronic periodontitis: A short-term study. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 174, p. 364-369,2017.

**11.** RAZZAQ, S. et al. Development and evaluation of mucoadhesive buccal tablet containing metronidazole for the treatment of periodontitis and gingivitis. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 31, Ed. 5, p. 1903-1910, 2018.

**12.** SIMBERG, A. F. FERES, M. Efeitos dos Antibióticos Sistêmicos Administrados na Fase Ativa do Tratamento Periodontal ou Após a Fase de Cicatrização: Uma Revisão Sistemática. **Revista Saúde**, v. 8, 2014.