

A INFLUÊNCIA DO TINIDAZOL NA INIBIÇÃO DA PERIODONTITE – REVISÃO DE LITERATURA

Maria Joane Coelho de Sousa¹, **Antonia Mirla Eugenio de Abreu**², **Antônio Remyilton Martins Fernandes**³, **Vilana Maria Adriano Araújo**⁴

¹Centro Universitário Católica de Quixadá, joane.sousa23@gmail.com

²Centro Universitário Católica de Quixadá, mirlaeugenio31@gmail.com

³Centro Universitário Católica de Quixadá, remyltonfernandes18@gmail.com

⁴Centro Universitário Christus, vilanaaraujo@hotmail.com

Resumo

Introdução: Tinidazol (TNZ) é um medicamento utilizado para o tratamento de diversas infecções com potência antibiótica e parasitária, penetrando no interior dos microrganismos e impedindo sua multiplicação. **Objetivo:** Revisar a literatura acerca da influência do TNZ como alternativa de tratamento para a periodontite. **Método:** Pesquisaram-se os descritores combinados entre si e no idioma inglês tinidazol, periodontite e doença periodontal, na base de dados PubMed, obtendo-se 23 artigos. Com a leitura de títulos e resumos, foram selecionados 8 artigos, incluindo estudos clínicos em humanos, testes pré-clínicos em animais *in vivo* e *in vitro*, publicados na íntegra, que estavam relacionados ao objeto de estudo. Foram excluídos estudos que não abordavam a temática do estudo, que não eram contemplados pelos descritores, e que não foram encontrados na íntegra. **Resultados:** 2 estudos utilizaram um gel *in situ* periodontal, avaliando o efeito de liberação de TNZ em animais, destacando o potencial do gel e a viabilidade do medicamento para o tratamento da periodontite. Já outros 2 estudos realizaram a aplicação do TNZ em um grupo de animais, observando que houve uma significativa redução dos níveis de profundidade de sondagem, mobilidade dentária, índice gengival, índice de placa, níveis séricos de mediadores inflamatórios, tendo o TNZ uma boa eficácia contra patógenos periodontais. Dois estudos *in vitro* associam o uso do TNZ a antibióticos, destacando a eficiência de sinergismo do TNZ contra os patógenos periodontais quando associado a essa classe medicamentosa. Outros dois estudos avaliaram clinicamente pacientes que apresentavam periodontite, detectando a concentração do TNZ no fluido gengival e sua efetividade clínica. **Considerações Finais:** os estudos demonstraram que o TNZ promoveu uma melhora nos parâmetros periodontais, bem como inibiu mediadores inflamatórios e bactérias periodonto patogênicos.

Palavras-chave: Tinidazol; Periodontite; Doença Periodontal.

Área Temática: Inovações e Tecnologias em Farmacologia e no Desenvolvimento Medicamentoso.

Modalidade: Resumo expandido.

1 INTRODUÇÃO

Pode se definir periodonto como o conjunto de tecidos que envolvem os dentes e os mantem fixados ao osso maxilar e mandibular, podendo ser classificados em periodonto de proteção (gengiva) e periodonto de sustentação (ligamento periodontal, osso alveolar e cimento). Nesse contexto, essas estruturas bucais podem ser acometidas pelo acúmulo do biofilme, considerado como o principal fator etiológico que induz o hospedeiro a uma resposta inflamatória, ocasionando as doenças gengivais e periodontais como condições patológicas prevalentes. A ocorrência da doença periodontal está relacionada à susceptibilidade do hospedeiro e à presença de placa bacteriana, podendo ser exacerbada quando associada à fatores ou condições sistêmicas ocorrendo a perda patológica do periodonto de sustentação e consequentemente as perdas dentárias (BOSCO *et al.*, 2004; KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017).

O tratamento da periodontite tem como objetivo prevenir a progressão da doença, a fim de minimizar as perdas dentárias, reduzir os níveis de citocinas inflamatórias, restaurar o tecido periodontal perdido e manter o periodonto saudável. As intervenções terapêuticas incluem alguns métodos, tais como instrução de higiene oral efetiva, tratamentos periodontais cirúrgicos e não cirúrgicos de controle de infecção, e redução de profundidade de bolsas periodontais e farmacoterapia local ou sistêmica. Nesse sentido, o Tinidazol é um fármaco considerado um agente antimicrobiano de amplo espectro utilizado no tratamento de infecções bacterianas e parasitárias anaeróbias penetrando no interior de células destruindo-as ou impedindo sua multiplicação. Com isso, o tinidazol tem-se mostrado tão eficaz quanto o metronidazol (sendo o principal fármaco utilizado) no tratamento de periodontite, visto que apresenta uma boa eficácia antianaeróbica contra as bactérias patogênicas da periodontite (FISCHER *et al.*, 2020; GRAZIANI *et al.*, 2017; SLOTS, 2017).

O presente trabalho teve como objetivo revisar a literatura acerca da influência do TNZ como alternativa de tratamento para a periodontite.

2 MÉTODO

Pesquisaram-se os descritores combinados entre si e no idioma inglês tinidazol, periodontite e doença periodontal, na base de dados PubMed, obtendo-se 34 artigos. Com a leitura de títulos e resumos, foram selecionados 8 artigos, incluindo estudos em humanos, testes pré-clínicos em animais *in vivo* e *in vitro*, publicados na íntegra, que estavam relacionados ao

objeto de estudo. Foram excluídos estudos que não abordavam a temática do estudo e que não foram encontrados na íntegra.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Autor(es), ano de publicação, metodologia, resultados e conclusão dos estudos selecionados.

AUTOR/ANO	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSÃO
LIEW et al.,1991	Estudo realizado com dez pacientes adultos com periodontite moderada a avançada que tomaram uma dose única de 2g de tinidazol por via oral.	As concentrações de tinidazol no soro e fluido crevicular gengival estavam em uma faixa semelhante. O tinidazol não foi detectado no fluido crevicular gengival em três dos pacientes.	A dose oral única de tinidazol pode levar à presença de níveis potencialmente bactericidas de tinidazol por até 24 h nas bolsas periodontais de alguns pacientes com periodontite.
SARKIALA et al., 1993	Estudo realizado com 14 cães com periodontite, realizando exames clínico e coleta de amostras bacterianas. Administração do tinidazol ou placebo duas vezes ao dia durante sete dias.	A profundidade de sondagem média das bolsas foi significativamente mais reduzida. A porcentagem de Porphyromonas gingivalis diminuiu para zero e o Porphyromonas endodontalis pesquisado aumentou em todos os dentes de teste do grupo.	O tinidazol apresenta boa eficácia contra bactérias do tipo P. gingivalis, que são patógenos periodontais em cães.
NAGARAJU et al., 1999.	Avaliação clínica durante 40 dias em 10 pacientes com periodontite aguda.	Melhora significativa na cicatrização das bolsas periodontais tratadas com implante de tinidazol. Nível de tinidazol no fluido gengival para muitos dos patógenos foram mantidos durante todo o estudo.	Houve uma eficácia clínica da dose do tinidazol durante todo o estudo.
ALOU et al., 2009	Atividade <i>in vitro</i> do tinidazol contra patógenos periodontais anaeróbicos, utilizando o tinidazol e amoxicilina (isoladamente e em combinação) em concentrações semelhantes às obtidas no fluido crevicular.	Quando apenas as cepas de Prevotella ou Fusobacterium betalactamase negativas foram testadas, foram encontradas reduções significativamente maiores com amoxicilina. Amoxicilina + tinidazol produziu redução independentemente da	Tinidazol ofereceu alta atividade antianaeróbica contra patógenos periodontais negativos e positivos para betalactamase, evitando a inativação da amoxicilina.

		presença ou não de cepas positivas para betalactamase.	
ALOU et al., 2010	Coleta de cepas de um grupo de adultos com periodontite que não haviam realizado antibioticoterapia nos últimos 30 dias	Tinidazol sozinho não apresentou morte significativa de toda a população bacteriana. Porém, quando combinado a um grupo de antibióticos, houve um significativo aumento do seu efeito.	Tinidazol ofereceu sinergismo com outros antibióticos contra uma inoculação mista de alta densidade de patógenos.
QIN et al., 2012.	Sistema de formação in situ, avaliando o efeito de liberação de tinidazol. Estudo com 12 cães adultos com periodontite, sendo administrados gel contendo 5% de tinidazol e perioclina, respectivamente.	Estudos em cães revelaram que a perioclina e o tinidazol juntos poderiam diminuir significativamente os sintomas da periodontite, sendo melhor que o gel contendo 2,5% de tinidazol individualizado.	A formulação desenvolvida torna-se uma alternativa viável de medicamento convencional para tratamento da periodontite.
TIAN et al., 2016.	Realizado a projeção de um sistema de formação de gel in situ carregado com tinidazol (TNZ) 5% e outras substâncias para a formação da base.	In vivo, em coelhos com periodontite induzida, foi observada concentrações de TNZ no fluido gengival, obtendo um efeito farmacológico eficaz.	A liberação do medicamento combinada com as características in vivo, destacam o potencial do gel no tratamento da periodontite.
DENG et al., 2018	Investigar o efeito da oximatrina e tinidazol na periodontite em noventa ratos.	Os escores de mobilidade dentária, índice gengival, índice de placa, níveis séricos de TNF- α , IL-1 β e PGE2 nos grupos de oximatrina e tinidazol diminuíram significativamente quando comparados aos do grupo modelo.	O tinidazol pode aliviar a periodontite experimental em ratos.

Fonte: Autores, 2021.

De acordo com a literatura, o tinidazol apresenta grande eficácia em diferentes grupos de estudos. Segundo Tian *et al.* (2016) e Qin *et al.* (2012) em seus estudos utilizando-se de animais, as concentrações de tinidazol aplicadas obtiveram bons resultados, e puderam concluir que a formulação em gel aplicada proporcionou a liberação do medicamento e mostrou resultados satisfatórios no tratamento da periodontite. Os estudos realizados com seres humanos, dos autores Nagaraju *et al.* (1999) e Liew *et al.* (1992) demonstraram resultados de que, com dose única, o tinidazol tinha efeito bactericida nas bolsas periodontais, destacando uma eficácia clínica do tinidazol, o que corrobora com as evidências explanadas por Ramos-

Perfecto (2020), que o tinidazol é relevante no tratamento da periodontite, visto que sua atividade antimicrobiana de amplo espectro pode reduzir ou eliminar a presença de bactérias anaeróbicas nas bolsas periodontais.

Os autores Alou *et al.* em 2009 e 2010 concluíram em seus estudos que quando associado a um grupo de antibióticos, houve um aumento significativo do efeito do tinidazol contra patógenos periodontais. Sarkiala *et al.* (1993) relataram que com a administração de tinidazol houve redução dos níveis de profundidade de sondagem e boa eficácia contra *P. gingivalis*. A antibioticoterapia tem se tornado um importante aliado para o sucesso do tratamento periodontal, visto que, quando administrados sistematicamente, são capazes de alcançar microrganismos através de sua penetração do plasma dos tecidos e bolsas periodontais inacessíveis durante o desbridamento mecânico (MATOS *et al.*, 2012).

O estudo de Deng *et al.* (2018) apresentou que o tinidazol auxiliou na diminuição dos índices gengivais e dos níveis séricos de citocinas inflamatórias, o que vai ao encontro dos achados de Antonini *et al.* (2014), revelando que as citocinas são mediadores inflamatórios capazes de estimular as células epiteliais, sendo a interleucina-1 β e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) os principais mediadores inflamatórios envolvidos nos danos periodontais.

4 CONCLUSÃO

Os estudos demonstraram que o TNZ promoveu uma melhora nos parâmetros periodontais, bem como inibiu mediadores inflamatórios e bactérias periodonto patogênicos.

REFERÊNCIAS

- ALOU, L. et al. In Vitro Killing Activity of Crevicular Concentrations of Tinidazole Plus Common Oral Antibiotics Against High-Density Mixed Inocula of Periodontal Pathogens in Strict Anaerobic Conditions. **Journal of periodontology**, v. 81, n. 1, p. 131-138, 2010.
- ALOU, L. et al. Tinidazole inhibitory and cidal activity against anaerobic periodontal pathogens. **International journal of antimicrobial agents**, v. 33, n. 5, p. 449-452, 2009.
- ANTONINI, Rafaela et al. Fisiopatologia da doença periodontal. **Inova Saúde**, v. 2, n. 2, 2014.
- BOSCO, Álvaro Francisco et al. A influência dos hormônios sexuais nos tecidos periodontais: revisão de literatura. **Rev. Odontol. Araçatuba (Impr.)**, p. 22-27, 2004.
- DENG, Ni et al. Oxymatrine alleviates periodontitis in rats by inhibiting inflammatory factor secretion and regulating MMPs/TIMP protein expression. **Acta cirurgica brasileira**, v. 33, n. 11, p. 945-953, 2018.
- FISCHER, Ricardo Guimarães et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. **Brazilian oral research**, v. 34, 2020.
- GRAZIANI, Filippo et al. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease?. **Periodontology 2000**, v. 75, n. 1, p. 152-188, 2017.
- KINANE, Denis F.; STATHOPOULOU, Panagiota G.; PAPAPANOU, Panos N. Periodontal diseases. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 1-14, 2017.
- LIEW, V. et al. Single-dose concentrations of tinidazole in gingival crevicular fluid, serum, and gingival tissue in adults with periodontitis. **Journal of dental research**, v. 70, n. 5, p. 910-912, 1991.
- MATOS, Bruno Costa et al. Uso da Antibioticoterapia Sistêmica no Tratamento da Doença Periodontal: Uma Discussão Crítica. **Braz J Periodontol-December**, v. 22, n. 04, 2012.
- NAGARAJU, R. et al. Clinical Efficacy of Biodegradable Dental Implants of Tinidazole in Periodontitis. **Indian journal of physiology and pharmacology**, v. 43, p. 125-128, 1999.
- QIN, Yuyue et al. Formulation and evaluation of in situ forming PLA implant containing tinidazole for the treatment of periodontitis. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 100, n. 8, p. 2197-2202, 2012.
- RAMOS-PERFECTO, Donald. Tannerella forsythia: patógeno importante en la periodontitis, integrante del complejo rojo. **Odontología Sanmarquina**, v. 23, n. 3, p. 253-259, 2020.
- SARKIALA, Eva M. et al. The efficacy of tinidazole in naturally occurring periodontitis in dogs: bacteriological and clinical results. **Veterinary microbiology**, v. 36, n. 3-4, p. 273-288, 1993.
- SLOTS, Jørgen. Periodontitis: facts, fallacies and the future. **Periodontology 2000**, v. 75, n. 1, p. 7-23, 2017.
- TIAN, Yu; SHEN, Yan; JI, Minli. Synthesis, characterization and evaluation of tinidazole-loaded mPEG-PDLLA (10/90) in situ gel forming system for periodontitis treatment. **Drug delivery**, v. 23, n. 8, p. 2726-2735, 2016.