

USO DE FÁRMACOS DE LIBERAÇÃO LENTA COMO TERAPIA ADJUVANTE NO TRATAMENTO PERIODONTAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

USE OF SLOW RELEASE DRUGS AS ADJUVANT THERAPY IN PERIODONTAL TREATMENT: A LITERATURE REVIEW

EDUARDO DA CUNHA QUEIROZ¹, KARLOS EDUARDO RODRIGUES LIMA¹, ZIDANE HURTADO RABELO¹, LIA VILA REAL LIMA², ÉRIKA MATIAS PINTO DINELLY³, MARCELO VICTOR SIDOU LEMOS⁴, TALITA ARRAIS DANIEL MENDES^{5*}

1. Acadêmico de graduação do curso de odontologia do Centro Universitário Católica de Quixadá; 2. Graduada em odontologia pela Universidade de Fortaleza; 3. Graduada em odontologia pela Universidade de Fortaleza, mestra em prótese dentária e professora do curso de odontologia do Centro Universitário Católica de Quixadá; 4. Graduado em Odontologia pela Universidade Federal do Ceará, doutor em odontologia, com área de concentração em materiais dentários, pelo programa de pós-graduação em odontologia da Universidade Federal do Ceará e professor da Universidade de Fortaleza; 5. Graduada em odontologia pela Universidade Federal do Ceará, mestra e doutoranda em odontologia, com área de concentração em materiais dentários, pelo programa de pós-graduação em odontologia da Universidade Federal do Ceará e professora do curso de odontologia do Centro Universitário Católica de Quixadá.

* Rua Monsenhor Furtado, S/N, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brasil. CEP: 60430-355. talita_arrais@hotmail.com

Recebido em 31/08/2020. Aceito para publicação em 24/09/2020

RESUMO

Os fármacos de liberação lenta (FLL) são dispositivos que prolongam a liberação e a atividade do princípio, esses podem atuar no interior da bolsa periodontal (PB), associados à terapia de raspagem e alisamento radicular (RAR). O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura acerca do uso de FLL como terapia adjuvante no tratamento periodontal e sua eficácia clínica. Para tanto, realizou-se duas buscas em bases de dados distintas, PubMed e Science Direct, em ambas utilizando os descritores “Delayed-Action Preparations”, “Periodontitis” e “Therapeutics”, cadastrados no MeSH e combinados entre si pelo operador booleano “AND”. Ao fim das buscas, encontrou-se 164 artigos, dos quais após uma leitura crítica de títulos e resumos selecionou-se 14, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos in vitro ou in vivo. Os estudos analisados demonstraram que a terapia com FLL em complementação à RAR foi eficaz, obtendo resultados superiores aos pacientes tratados apenas com RAR, evidenciando melhoria nos parâmetros clínicos da doença em decorrência do aumento da concentração do fármaco no interior da bolsa periodontal. Portanto, demonstrou-se que os FLL, utilizados como adjuvantes à RAR, podem ser eficazes, melhorando significativamente as características clínicas da periodontite e evitando possíveis problemas da medicação sistêmica.

PALAVRAS-CHAVE: Preparações de ação retardada, periodontite, terapêutica.

ABSTRACT

Slow-release drugs (SRD) are devices that prolong the release and activity of the principle, they can act inside the periodontal pocket (PP), associated with scaling and root planing therapy (RPT). The aim of the present study was to review the literature on the use of SRD as an adjunct therapy in periodontal treatment and its clinical efficacy. For this, two searches were carried out in different databases, PubMed and

Science Direct, both using the descriptors "Delayed-Action Preparations", "Periodontitis" and "Therapeutics", registered in MeSH and combined with each other by the Boolean operator "AND". At the end of the searches, 164 articles were found, of which after a critical reading of titles and abstracts, 14 were selected, including randomized clinical trials, systematic reviews and studies in vitro or in vivo. The analyzed studies demonstrated that the therapy with SRD in addition to RAR was effective, obtaining superior results to the patients treated with RPT only, evidencing improvement in the clinical parameters of the disease due to the increase of the drug concentration inside the periodontal pocket. Therefore, it has been shown SRD, used as adjuvants to RPT, can be effective, significantly improving the clinical characteristics of periodontitis and avoiding possible systemic medication problems.

KEYWORDS: Delayed-action preparations, periodontitis, therapeutics.

1. INTRODUÇÃO

As doenças periodontais são patologias que apresentam um alto índice de prevalência na população mundial¹. A placa bacteriana é considerada o principal fator etiológico para o seu surgimento, no entanto, essa condição também pode ser influenciada na presença de fatores de risco e fatores modificadores². O acúmulo de microrganismos na região subgingival pode dar origem a um processo inflamatório, podendo causar uma degradação irreversível do ligamento periodontal, reabsorção óssea, perda de inserção clínica e presença de bolsas periodontais³.

O tratamento periodontal visa restaurar a saúde do tecido inflamado e reduzir a carga bacteriana local. Convencionalmente é realizado uma terapia mecânica de raspagem e alisamento radicular (RAR), podendo estar associado com o uso de fármacos de ação sistêmica ou não¹. O uso de antimicrobianos locais e

sistêmicos como adjuvantes no tratamento periodontal são considerados como uma boa alternativa para debelar as bactérias que não foram erradicadas apenas com a abordagem convencional⁴.

Os Fármacos de Liberação Lenta (FLL), usados de maneira local, podem ser utilizados no tratamento de diversas patologias, e têm como principal função prolongar o tempo de liberação da droga no organismo⁵. Na periodontia, eles são aplicados diretamente no interior da bolsa periodontal (BP) quando se deseja uma absorção pontual e eficaz, podendo ser classificados em biodegradáveis se apresentando na forma de filmes, fibras, géis, implantes, micropartículas e nanopartículas; e não-biodegradáveis na forma de filmes e fibras, sendo necessário realizar a sua remoção após o fim da terapia⁶.

A aplicabilidade dos FLL irá depender da forma de fabricação, na qual podem ser em fibras onde a manipulação é feita de acordo com a profundidade da BP, já os filmes podem ficar submersos intrabolsa periodontal e a liberação do fármaco ocorre por difusão, enquanto os sistemas injetáveis apresentam um processo de inserção mais simples e versátil, sendo capaz de ter uma melhor acomodação dentro da BP em virtude de ser um material mais fluido, e necessita de uma bioadesividade para permanecer retido na cavidade⁷.

A concentração dos FLL no local da aplicação é alta e a grande vantagem é que de acordo com a marca comercial, seu efeito na BP pode permanecer por volta de 07 a 21 dias, e quando utilizados concomitantemente com o tratamento mecânico, irão apresentar um bom controle do biofilme, uma vez que empregados isoladamente a eficácia não será a mesma^{7,8,9}.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é revisar a literatura acerca do uso de fármacos de liberação lenta como terapia adjuvante no tratamento periodontal e sua eficácia clínica.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura, que consiste em um método de reunir e sintetizar resultados de estudos. Para isso, realizou-se duas buscas bibliográficas em bases de dados distintas, a primeira delas no PubMed e a segunda no *Science Direct*, em ambas utilizando os descritores “*Delayed-Action Preparations*”, “*Periodontitis*” e “*Therapeutics*”, devidamente cadastrados no MeSH e combinados entre si pelo operador booleano “AND”. No PubMed utilizou-se filtro para estudos do tipo revisão sistemática e ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos, sendo inicialmente encontrados 423 estudos que após aplicação dos filtros, teve-se 137 estudos, e após leitura crítica de títulos e resumos, selecionou-se 10 destes. Já no *Science Direct*, utilizou-se filtro para artigos de pesquisas, sendo encontrados inicialmente 185 artigos, e após aplicação do filtro, tornou-se 27 estudos, dos quais, após leitura minuciosa de títulos e

resumos, selecionou-se 4.

Sendo assim, foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos *in vitro* ou *in vivo* que abordavam a utilização de FLL como terapia adjuvante no tratamento periodontal, excluindo-se estudos indisponíveis, revisões de literatura descritivas e aqueles que fugissem do presente tema (Figura 1).

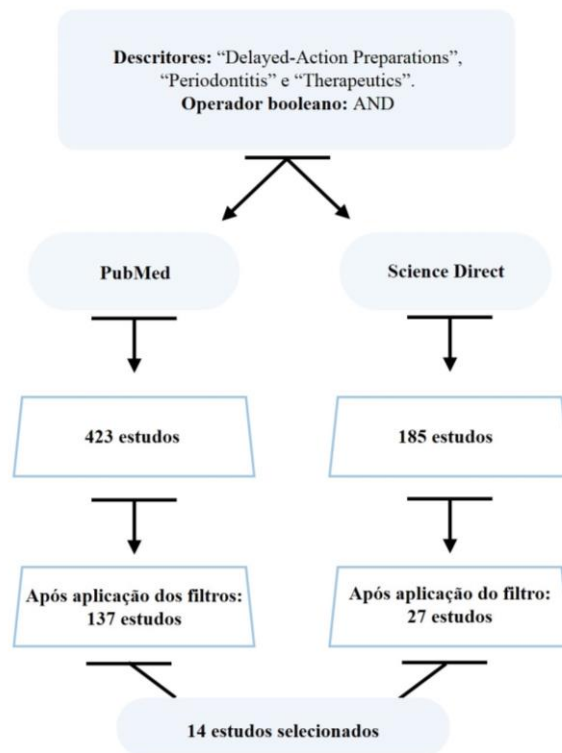


Figura 1. Fluxograma das buscas bibliográficas na literatura.

3. RESULTADOS

Um ensaio clínico randomizado com o objetivo de avaliar o efeito terapêutico de tiras acrílicas antimicrobianas no tratamento da periodontite crônica foi realizado em 69 pacientes, foram divididos em 5 grupos (Tabela 1). Avaliaram clinicamente por 3 meses o sangramento à sondagem (BOP), profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC) e ainda analisaram os glóbulos brancos presentes no exsudato gengival. E observaram que todos os grupos de tratamento mostraram bons resultados nos parâmetros clínicos avaliados, no entanto quando a tira de metronidazol foi usada como adjuvante a terapia mecânica os índices foram claramente melhores, e os pacientes que receberam apenas clorexidina apresentaram o resultado menos eficaz¹⁰.

Outros autores avaliaram 417 pacientes com doença periodontal, por meio de um ensaio clínico randomizado visando examinar o efeito da doxiciclina em gel como um fármaco de liberação controlada durante um acompanhamento de 9 meses. Esses pacientes foram divididos em 2 grupos (Tabela 1), sendo 210 para o grupo controle e 207 para o grupo tratado, e subdivididos em 2 subgrupos de pacientes

que receberam RAR nos últimos 2-6 meses e 6-12 meses, e constataram que o intervalo de tempo desde o último episódio de RAR antes da aplicação do fármaco de liberação lenta, não influenciou nos resultados, e destacou que o grupo dos pacientes que receberam doxiciclina apresentaram resultados superiores na avaliação clínica, principalmente no 9º mês de tratamento¹¹.

Em suma, alguns autores, por meio de um ensaio clínico randomizado controlado objetivaram analisar os efeitos clínicos, microbiológicos e sorológicos dos chips de clorexidina (CHX) como coadjuvantes no tratamento periodontal, onde 24 pacientes foram divididos em dois grupos distintos (Tabela 1), e avaliaram alguns parâmetros clínicos: índice de placa visível (IPV), índice de sangramento gengival (ISG), PS, NIC e BOP durante 06 meses, além de realizar a transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) identificando os patógenos periodontais e concluindo que o tratamento adjuvante com chips de CHX resultou num maior NIC quando comparados ao tratamento convencional apenas com raspagem e alisamento radicular (RAR)⁵.

Em seguida, outro ensaio clínico randomizado também avaliou o efeito da doxiciclina 20mg como adjuvante a terapia mecânica no tratamento periodontal durante 12 meses em 30 pacientes com periodontite crônica, que foram divididos em dois grupos (Tabela 1). Os parâmetros clínicos de ISG, IPV, PS e NIC foram significativamente melhores a longo prazo nos pacientes que receberam doxiciclina, no entanto, a curto prazo os índices não foram discrepantes¹².

Já outros estudos, realizaram um ensaio clínico randomizado duplo cego, paralelo no qual observaram a segurança e eficácia clínica em múltiplas aplicações de chip de CHX e Flurbiprofeno em pacientes com periodontite crônica com pelo menos dois dentes contendo BP profundas. Na primeira sessão foi realizado a RAR em todos os sextantes com placa ou cálculo e instrução de higiene oral. Nas sessões seguintes os pacientes foram randomizados e divididos em um grupo recebendo CHX e outro Flurbiprofeno, onde ao fim do tratamento conclui-se que as aplicações frequentes de ambos os chips resultaram numa melhora significativa em todos os parâmetros que envolve a saúde periodontal (Tabela 1)¹³.

Nesse contexto, através de um ensaio clínico randomizado controlado, investigaram o uso da azitromicina em gel na concentração de 0,5% como um complemento à terapia mecânica não cirúrgica da periodontite crônica onde avaliaram clinicamente o ISG, PS e o NIC de 15 indivíduos com faixa etária entre 25 a 40 anos que tivessem o diagnóstico de periodontite e tiveram como resultado melhores parâmetros clínicos em 21 dias em comparação ao grupo que foi utilizado apenas o gel placebo associado a RAR (Tabela 1)¹⁴.

Subsequentemente, dois estudos realizaram um ensaio clínico randomizado onde observaram os mesmos parâmetros clínicos em relação ao reparo

periodontal: índice do sangramento do sulco modificado (ISSM), IPV, ISG, PS, e NIC no uso da Claritromicina a 0,5% administrada por via subgengival precedida pela mecanoterapia não cirúrgica no tratamento da periodontite em pacientes fumantes e não fumantes respectivamente. Ao fim do tratamento pode-se constatar que a claritromicina como um complemento a RAR nas BP de pacientes com periodontite crônica fumantes e não fumantes, estimulou um aumento significativo em comparação a aplicação do gel placebo concomitante com a RAR (Tabela 1)^{15,16}.

Posteriormente, um estudo que ocorreu em duas fases distintas (in vitro e in situ), desenvolveu um gel de chá verde termo reversível de liberação lenta para testar sua eficácia em pacientes com doença periodontal. A fase in vitro passou pela preparação do gel de chá verde. A etapa in situ selecionou pacientes diagnosticados com periodontite crônica com profundidade de 4 a 6mm em pelo menos 30% dos dentes, no qual foram introduzidos géis de chá verde e placebo na BP, nos referidos grupos durante 04 semanas, onde o gel de chá verde apresentou melhores resultados clínicos (Tabela 1)¹⁷.

Desse modo, outro estudo realizou um ensaio clínico randomizado controlado duplo cego, utilizando a sinvastatina por via subgengival no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 e periodontite crônica, na concentração de 1,2% na formulação de gel biodegradável sendo utilizados concomitantes com a RAR. Dessa população, 38 pacientes foram divididos igualmente em dois grupos distintos (Tabela 1), sendo os parâmetros clínicos (ISSM, PS e NIC) registrados antes da RAR e aos 3, 6 e 9 meses durante o tratamento, além de radiograficamente após 6 e 9 meses com auxílio de um software auxiliado por computador. Ao final do estudo, se notou uma maior redução da PS, preenchimento significativo dos defeitos intraósseos e consequentemente maior ganho do NIC por meio da utilização do gel de sinvastatina⁸.

Consequentemente, através de um ensaio clínico randomizado e controlado, testaram o uso do gel de metformina a 1% administrado localmente no tratamento de pacientes tabagistas com periodontite. Após a seleção dos pacientes, 36 foram designados para o grupo tratado (RAR + metformina 1%) e 35 para o grupo controle (RAR + placebo). Os parâmetros clínicos registrados aos 3 e 6 meses foram: IPV, ISG, ISSM, PS e NIC, já a avaliação radiográfica do preenchimento de defeitos Intra-ósseos (ARDIO), ocorreu após 06 meses onde se observou o bom preenchimento dos defeitos ósseos. Pode-se notar ainda que os tecidos moles cicatrizaram dentro dos limites normais e não foram observadas diferenças visuais significativas em ambos os grupos, entretanto, o grupo tratado diminuiu a PS e teve um ganho no NIC devido um bom preenchimento nos defeitos intra-ósseos significativamente maior que o grupo controle (Tabela 1)⁹.

Com a finalidade de testar a rosuvastatina a 1,2%

administrado na BP, incorporado a um veículo de metilcelulose com liberação controlada associada a RAR, um ensaio clínico foi realizado com 70 pacientes em dois grupos distintos (Tabela 1), onde avaliaram clinicamente o ISSM, IPV, PS e NIC antes da RAR e depois em 1, 3, 4 e 6 meses após a abordagem mecânica + rosuvastatina 1,2%, que por si só mostrou uma melhora estatisticamente significativa nos parâmetros clínicos desde o início ao fim do tratamento quando comparados ao gel placebo + RAR¹⁸.

Já outro ensaio clínico objetivou estudar o efeito do filme de liberação lenta de metronidazol combinado com cloridrato de minociclina no tratamento da periodontite, onde dividiu 138 pacientes igualmente em dois grupos, onde o grupo controle foi recebeu RAR + cloridrato de minociclina, enquanto o grupo tratado recebeu RAR + filme de liberação sustentada de metronidazol com cloridrato de minociclina. Os parâmetros clínicos observados foram o ISG, IPV e PS, os efeitos terapêuticos eram classificados em: eficaz, efetivo, ou inválido e as reações adversas eram considerados na presença de náuseas, papúla ou vômitos. Os resultados mostraram que o reparo periodontal ocorreu em ambos os grupos, o efeito terapêutico foi significativamente maior no grupo tratado (95,7%) em comparação ao grupo controle (85,5%). O índice de recidiva no grupo controle foi bem maior (10,1%) em comparação ao grupo tratado (1,4%), porém as reações adversas foram maiores nos pacientes que receberam RAR + Filme metronidazol com cloridrato de minociclina (5,8%)¹⁹.

Ademais, foi desenvolvido um sistema de nanodiversidade para aplicação local de antimicrobianos por meio de uma avaliação *in vitro* utilizando um aparelho de micro-fluxo recém desenvolvido que simula as condições da BP. Foi desenvolvido um tapete de nanofibra de quitosana/óxido de poli (etileno) com 30% de ciprofloxacina e outro de nanofibra de poli (ϵ -caprolactona) com 5% de metronidazol. Os resultados do estudo mostram que metronidazol foi completamente liberado em 12 dias, enquanto a liberação de ciprofloxacina foi mais lenta e apenas 53% foi liberada ao longo do tempo do experimento (17 dias) e o pico de concentração inicial de ciprofloxacina foi de $636 \pm 220 \mu\text{g} / \text{mL}$, enquanto para o metronidazol, de $720 \pm 189 \mu\text{g} / \text{mL}$, e ambos foram alcançados nas primeiras 24 h dos teste. A concentração do metronidazol diminuiu gradativamente enquanto a de ciprofloxacina se manteve constante⁷ (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados após a busca bibliográfica e compilação dos achados por intermédio dos critérios de inclusão e exclusão.

Autor/ano	Tipo de estudo	Grupos	Métodos	Resultados
MORA N <i>et al.</i> ¹⁰ (1990)	Ensaio Clínico Rando mizado	1. Tiras de Clorexidina 2. Tiras de Metronidazol	Avaliação clínica dos parâmetros: BOP, PS, NIC.	Foi observado melhorias significativas nos parâmetros clínicos em todos os grupos de tratamento. Dentre os

		3. RAR + Tiras de Tetraciclina 4. Tiras de Metronidazol 5. RAR 6. Nenhum tratamento	Análise de glóbulos brancos no exsudato gengival crevicular	fármacos utilizados a clorexidina foi o menos eficaz, em quanto os melhores índices foram encontrados nos pacientes que receberam a terapia mecânica seguida da aplicação do metronidazol.
WOLI NSKY <i>et al.</i> ¹¹ (2000)	Ensaio Clínico Rando mizado	1. RAR + Hiclato de Doxíciclina 2. RAR + Placebo	Avaliação clínica dos parâmetros: BOP, PS, NIC;	Ambos os tratamentos foram eficazes, mas o grupo experimental mostrou melhores resultados no ganho do nível de inserção clínica (0,61mm a 0,87mm), redução da profundidade de sondagem (0,98mm a 1,28mm) e redução do sangramento a sondagem ao 9º mês de tratamento.
EMIN GIL <i>et al.</i> ¹² (2004)	Ensaio Clínico Rando mizado	1. RAR + Doxíciclina 20mg 2. RAR + Placebo	Avaliação clínica dos parâmetros: ISG, IPV, PS, NIC. Imunofluorescência para análise da Collagenase-2	Os níveis de MMP-8 foram significativamente reduzidos em ambos os grupos, assim como melhorias nos parâmetros clínicos, no entanto, o grupo experimental mostrou resultados superiores a longo prazo.
GONZ ALES <i>et al.</i> ⁵ (2011)	Ensaio clínico randomizado controlado	1. RAR + Chip placebo 2. RAR + Chip de 2mg de gluconato de CHX	Avaliação clínica dos parâmetros: IPV, ISG, PS, NIC e BOP	Terapia subgengival com chips de CHX colocados antes e imediatamente após o planejamento radicular resultou em ganho de NIC e redução de patógenos periodontais do complexo vermelho de socransky.
MACH TEI <i>et al.</i> ¹³ (2011)	Ensaio clínico randomizado duplo cego	1. RAR + Chip de CHX 2. RAR + Chip de Flurbiprofeno	Avaliação clínica dos parâmetros: PS, NIC e BOP	Aplicação frequente de chips de CHX e Flurbiprofeno em conjunto reduziu a PS em pacientes com periodontite crônica.
TYAGI <i>et al.</i> ¹⁴ (2011)	Ensaio clínico controlado randomizado	1. RAR + Gel de Azitromocina 0,5% 2. RAR	Avaliação clínica dos parâmetros: ISG, PS e NIC	Houve uma redução na PS e ganho de NIC em ambos os grupos, no entanto o grupo que utilizou azitromicina os índices de sucesso foram mais altos.
AGAR WAL <i>et al.</i> ¹⁵ (2012)	Ensaio clínico controlado randomizado	1. RAR + Claritromicina 0,5% 2. RAR + Gel placebo	Avaliação clínica dos parâmetros: IPV, ISG, ISSM e	O grupo de pacientes onde a Claritromicina foi utilizada como coadjuvante a RAR apresentou melhores resultados.

			NIC					
KATH ARIYA et al. ¹⁶ (2012)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	1. RAR + Claritromicina a 0,5% 2. RAR + placebo	Avaliação clínica dos parâmetros: ISG, ISSM, IPV, PS, NIC	Pacientes tratados com RAR + Claritromicina apresentaram reduções no IG, SBI e PD e ganhos no CAL. No entanto não houve diferença significativa no IPV.	Filme metronidazol com cloridrato de minociclina	Efeito terapêutico (eficaz, efetivo, invalido)	com cloridrato de minociclina que também apresentou efeito terapêutico superior de 95,7%, porém com uma taxa de efeito adverso maior de 5,8% contra 4,3% do grupo que utilizou apenas RAR + cloridrato de minociclina	
CHAVAE VEDULA ¹⁷ (2012)	<i>In vitro</i> e <i>In situ</i>	1. RAR + Gel de catequina 2. RAR + Gel placebo	<i>In vitro</i> : espectofotometria <i>In situ</i> : Avaliação dos parâmetros clínicos como NIC, ISG e PS	<i>In vitro</i> verificou-se liberação do fármaco em 24 horas (16,33%), 48 horas (33,18%), 72 horas (59,12%), 96 horas (83,70%) e 108 horas (96,14%) <i>In situ</i> observou-se diferença significativa no gel de catequina + SRA em comparação com o grupo RAR + placebo sendo os melhores resultados atribuídos ao efeito anti-inflamatório do epigallocatequina-3-galato (EGCG) que está presente na composição.	ZUPA NČIČ et al. ⁷ (2015)	<i>In vitro</i>	1. Nanofibra de quitosana/óxido de polietileno com 30% de ciprofloxacina 2. Nanofibra de poli(ε-caprolactona) com 5% de metronidazol	O metronidazol foi completamente liberado em 12 dias, enquanto a liberação de ciprofloxacina foi mais lenta e apenas 53% foi liberada ao longo do tempo do experimento (17 dias).
PRAD EEP et al. ⁸ (2013)	Ensaio clínico randomizado controlado	1. RAR + Sinvastatina 2. RAR + Gel placebo	Avaliação dos parâmetros clínicos como ISSM, OS, NIC, ARDIO	Clinicamente os tecidos cicatrizaram normalmente e apresentaram melhora no IPV, em ambos os grupos, no entanto o grupo de RAR + Sinvastatina apresentou maior ganho de NIC aos 6 e 9 meses e radiograficamente constatou uma melhora no preenchimento ósseo.				
RAO et al. ⁹ (2013)	Ensaio clínico randomizado controlado	1. RAR + Gel de metformina 1% 2. RAR + Gel placebo	Avaliação dos parâmetros clínicos como IPV, ISSM, OS, NIC, ARDIO	Gel de metformina 1% como coadjuvante a terapia mecânica de raspagem e alisamento radicular apresentou resultados superiores clinicamente e porcentagem significativamente maior no preenchimento ósseo radiograficamente.				
PRAD EEP et al. ¹⁸ (2015)	Ensaio clínico randomizado controlado	1. RAR + Rosuvastatina a 1,2% 2. RAR + Gel placebo	Avaliação dos parâmetros clínicos como IMMS, OS, NIC e ARDIO	A utilização da Rosuvastatina a 1,2% concomitante com a RAR demonstrou uma melhora estatisticamente significativa nos parâmetros clínicos desde o início até 1, 3, 4 e 6 meses intervalo de tempo quando comparado ao gel placebo.				
YANG ¹⁹ (2015)	Ensaio clínico	1. RAR + Cloridrato de minociclina 2. RAR +	Reparo periodontal (IPV, ISG, PS)	O reparo periodontal ocorreu nos dois grupos, no entanto foi melhor com RAR + filme metronidazol				

4. DISCUSSÃO

Existem vários estudos que demonstram eficácia de FLL associadas a terapia periodontal, no entanto ainda não observa-se consenso sobre seu protocolo de aplicação^{13,15,17}.

Os estudos dessa revisão consideraram como melhoria nos parâmetros clínicos, os grupos que apresentavam aumento no NIC, redução da PS e BOP, e radiograficamente quando existia preenchimento dos defeitos ósseos. No ensaio clínico de Moran¹⁰ e colaboradores, em 1990, já sugeria que as tiras acrílicas antimicrobianas poderiam ser uma alternativa de tratamento em pacientes com doença periodontal, no entanto, os resultados mostraram que quando usadas isoladamente elas não apresentaram bons resultados e só foram eficazes quando utilizadas como terapia adjacente a RAR. Isso vai de encontro ao estudo de Wolinsky¹¹ e seus colaboradores, em 2020, onde nesse estudo, os valores indicaram que as melhorias nos parâmetros clínicos só se destacaram ao 9º mês de tratamento, indicando o efeito a longo prazo do FLL. Além disso, não houve diferença significativa nos subgrupos que receberam a terapia mecânica no período entre 2 a 12 meses antes da aplicação do FLL, sugerindo que a eficácia do dispositivo não foi modificada nesses subgrupos independentes do período que ocorreu a RAR.

Nessa perspectiva, o estudo de Emingil¹² e colaboradores, em 2004, mostrou que o uso da Doxiciclina combinada a RAR em pacientes com periodontite proporcionou uma melhora clínica além do obtido apenas com a RAR, onde houve uma redução significativa na profundidade de sondagem e ganho no nível de inserção clínica, que estão de acordo com os resultados relatados anteriormente¹¹. Além disso, a imunofluorescência para análise da colagenase-2 nas

amostras do fluido gengival crevicular, mostrou que os níveis de MMP-8 no grupo experimental diminuíram durante os seis primeiros meses, e em seguida se manteve estável em ambos os grupos, apesar de que os níveis ainda fossem significativamente mais baixos que os valores iniciais¹².

Estudos investigaram a terapia antimicrobiana associada à RAR em pacientes fumantes e concluíram que essa associação mostrou-se eficaz, no entanto, a terapia antimicrobiana sistêmica, apesar de eficiente, necessita de doses altas para atingir uma concentração ideal no líquido do fluido crevicular, ocasionando reações adversas no sistema imunológico e resistência bacteriana. Dessa forma, os sistemas de liberação controlada mostram-se como uma opção eletiva com aumento da concentração local do princípio, bem como a diminuição das reações adversas¹⁶. Ainda nesse estudo, verificou-se o uso de gel de claritromicina a 0,5% sendo esse eficaz devido a sua potente ação inibidora da síntese proteica bacteriana, bem como devido à alta concentração do fármaco na BP e seu efeito na microflora desta região e nos periodontopatógenos¹⁶. Apresentando aumento significativo na melhora dos parâmetros clínicos, como PS, NIC, IPV, índice gengival e ISSM em comparação com RAR associado ao gel placebo em pacientes fumantes, grupo que possui maior destruição periodontal, o que pode-se dar devido ao efeito prolongado do antimicrobiano, que foi detectado em atividade no fluido crevicular gengival em até 7 semanas¹⁵.

Nesse contexto, tem-se que a utilização de antimicrobianos em pacientes fumantes com doença periodontal é imprescindível, visto que após RAR a presença de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* diminuiu significativamente em todos os fumantes, exceto nos atuais, justificando a utilização indispensável de antimicrobiano. Dessa forma, estudos sugerem que os FLL sejam eficazes e adequados ao tratamento, visto que são capazes de oferecer uma alta concentração local do fármaco por período prolongado e mínima exposição sistêmica¹⁵.

Indo de encontro ao estudo anterior, tem-se que a claritromicina a 0,5% como terapia adjuvante à RAR apresentou um aumento das melhorias clínicas em pacientes com periodontite crônica, supondo que a administração subgengival, por meio de um dispositivo de liberação lenta, resulta em uma alta concentração do fármaco no interior da BP, melhorando os resultados, com redução dos efeitos colaterais e sem ocorrer resistência bacteriana, o que se justifica pelo fato de que a claritromicina apresenta um amplo espectro antimicrobiano com efeito duplo, agindo tanto na flora da BP quanto nos microrganismos patogênicos, além de apresentar boa disponibilidade, baixa incidência de reações adversas e potenciais efeitos anti-inflamatórios que fazem com que este fármaco possua um efeito ainda maior em gengiva inflamada do que em gengiva saudável^{15,16}.

Adicionalmente, desenvolveram um gel a base de

chá verde (*Camellia sinensis*), constituído de polifenóis e catequinas, com propriedades anticariogênicas, anti-inflamatórias, anticolagenolíticas e antibacterianas, termossensível e de liberação sustentada, onde observou-se que o grupo tratado com gel de chá verde apresentou resultados significativamente superiores ao grupo controle, apresentando redução das BP e da inflamação periodontal, resultados estes fundamentados pela ação inibidora de enzimas como a lipoxigenase e as ciclooxigenases, assim como pelo comportamento da epigalocatequina-3-galato, principal componente do gel, que possui potentes efeitos anti-inflamatórios e anti-oxidantes. Evidenciando, portanto, que a utilização do agente natural como fármaco de liberação sustentada pode ser eficaz e melhorar significativamente os resultados do tratamento mecânico da doença periodontal¹⁷.

Estudos adicionais observaram que a utilização de chips de CHX dez dias antes do tratamento periodontal subgengival e imediatamente após este, resulta em um aumento significativo do NIC em comparação com o grupo tratado com chip placebo. Além disso, a diminuição dos patógenos do complexo vermelho (periodonto-patógenos) ocorreu no grupo tratado com chips de CHX, apontando que a liberação controlada subgengival de CHX é eficaz na desinfecção de BP profundas, antes e após o tratamento periodontal mecânico subgengival⁵.

Corroborando com esses achados, um estudo seguinte avaliou também chips de CHX, porém, em comparação com o chip de flurbiprofeno, como adjuvantes ao tratamento periodontal, sendo que estes seriam trocados com frequência semanal. Observou-se que a utilização de um dos chips (CHX ou flurbiprofeno) após a RAR resultou em uma redução média de 2mm da profundidade da BP em 8 semanas, sendo que ambos os chips apresentaram resultados benéficos semelhantes, com pequena vantagem para o chip de flurbiprofeno, devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Esses autores sugerem, ainda, a hipótese da utilização dos dois princípios farmacológicos em conjunto, acreditando que seria obtida uma melhoria ainda maior dos parâmetros clínicos com a junção dos efeitos antibacterianos da CHX com os efeitos anti-inflamatórios do flurbiprofeno¹³.

Outro estudo avaliou pacientes com periodontite crônica e portadores de diabetes mellitus tipo 2 que utilizaram o gel de sinvastatina a 1,2% como sistema de liberação controlada como complemento à RAR. Demonstrou-se que o grupo tratado com o gel de sinvastatina apresentou diminuição do ISSM, da PS e aumento do NIC em relação aos apresentados pelo grupo tratado com gel placebo. Além disso, o gel de sinvastatina proporcionou as pacientes um preenchimento ósseo satisfatório em avaliações trimestrais, sugerindo um papel da sinvastatina na formação óssea, podendo ser devido ao aumento da expressão da proteína morfogenética óssea – 2 durante a regeneração óssea⁸.

Nesse contexto, testaram também a utilização do

gel de rosuvastatina a 1,2%, que possui potente característica anti-inflamatória, com sistema de liberação controlada associada à RAR ou não. Observou-se melhorias significativas dos aspectos clínicos iniciais, redução da PS da BP, aumento do NIC e assim como demonstrado no estudo anterior, houve formação óssea em locais com defeitos intrabônios em comparação com o tratamento com gel placebo, o que pode ser fundamentado por um sugestivo mecanismo de ósseo-diferenciação da rosuvastatina¹⁸.

Em outro estudo, ao analisarem o gel de metmorfina a 1% em liberação controlada como adjuvante à RAR em pacientes fumantes, com defeitos ósseos verticais em periodontite crônica, observou-se que o gel de metmorfina a 1% foi capaz de melhorar todos os parâmetros clínicos nos períodos de 3 e 6 meses, como diminuição do ISSM, da PS e aumento do ganho do NIC, além de um preenchimento de defeitos ósseos verticais significativos aos 6 meses, assim como encontrado em estudos anteriores utilizando sinvastatina e rosuvastatina. Desse modo, sugere-se a utilização do gel de metmorfina a 1% afim de melhorar os parâmetros clínicos da periodontite e proporcionar o preenchimento de defeitos intrabônios, o que se justifica pela capacidade dos osteoblastos de absorverem a metmorfina, que possui efeitos protetores ósseos. Assim sendo, propõe-se que o gel de metmorfina pode fornecer uma nova direção no campo da regeneração periodontal⁹.

Complementarmente, avaliaram a utilização o gel de azitromicina a 0,5% de liberação controlada administrado via subgingival em pacientes com periodontite crônica associado à RAR em comparação com um grupo tratado somente com RAR. Observou-se que os parâmetros clínicos melhoraram significativamente nos dois grupos tratados, incluindo diminuição da PS e aumento do NIC, com resultados ainda melhores no grupo tratado com azitromicina, corroborando com os estudos anteriores que utilizaram o antibiótico claritromicina. Nesse cenário, a azitromicina pode ser útil e eficaz como uma terapia adjuvante ao tratamento periodontal mecânico, principalmente por possuir um amplo espectro antimicrobiano de maior atividade em bactérias gram negativas, incluindo os periodonto-patógenos (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*). Além disso, a azitromizina tem sua concentração aumentada em células inflamatórias, aumentando a sua eficácia em locais inflamados como as BP¹⁴.

Nessa perspectiva, um estudo subsequente empregou um filme de liberação sustentada de metronidazol combinado com cloridrato de minociclina no tratamento da doença periodontal, comparando um grupo tratado com este filme com um segundo grupo tratado com RAR associado à utilização de cloridrato de minociclina subgingival. Demonstrou-se que em ambos os grupos as características clínicas, índice gengival, IPV e PS, melhoraram significativamente. Evidenciou-se que quando utilizou-se a combinação de

metronidazol com o cloridrato de minociclina em liberação sustentada, os resultados foram superiores, embasado no princípio de que o metronidazol age efetivamente contra microrganismos anaeróbicos e o cloridrato de minociclina além de apresentar um efeito antibacteriano de amplo espectro, é sugestivo de regeneração periodontal, possuindo uma concentração duradoura, podendo ter uma ação efetiva por durante 7 dias, o que justifica os melhores resultados obtidos pelo grupo tratado com a combinação dos dois fármacos¹⁹.

Ademais, Zupancic e colaboradores (2019)⁷, ao desenvolverem um sistema para aplicação local de antimicrobianos observaram que para o favorecimento da liberação controlada, necessitava-se de uma adesão à superfície da BP, sendo a quitosana um candidato promissor para o desenvolvimento destes sistemas. Embasado em que a quitosana trata-se de um polímero bioadesivo com vantagem adicional de possuir efeitos bacteriostáticos em bactérias gram negativas. Assim, observou-se em testes laboratoriais que o metronidazol atingiu sua completa liberação em 12 dias, enquanto a ciprofloxacina teve uma liberação mais lenta, o que deveu-se à solubilidade dos fármacos e a presença ou não de drogas sólidas no sistema de administração⁷.

Por conseguinte, os estudos analisados demonstram que os FLL podem ser eficazes como complemento à RAR, no entanto, apresentam limitações quanto às dosagens, técnicas e veículos, salientando a necessidade de mais estudos controlados, randomizados e multicêntricos que avaliem e elucidem melhor a utilização dos sistemas de liberação controlada como adjuvantes à terapia periodontal.

5. CONCLUSÃO

Em suma, os estudos demonstram que a utilização dos FLL associados à RAR, pode ser eficaz, já que demonstraram-se melhores resultados de todos os parâmetros clínicos avaliados, sendo superiores aos casos em que empregou-se apenas RAR. Além do mais, há menor risco de efeitos adversos e de resistência bacteriana do que quando utilizam-se medicações sistêmicas, bem como maior eficácia terapêutica devido às maiores concentrações locais na BP.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Chambrone L, Lima LAPA, Chambrone LA. Prevalência das doenças periodontais no Brasil. *Odonto*. 1993; 13(31):69-76.
- [2] Angst PDM, Gomes SC, Oppermann RV. Do controle de placa ao controle do biofilme supragengival: o que aprendemos ao longo dos anos?. *Revista da Associação Paulista de Cirurgios Dentistas*. 2015; 69(3):252-259.
- [3] Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Doenças periodontais. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3(1):1-14.
- [4] Pedron IG, Tortamano IP, Borsatti MA *et al.* Antimicrobianos locais coadjuvantes ao tratamento periodontal. *Odonto*. 2007; 15(29):67-72.

- [5] Gonzales JR, Harnack L, Schmit-Corsitto G *et al.* A Novel Approach to the Use of Subgingival Controlled-Release Chlorhexidine Delivery in Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol.* 2011; 82(8):1131-1139.
- [6] Bruschi ML, Panzeri H, Freitas O *et al.* Sistemas de liberação de fármaco intrabolsa periodontal. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* 2006; 42(1):29-47.
- [7] Zupančič Š, Casula L, Rijavec T *et al.* Sustained release of antimicrobials from double-layer nanofiber mats for local treatment of periodontal disease, evaluated using a new micro flow-through apparatus. *J Control Release.* 2019; 316:223-235.
- [8] Pradeep AR, Rao NS, Bajaj P *et al.* Efficacy of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: A randomized double-masked controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2013; 84(1):24-31.
- [9] Rao NS, Pradeep AR, Kumari M *et al.* Locally delivered 1% metformin gel in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2013; 84(8):1165-1171.
- [10] Moran J, Addy M, Wade W *et al.* The use of antimicrobial acrylic strips in the non-surgical management of chronic periodontitis. *Clin Mater.* 1990; 6(2):123-135.
- [11] Wolinsky LE, Camargo PM, Polson A *et al.* A importância da terapia mecânica anterior para as alterações do estado periodontal alcançadas pela entrega local de um gel contendo doxiciclinaiclato. *J Clin Periodontol.* 2001; 28(12):1115-1120.
- [12] Emingil G, Atilla G, Sorsa T *et al.* O efeito da terapia adjuvante de baixa dose com doxiciclina nos parâmetros clínicos e nos níveis de metaloproteinase - 8 da matriz do fluido das fendas gengivais na periodontite crônica. *J Periodontol.* 2004; 75(1):106-115.
- [13] Machtei EE, Hirsh I, Falah M *et al.* Multiple applications of flurbiprofen and chlorhexidine chips in patients with chronic periodontitis: a randomized, double blind, parallel, 2-arms clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2011; 38(11):1037-1043.
- [14] Tyagi P, Vaish S, Dodwad V. Clinical efficacy of subgingivally delivered 0.5% controlled release azithromycin gel in the management of chronic periodontitis. *Indian J Med Sci.* 2011; 65(6):223-223.
- [15] Agarwal, E, Pradeep AR, Bajaj P *et al.* Efficacy of local drug delivery of 0.5% clarithromycin gel as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in the treatment of current smokers with chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012; 83(9):1155-1163.
- [16] Kathariya R, Pradeep AR, Raghavendra NM *et al.* Evaluation of subgingivally delivered 0.5% clarithromycin as an adjunct to nonsurgical mechanotherapy in the management of chronic periodontitis: a short-term double blinded randomized control trial. *J Investig Clin Dent.* 2014; 5(1):23-31.
- [17] Chava VK, Veduda BD. Thermo-reversible green tea catechin gel for local application in chronic periodontitis: a 4-week clinical trial. *J Periodontol.* 2013; 84(9):1290-1296.
- [18] Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K *et al.* Efficacy of locally delivered 1.2% rosuvastatin gel to non-surgical treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2015; 86(6):738-745.
- [19] Yang, Z. Clinical picture of combination therapy (metronidazole sustained release film with minocycline hydrochloride) in periodontitis. *Pak J Pharm Sci.* 2015; 28(1):397-400.