



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**BEATRIZ PEREIRA NEVES**

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS PARA LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE  
FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL: UM ESTUDO  
DA LITERATURA**

**BRASÍLIA, 2015**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**BEATRIZ PEREIRA NEVES**

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS PARA LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE  
FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL: UM ESTUDO  
DA LITERATURA**

**BRASÍLIA, 2015**

BEATRIZ PEREIRA NEVES

Desenvolvimento de sistemas para liberação sustentada de fármacos para tratamento da doença periodontal: um estudo da literatura

Monografia de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial  
para a obtenção do grau de  
Farmacêutico, na Universidade de  
Brasília, Faculdade de Ceilândia

**Orientador: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Camila Alves Areda**

BRASÍLIA, 2015

BEATRIZ PEREIRA NEVES

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS PARA LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL: UM ESTUDO DA LITERATURA**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Camila Alves Areda  
(FCe/ Universidade de Brasília)

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Livia Lira de Sá Barreto  
(FCe/ Universidade de Brasília)

---

Prof. Dr. Guilherme Martins Gelfuso  
(FS/ Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, 2015

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, irmão e família:  
Minha maior fonte de alegria e motivação nessa jornada.

A família é tudo!

“O futuro pertence àqueles que acreditam na beleza de seus sonhos.”

Eleanor Roosevelt

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Deus por ter me dado a oportunidade de ter chegado até onde cheguei com pessoas que me auxiliaram e me deram apoio sempre.

Agradeço aos meus pais, Igomário e Orlanda, por terem me dado a vida e por todos os ensinamentos, amor, carinho, incentivo e apoio que me foram dados ao longo de toda essa caminhada. Ao meu irmão, Igor, por todo apoio e por sempre acreditar e torcer por mim.

Agradeço aos meus colegas e amigos de faculdade que me proporcionaram os meus melhores momentos e que agora fazem parte de uma importante fase da minha vida. Agradeço também pelos conhecimentos passados e pelas experiências vividas. Estarão sempre em meu coração.

Agradeço a minha orientadora, Camila Alves Arede por toda a paciência e dedicação que teve para comigo; Por seus grandes ensinamentos, por toda a disposição e por sempre ter agido com sensatez e me ajudar a encontrar sempre o caminho correto e mais sensato. Muito obrigada por me guiar pelos caminhos certos e por todos os ensinamentos.

Agradeço também aos técnicos Leonardo Antônio e Ricardo por todo o apoio e paciência que tiveram para comigo durante as práticas realizadas no laboratório. Por fim, agradeço a todos que de uma forma ou de outra contribuíram para o desenvolvimento e bom andamento do meu TCC; Vocês estarão sempre em meu coração.

## RESUMO

Atualmente a doença periodontal possui alta prevalência na população mundial e é causada por uma microbiota organizada sob a forma de biofilme subgingival, esta é responsável por desencadear um processo de inflamação que afeta as estruturas de suporte do dente, conseqüentemente causando a formação da bolsa periodontal e perda do dente caso não seja adequadamente tratada. O tratamento convencional da bolsa periodontal consiste na remoção mecânica do biofilme e cálculo supra gengival por meio de um procedimento de raspagem e alisamento radicular, podendo ser associado ou não ao uso de antimicrobianos de ação sistêmica. No final da década de 70 foi proposta a utilização de sistemas de liberação de fármacos intra-bolsa periodontal, visando aumentar o tempo de ação ou a concentração do fármaco no sítio de aplicação, dessa forma, podendo evitar ou diminuir os diversos efeitos colaterais associados ao uso sistêmico. Dentro desse contexto, esse trabalho objetivou fazer o levantamento bibliográfico dos estudos realizados sobre os diversos sistemas de liberação prolongada para o tratamento da doença periodontal frisando o desenvolvimento de filmes, biodegradáveis ou não. Para o desenvolvimento desse estudo foram utilizados alguns bancos de dados, como MEDLINE, LILACS-BIREME E COCHRANE, sendo selecionados artigos mais antigos e artigos de estudos mais atuais, bem como teses de doutorado que abrangem os diversos sistemas de liberação intrabolsa periodontal (SLIB). Foram avaliados os diversos estudos realizados sobre os SLIB e observou-se que o desenvolvimento dessas formulações podem auxiliar bastante no tratamento convencional da doença periodontal. Entretanto, alcançar este objetivo não tem se demonstrado ser uma tarefa fácil, visto que há muitas restrições anatomofisiológicas inerentes à bolsa periodontal e ainda são necessários vários estudos que comprovem a eficácia desses sistemas, bem como desenvolver formulações adequadas visando sempre um maior tempo de liberação do fármaco, para que então seja regularizada sua utilização.

Palavras- Chaves: Doença periodontal, sistemas filmógenos, tratamento, filmes.



## ABSTRACT

Currently the periodontal disease has a high prevalence in the world's population and is caused by an organized microbiota in the form of subgingival biofilm, that is responsible for triggering a process of inflammation that affects the supporting structures of the teeth, thus causing the formation of the periodontal pocket and tooth loss if not properly treated. Conventional treatment of the periodontal pocket is the mechanical removal of the biofilm and supra gingival calculus through a procedure of scraping and root planning that can be associated or not with the use of antimicrobials for systemic action. At the end of the decade of 70 was proposed the use of drugs release systems, aiming to increase the intra-periodontal pocket time of action or drug concentration at the site of application, which may prevent or reduce several side effects associated with systemic use. Within this context, this work aimed to make the bibliographical survey of studies conducted on the various extended-release systems for the treatment of periodontal disease, stressing the development of films, biodegradable or not. For the development of this study were used databases of evidence-based medicine, such as MEDLINE, LILACS-BIREME, and COCHRANE, being selected older articles and articles of current studies, as well as doctor's degree thesis covering the various intra-periodontal pocket release systems (SLIB). We evaluated the various studies on the SLIB, and it was noted that the development of these formulations can help the conventional treatment of periodontal disease. However, achieving this goal has been shown to be not an easy task, since there are many anatomics and phisiologycs restrictions inherent in the periodontal pocket and are still required several studies proving the effectiveness of these systems, as well as develop appropriate formulations aiming always a longer release of the drug, so that its use is regulated.

Key words: periodontal disease, film systems, treatment, film.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama de corte longitudinal de um dente molar.....	19
<b>Figura 2.</b> Corte histológico dos tecidos gengivais.....	20
<b>Figura 3.</b> Ilustração de uma bolsa periodontal.....	25

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Classificação das bactérias comumente encontradas no periodonto.....	27
<b>Tabela 2.</b> Atividade, contra-indicações e efeitos adversos dos antimicrobianos que são utilizados no tratamento da doença periodontal.....	30
<b>Tabela 3.</b> Características observadas nos estudos realizados com sistemas filmógenos como SLIB .....	40
<b>Tabela 4.</b> Características observadas nos estudos realizados com sistemas semissólidos como SLIB .....	53

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Classificação das doenças periodontais, de acordo com a Academia Americana de Periodontologia, 1989.....	22
<b>Quadro 2.</b> Classificação das doenças periodontais segundo Ranney, 1993.....	22
<b>Quadro 3.</b> Classificação das doenças periodontais, 1999.....	23
<b>Quadro 4.</b> Formas farmacêuticas estudadas como sistemas de liberação intrabolsa periodontal.....	33
<b>Quadro 5.</b> Filmes biodegradáveis estudados para utilização como dispositivos intrabolsa na doença periodontal.....	39
<b>Quadro 6.</b> Géis hidrofílicos estudados para utilização como dispositivos SLIB na doença periodontal.....	41

## LISTA DE ABREVIações

AAP – Academia Americana de Periodontologia  
CAP – Acetato Ftalato de Celulose  
CMCS – Carboximetil-quitosana  
EC – Etilcelulose  
EVA – Etileno Vinil Acetato  
HEC – Hidroxietilcelulose  
HPC – Hidroxipropilcelulose  
HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose  
NMP – (N-metil-2-pirrolidona)  
NR – Não-reportado  
PC – Policarbophil  
PCL – Poli( $\epsilon$ -caprolactona)  
PHBA – Poli(ácido hidroxibutírico)  
PLA – Poli(lactideo)  
PLGA – Poli(lactideo – coglicosídeo)  
PMA – Poli(ácido metacrílico)  
POE<sub>x</sub>LA<sub>x</sub> – Poli(orto éster) autocatalisável  
PVA – Álcool Polivinílico  
PVP – Polivinilpirrolidona  
RAR – Raspagem e Alisamento Radicular  
SLIB – Sistema de Liberação Intrabolsa Periodontal

## Sumário

1. Introdução.....	15
2.Revisão da Literatura.....	18
2.1.Doença Periodontal.....	18
2.2. Bolsa Periodontal .....	25
2.3. Etiologia da doença periodontal .....	27
2.4. Tratamento da Doença Periodontal.....	28
2.5. Sistemas de Liberação na Bolsa Periodontal.....	31
2.6. Filmes.....	38
2.7. Sistemas semi-sólidos.....	40
2.8. Cristais Líquidos .....	44
3. Justificativa .....	46
4. Objetivos.....	47
4.1. Objetivo Geral .....	47
4.2. Objetivos Específicos .....	47
5. Métodos .....	48
6. Resultados e discussão.....	49
7. Conclusão.....	55
8. Referências.....	57

## 1. Introdução

A doença periodontal pode ser definida como um processo inflamatório que ocorre devido a uma infecção bacteriana local, provocada por um acúmulo de microrganismos patogênicos do biofilme dental no interior das áreas subgengivais do periodonto; conseqüentemente há a formação de bolsas periodontais, podendo causar perda dos dentes se não for tratada adequadamente. O termo “doença periodontal” é usado em um amplo sentido no qual abrange todas as condições patológicas que estão envolvidas com as estruturas do periodonto de proteção (DIAS, L. Z. S. et al., 2006).

Essa patologia é de origem bacteriana, e seu tratamento tem como objetivo principal o combate a essa infecção. O tratamento convencional consiste na remoção mecânica desses patógenos - pelo profissional habilitado - do biofilme e cálculo supra e subgengival sendo realizado por meio de um procedimento de raspagem e alisamento radicular (RAR), associado ou não ao uso de antimicrobianos de ação sistêmica; pode ser utilizado altas doses do fármaco, porém com eficácia reduzida, conseqüentemente podendo ter alta incidência de efeitos adversos devido ao uso sistêmico, dessa forma podendo dificultar a adesão ao tratamento pelo paciente. No entanto, em bolsas periodontais mais profundas o tratamento de raspagem pode não ser tão eficaz. Nesses casos pode-se recorrer às cirurgias, visto que o uso desses procedimentos ou ainda de antibióticos podem não ser suficientes para combater infecções periodontais que são consideradas mais graves (DIAS, L. Z. S. et al., 2006).

Como adjuntos de tratamento das periodontites ou até mesmo como monoterapia independente da terapia convencional mecânica, foram testados vários antibióticos ao longo do tempo, como o metronidazol, a doxicilina, a tetraciclina e a minociclina (MIANI, P. K., 2010).

O metronidazol, por exemplo, é amplamente utilizado contra bactérias anaeróbicas (principalmente as Gram-negativas) como *B. fragilis*, outras espécies de *Bacteroides* e *Fusobacterium spp* e *C. difficile*; também é ativo contra *Helicobacter pylori*. Bactérias susceptíveis raramente desenvolvem resistência a esse fármaco. O metronidazol é um derivado 5-nitroimidazol com atividade contra bactérias

anaeróbias e protozoários. Este fármaco foi desenvolvido na França em 1957, e em 1962 foi observada a utilidade do seu uso para uma finalidade odontológica ao promover a cura da gengivite ulcerativa aguda quando foi usado para o tratamento de infecções causadas por *Trichomonas vaginalis* (MIANI, P. K., 2010).

Os antibióticos podem ser usados com uma ação sistêmica, porém também podem ser utilizados com ação local, ou seja, quando estes são aplicados apenas nos sítios infectados.

O tratamento da doença periodontal com antibióticos de ação sistêmica pode ocasionar vários efeitos adversos devido a sua ação em outros locais, como por exemplo, diarreias, dores abdominais, vertigem, dores de cabeça, náuseas, vômitos, gosto metálico ou até mesmo manchamento dos dentes e, além disso, aumenta a probabilidade de surgirem microrganismos resistentes, quando esses antibióticos são utilizados por um longo período de tempo (CARRANZA, et al., 2012).

Dessa forma, o uso de antibióticos com ação direta na bolsa periodontal possui algumas vantagens sobre os antibióticos de ação sistêmica, como, risco pouco significativo de superinfecções extra-orais; baixo risco de desenvolvimento de resistência; liberações de antimicrobianos em altas concentrações e sustentadas por longos períodos de tempo; nenhuma reação adversa no trato gastrointestinal; a aplicação do fármaco pelo profissional devidamente habilitado facilita a adesão ao tratamento, visto que não é necessário a cooperação do paciente. Em contraste, os antibióticos de ação local também possuem algumas limitações, tais como; terapia de alto custo para alguns dos dispositivos de liberação lenta; não afeta os patógenos periodontais que residem no tecido gengival ou em outros locais na cavidade bucal; dificuldade de atingir a base de bolsas periodontais ou lesões de alta profundidade (CARRANZA, et al., 2012).

A administração desses agentes antimicrobianos de ação local deve seguir alguns critérios para que haja um maior sucesso na sua eficácia, como por exemplo: a medicação deve atingir o local de infecção, devendo permanecer em uma concentração adequada durante um tempo suficiente para que tenha sua ação; além disso, para que haja adesão ao tratamento por parte do paciente, são necessários alguns outros aspectos como a capacidade de adesão desses sistemas de liberação lenta, permitindo a liberação por maior tempo no local de ação. Alguns estudos demonstram que polímeros celulósicos são mais adequados para uso em



preparações destinadas à cavidade bucal de acordo com a sua capacidade de se aderir ao tecido mucoso da cavidade oral, com as condições locais, e liberar o princípio ativo do fármaco (BRUSCHI et al., 2006; MAGNUSSON, 1998).

Nas últimas décadas o tratamento com sistemas de liberação de fármaco intrabolsa periodontal têm sido otimizado e intensamente pesquisado. Esses sistemas de liberação têm como objetivo manter concentrações efetivas de um agente terapêutico no local de aplicação por longos períodos de tempo (BRUSCHI et al., 2006).

Várias matérias primas e diferentes formas de apresentação desses sistemas de liberação têm sido desenvolvidas, e dessa forma faz-se necessário a avaliação do comportamento e eficácia na liberação dos fármacos quando utilizados. Porém esta não tem se demonstrado ser uma tarefa fácil visto que há muitas restrições anatomofisiológicas inerentes às bolsas periodontais. Dessa forma, o presente estudo faz uma análise dos sistemas de liberação filmógenos, permitindo assim avaliar se há um sistema que mantenha sua integridade e garanta a liberação do fármaco por tempo prolongado, e que possam ser coadjuvantes no tratamento da doença periodontal em pacientes com periodontite crônica (MIANI, P. K., 2010),

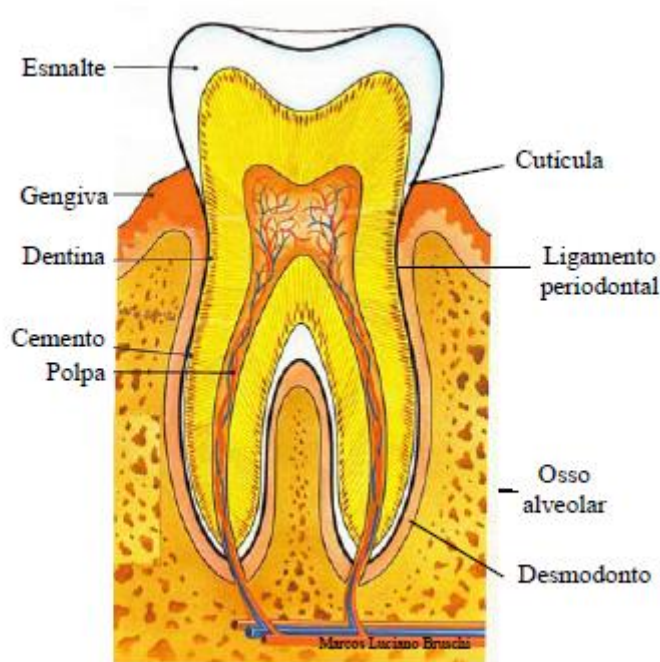
## **2.Revisão da Literatura**

### **2.1.Doença Periodontal**

O organismo humano possui vários sistemas para o seu funcionamento; o sistema digestório que é responsável por algumas funções como mastigação, ingestão e absorção dos alimentos, e eliminação de resíduos. Os dentes são considerados órgãos do sistema digestório, estão localizados nos arcos alveolares da maxila e mandíbula e possuem função de mastigação (BRUSCHI, M. L. et al., 2006).

Como se sabe, a saúde bucal é essencial para o bom funcionamento do organismo humano, porém várias doenças acometem a cavidade oral, como por exemplo, disfunções glandulares, neoplasias, cáries e doença periodontal. O termo “doença periodontal” pode ser definido como várias doenças associadas com o periodonto (STEINBERG; FRIEDMAN, 1999). É conhecida como uma morbidade que afeta as estruturas de suporte dos dentes, nomeadamente o ligamento periodontal, cemento, osso alveolar e gengiva (MIANI, P. K., 2010). A doença periodontal é a maior fonte de perda de dente após os 25 anos de idade e afeta a maioria da população mundial (RAHEJA, I. et al., 2013).

Os dentes já desenvolvidos são constituídos por vários tecidos conjuntivos (Figura 1), onde se distingue o órgão dentário – dentina, polpa dentária e esmalte – o periodonto de inserção – cemento, desmodonto e osso alveolar – e o denominado periodonto de proteção – gengiva e cutícula do dente (CARRANZA, et al., 2012).



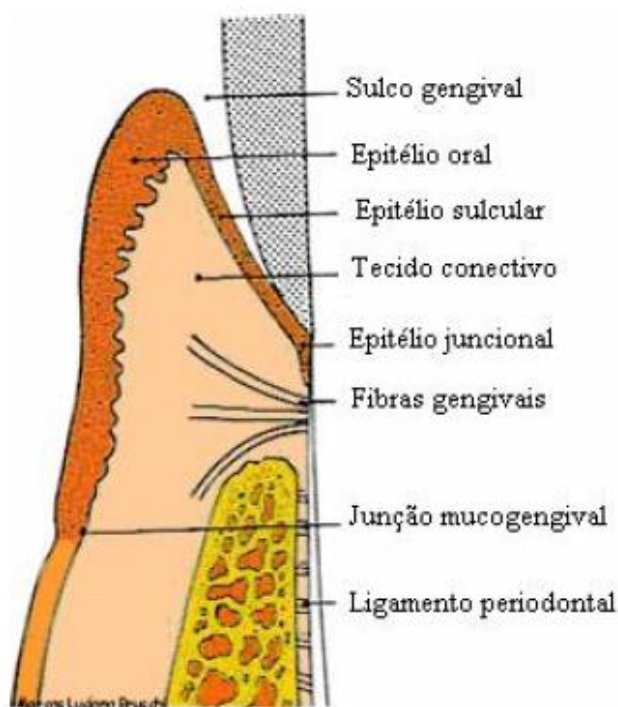
**Figura 1.** Diagrama de corte longitudinal de um dente molar. Fonte: BRUSCHI M. L., 2006.

O corpo do dente é formado pela dentina que é constituída por substância orgânica calcificada impregnada de sais minerais, delimitando a forma e cavidade do dente, no qual o prolongamento na raiz (canal da raiz) termina em um orifício, denominado forame do ápice do dente. A polpa dentária é constituída por tecido conjuntivo mucoso rico em vasos e nervos, e preenche a cavidade e o canal do dente. O esmalte é extremamente duro e constituído por um tecido inerte quase que exclusivamente inorgânico, e reveste externamente a dentina da coroa e confina com o cimento ao nível do colo do dente (CARRANZA, et al., 2012).

O complexo tecidual compreendido pelo periodonto de inserção – cimento, desmodonto e osso alveolar – é responsável pela articulação do dente no alvéolo. O cimento reveste a raiz dos dentes e confina com o esmalte ao nível de colo do dente sendo considerado um tecido ósseo modificado. O desmodonto (periósteo alveolar ou ligamento periodontal) é o tecido conjuntivo fibroso que une o cimento ao osso alveolar, e possui fibras colágenas, suavemente frouxas, que permitem a mobilidade dessa articulação. Já o osso alveolar forra a parte interna das paredes das cavidades alveolares, possuindo alguns orifícios pequenos para a passagem de vasos e fibras nervosas destinadas ao periodonto (CARRANZA, et al., 2012).

Diferentemente das áreas citadas, o periodonto de proteção está localizado na gengiva – continuação da mucosa dos lábios e das bochechas que está ao nível dos processos alveolares das arcadas dentárias - uma bainha é formada ao redor do colo de cada dente, sendo muito vascularizada, porém pouco innervada, e a cutícula do dente, que recobre o esmalte e parece protegê-lo contra a cárie (CARRANZA, et al., 2012).

O periodonto propriamente dito é formado então pelo periodonto de inserção e o de proteção. Pode-se dizer que o periodonto é formado por cemento, gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar (CARRANZA, et al., 2012).



**Figura 2.** Corte histológico dos tecidos gengivais. Fonte: BRUSCHI M. L., 2006.

O epitélio de junção do dente (Figura 2) é o único exemplo de tecido que não sofre diferenciação e que persiste até a maturidade e idade avançada. Esse tecido indiferenciado pode ser explicado por uma adaptação à aderência na superfície do esmalte ou serve ainda para limitar a migração apical do epitélio oral adjacente. Dessa forma, o resultado é um tecido que não possui barreira de permeabilidade superficial, sendo assim, permeável a vários materiais, que podem ser desde partículas de carbono até proteínas (BRUSCHI M. L., 2006.).

Há uma evidência forte de que a doença periodontal é causada por um acúmulo de componentes microbianos presentes no biofilme dental e que se acumulam no interior das áreas subgengivais do periodonto (KAPLISH, V. et al., 2013; KALSI, R. et al., 2011; BRUSCHI, M. L. et al., 2006; PEJCIC, A. et al., 2010; MOMBELLI, 2003).

Como dito anteriormente, o epitélio juncional dental é um tecido que não possui a barreira de permeabilidade superficial, e dessa forma vários antígenos, toxinas e enzimas derivados do biofilme bacteriano podem penetrar e atingir o tecido conjuntivo subepitelial. Há então o início de um processo inflamatório e de injúrias teciduais, os quais facilitam a entrada de irritantes pelo sulco dental e exacerbam os danos (BRUSCHI, M. L., 2006). Conseqüentemente haverá destruição tecidual, envolvendo as estruturas de suporte dos dentes e isso pode acarretar na perda dental (MOMBELLI, 2003).

Pode-se dizer então que a doença periodontal é considerada como uma infecção do periodonto associada a uma etiologia bacteriana com respostas imunológicas e destruição de tecidos (AMBULGEKAR, J. R., et al., 2014). A etiologia e patogênese das doenças periodontais vêm sendo bastante estudadas nas últimas décadas. Com isso, o conceito de doença periodontal e as técnicas utilizadas para seu tratamento estão constantemente sofrendo alterações, e conseqüentemente a classificação das doenças periodontais também deve ser constantemente modificada para que acompanhe todos esses avanços e novas descobertas na área (DIAS, L. Z. S., et al., 2006).

As classificações da doença periodontal passaram por várias modificações e estas foram e ainda têm sido amplamente utilizadas em todo o mundo – classificação de 1989 da Academia Americana de Periodontologia (AAP) (Quadro 1) e a classificação de 1993 do Workshop Europeu de Periodontologia, de acordo com Ranney (Quadro 2).

**Quadro 1.** Classificação das doenças periodontais, de acordo com a Academia Americana de Periodontologia, 1989.

<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Periodontite do Adulto</li> <li>II. Periodontite de Estabelecimento Precoce <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Periodontite Pré-Puberdade <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Generalizada</li> <li>2. Localizada</li> </ul> </li> <li>B. Periodontite Juvenil <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Generalizada</li> <li>2. Localizada</li> </ul> </li> <li>C. Periodontite de Rápida Progressão</li> </ul> </li> <li>III. Periodontite Associada a Doenças sistêmicas</li> <li>IV. Periodontite Ulcerativa Necrosante.</li> <li>V. Periodontite Refratária</li> </ul>
---

Fonte: DIAS, L. Z. S., et al., 2006.

Já em 1993, a classificação mais atualizada segundo Ranney foi desenvolvida de uma forma mais simplificada e baseada em princípios científicos (Quadro 2).

**Quadro 2.** Classificação das doenças periodontais segundo Ranney, 1993.

I. Gengivite	II. Periodontite
<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Gengivite por placa bacteriana <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Não agravada</li> <li>2. Agravada sistemicamente <ul style="list-style-type: none"> <li>Hormônios sexuais</li> <li>Doenças sistêmicas</li> <li>Drogas</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>B. Gengivite Ulcerativa Necrosante <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Determinantes sistêmicos</li> <li>2. Relacionada com o HIV</li> </ul> </li> <li>C. Gengivite não relacionada com placa <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Associada a doenças dermatológicas</li> <li>2. Alérgica</li> <li>3. Infecciosa</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Periodontite do Adulto <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Não agravada</li> <li>2. Agravada sistemicamente</li> </ul> </li> <li>B. Periodontite de Estabelecimento Precoce <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Localizada <ul style="list-style-type: none"> <li>Anormalidade do neutrófilo</li> </ul> </li> <li>2. Generalizada <ul style="list-style-type: none"> <li>Anormalidade de neutrófilo</li> <li>Imunodeficiência</li> </ul> </li> <li>3. Relacionada com doenças sistêmicas</li> <li>4. Determinantes sistêmicos desconhecidos</li> </ul> </li> <li>C. Periodontite Ulcerativa Necrosante <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Determinantes sistêmicos</li> <li>2. Relacionada com o HIV</li> <li>3. Relacionada com a nutrição</li> </ul> </li> <li>D. Abscesso Periodontal</li> </ul>

Fonte: DIAS, L. Z. S., et al., 2006.

Com a necessidade de uma revisão dos sistemas de classificação a AAP realizou um Workshop Mundial para a Classificação das Doenças e Condições Periodontais em 1999 e elaborou a nova classificação das doenças periodontais, no qual abrange também as doenças gengivais (Quadro 3) (ARMITAGE, 1999).

**Quadro 3.** Classificação das doenças periodontais, 1999.

Doenças Gingivais	
I. Induzidas por placa	II. Não induzidas por placa
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Doenças gengivais associadas apenas à placa                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Sem fatores locais</li> <li>B. Com fatores locais</li> </ol> </li> <li>2. Doenças gengivais modificadas por fatores sistêmicos                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Associada ao sistema endócrino                                     <ol style="list-style-type: none"> <li>Puberdade</li> <li>Ciclo menstrual</li> <li>Gravidez</li> <li>Diabetes <i>Mellitus</i></li> </ol> </li> <li>B. Associada à discrasias sanguíneas                                     <ol style="list-style-type: none"> <li>Leucemia</li> <li>Outros</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>3. Doenças gengivais modificadas por medicamentos                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Hiperplasias influenciadas por drogas</li> <li>B. Gingivites influenciadas por drogas                                     <ol style="list-style-type: none"> <li>Associada a contraceptivos orais</li> <li>Outros</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>4. Doenças gengivais modificadas por desnutrição                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Deficiência de vitamina C</li> <li>B. Outros</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Doenças gengivais de origem bacteriana                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Associada à <i>Neisseria gonorrhoea</i></li> <li>B. Associada a <i>Treponema pallidum</i></li> <li>C. Associada à <i>Streptococcus sp</i></li> <li>D. Outros</li> </ol> </li> <li>2. Doenças gengivais de origem viral                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Infecções por herpes</li> <li>B. Outros</li> </ol> </li> <li>3. Doenças gengivais de origem fúngica                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Infecções por <i>Cândida sp</i></li> <li>B. Eritema gengival linear</li> <li>C. Histoplasmose</li> <li>D. Outros</li> </ol> </li> <li>4. Lesões gengivais de origem genética                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Fibromatose gengival hereditária</li> <li>B. Outras</li> </ol> </li> <li>5. Manifestações de condições sistêmicas                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Alterações mucocutâneas</li> <li>B. Reações alérgicas</li> </ol> </li> <li>6. Lesões traumáticas</li> <li>7. Reações de corpo estranho</li> <li>8. Outras não especificadas</li> </ol>
Doenças Periodontais	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Periodontite Crônica</li> <li>2. Periodontite Agressiva</li> <li>3. Periodontite Como Manifestação de Doenças Sistêmicas                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Associada a discrasias sanguíneas                                     <ol style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia adquirida</li> <li>Leucemias</li> <li>Outros</li> </ol> </li> <li>B. Associada a distúrbios genéticos                                     <ol style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia cíclica e familiar</li> <li>Síndrome de Down</li> <li>Deficiência de adesão leucocitária</li> <li>Síndrome de Papillon-Lefèvre</li> <li>Síndrome de Chediak-Higashi</li> <li>Síndrome de histiocitose</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Doenças Periodontais Necrosantes                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Gingivite Ulcerativa Necrosante</li> <li>B. Periodontite Ulcerativa Necrosante</li> </ol> </li> <li>5. Abscessos Periodontais                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Abscesso Gengival</li> <li>B. Abscesso Periodontal</li> <li>C. Abscesso Pericoronário</li> </ol> </li> <li>6. Periodontite Associada a Lesões Endodônticas ou Adquiridas</li> <li>7. Condições e Deformidades Congênitas ou Adquiridas                             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Fatores modificadores locais da doença gengival ou periodontal, relacionados com dente                                     <ol style="list-style-type: none"> <li>Fatores anatômicos dentais</li> <li>Restaurações/ Aparelhos dentais</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol>
Doenças Periodontais	
<p>Doença de acúmulo de glicogênio</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Agranulocitose infantil genética</li> <li>Síndrome de Cohen</li> <li>Síndrome de Ehlers-Danlos</li> <li>Hipofosfatasia</li> <li>Outras</li> <li>C. Outras não especificadas</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Fraturas Radiculares                             <ol style="list-style-type: none"> <li>Reabsorção radicular cervical e deslocamento do cimento</li> <li>B. Deformidades e condições mucogengivais ao redor do dente</li> <li>C. Deformidades e condições mucogengivais em rebordos edêntulos</li> <li>D. Trauma oclusal</li> </ol> </li> </ol>

Fonte: DIAS, L. Z. S., et al., 2006.

Esta doença pode ser ainda classificada de acordo com o grau e extensão do tecido periodontal envolvido. Na gengivite – estágio moderado da doença – a resposta inflamatória é limitada aos tecidos gengivais, sendo caracterizada por vermelhidão, intumescimento e sangramento da gengiva marginal, e esta é causada pelo acúmulo de placa supragengival. O biofilme produz e libera vários tipos de enzimas e toxinas, como por exemplo, lipopolissacarídeos, nas quais se difundem pelo epitélio de junção do dente e originam as alterações inflamatórias no tecido conectivo gengival, que são mediadas por vários mediadores inflamatórios

endógenos, como as cininas, eicosanóides de fosfolípídeos de membrana, histamina, fatores complemento e lisozimas liberadas de leucócitos polimorfonucleares (ARMITAGE, 1999).

Em oposição à gengivite, a periodontite é um estágio mais grave da doença periodontal, e as alterações podem se estender a tecidos mais profundos, onde há um aumento de 70% do total do número de bactérias Gram-negativas, na maioria anaeróbia. Consequentemente pode ocorrer o rompimento do ligamento do tecido conectivo à superfície da raiz do dente e migração apical do epitélio juncional, que podem resultar na recessão gengival e formação de bolsa, na exposição do cimento, perda de osso alveolar e em um aumento na mobilidade do dente (BRUSCHI, M. L., et al., 2006).

Dessa forma, observa-se que a progressão de uma gengivite já estabelecida para uma lesão mais avançada leva à periodontite, podendo ser dividida em periodontite de pré-puberdade, juvenil, de progressão rápida, adulta crônica e refratária, as quais podem estar relacionadas às alterações na oclusão dos dentes (BRUSCHI, M. L., et al., 2006; KALSI, R., et al., 2011; KAPLISH, V., et al., 2013).

O processo de desenvolvimento da periodontite é dado por episódios com aumentos súbitos de alguns sintomas. O dente torna-se móvel quando há a perda das suas estruturas de suporte e não consegue desempenhar seu papel adequadamente; se não houver tratamento, as estruturas de suporte se degeneram até um ponto onde não é possível fazer uma reparação, sendo necessário fazer a extração do dente (RAHEJA, I., et al., 2013; NOGUEIRA, A., et al., 2014; CARRANZA, et al., 2012; JIN, L. J., et al., 2003).

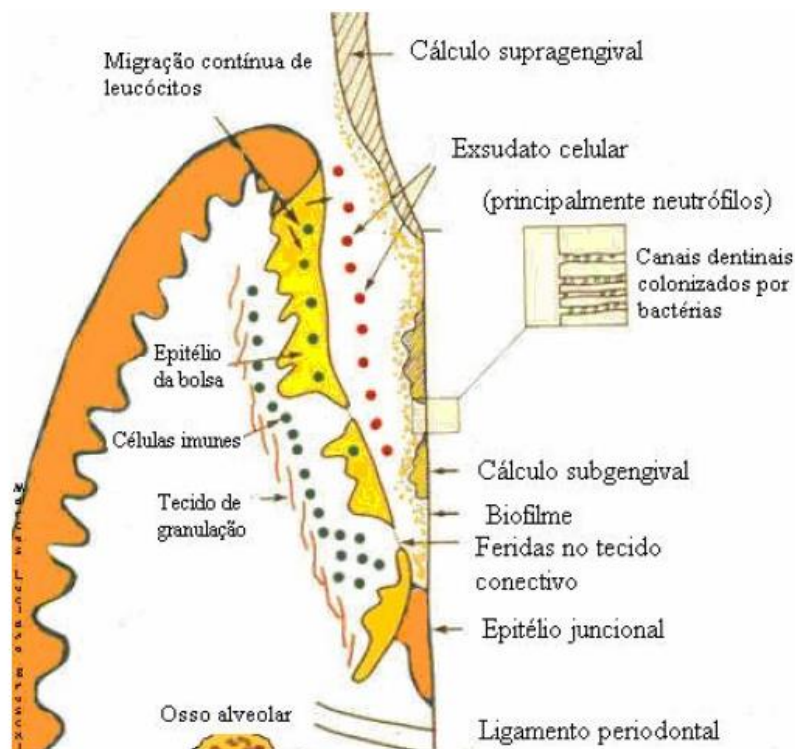
Além de todos os problemas causados por essa patologia, a doença periodontal pode ainda predispor algumas doenças sistêmicas como doenças cardiovasculares, respiratórias, artrites, diabetes, parto prematuro de bebês de baixo peso, além de várias outras patologias, ou seja, a presença e falta de tratamento ou controle das doenças periodontais pode levar um indivíduo à morte, sendo assim a terapia periodontal pode ser indicadora de manutenção da vida, evitando gastos financeiros no tratamento de doenças sistêmicas, além de prevenir a perda dentária e o prejuízo na qualidade de vida do indivíduo (GONÇALVES, 2010).



## 2.2. Bolsa Periodontal

São conhecidos numerosos tipos de bactérias que são relacionadas com a doença periodontal, sendo que as mais comumente isoladas são as denominadas Gram-negativas anaeróbias restritas ou facultativas (RAHEJA, I., et al., 2013; PEJCIC, A. et al., 2010; BRUSCHI, M. L. et al., 2006; KAPLISH, V., et al., 2013).

A doença periodontal tem como uma de suas características a formação da bolsa periodontal, constituída por um sulco patologicamente aprofundado entre o dente e a gengiva, causando retração da gengiva marginal (esquemático na figura 3), e formação de um ambiente ideal para o desenvolvimento na superfície da raiz do dente e na camada mais externa do cemento de bactérias anaeróbias e outros microrganismos responsáveis pela origem da doença (BRUSCHI, M. L. et al., 2006; CARRANZA, et al., 2012).



**Figura 3.** Ilustração de uma bolsa periodontal. Fonte: BRUSCHI M. L., 2006.

O espaço entre o dente e a gengiva em um sulco gengival normal mede entre 1 a 3 mm de profundidade. Durante a periodontite, a profundidade da bolsa excede 5 mm, podendo alcançar até 12 mm. Com o desenvolvimento dessa bolsa, pode haver então a destruição dos tecidos de suporte periodontal, e em seguida uma maior

mobilidade e esfoliação do dente (BRUSCHI, M. L. et al., 2006; RAHEJA, I. et al., 2013; MIANI, P. K., 2010).

A bolsa periodontal é formada por um epitélio de um dos lados e cemento do dente do outro, onde não há um espaço entre essas duas estruturas. Para avaliar a progressão e desenvolvimento da doença são analisadas alterações no nível de adesão (onde a falta de adesão é demonstrada pela inserção de uma sonda periodontal) ou a profundidade da bolsa. Com o desenvolvimento da bolsa periodontal, as bactérias conseguem colonizar a superfície da raiz dos dentes e a camada mais externa do cemento, e, além disso, de acordo com o ambiente interno da bolsa periodontal algumas bactérias anaeróbias conseguem se desenvolver mais facilmente (CARRANZA, et al., 2012; BRUSCHI, M. L. et al., 2006).

De acordo com CARRANZA, et al., 2012, as células do epitélio de junção do dente estão diretamente aderidas ao dente na doença periodontal. Além disso, observou-se que as células, no caso da doença periodontal, podem ser proliferativas, o que sugere uma característica de regeneração. A bolsa periodontal corresponde ao espaço entre o epitélio gengival e o cemento do dente quando a doença periodontal está em níveis mais avançados. Em regiões saudáveis, esse espaço é denominado como sulco gengival; tanto o sulco gengival quanto a bolsa periodontal são constantemente lavados pelo fluido crevicular ou fluido gengival. O fluido crevicular passa a partir do tecido gengival, passa pelo sulco gengival, ou pela bolsa, e cai na cavidade oral.

Há pequenas quantidades de fluido crevicular gengival (0,04 microlitros) em locais saudáveis do periodonto, com baixas taxas de fluxo (0,03 microlitros /minuto) e concentração de proteínas similar ao fluido extracelular. Em oposição a essa situação, nos locais infectados há um aumento na produção de fluido e a composição proteica é semelhante à do soro, indicando a formação de um exsudato. O volume e taxa de fluxo são dependentes do grau de infecção e da inflamação em cada sítio. Volumes de 0,5 microlitros e fluxos de 0,5 microlitros/minuto a 0,9 microlitros/minuto têm sido relatados mais frequentemente, podendo chegar a valores de até 150 microlitros /hora (BRUSCHI, M. L. et al., 2006).

### 2.3. Etiologia da doença periodontal

A placa dental ou biofilme do periodonto patogênico é formada pela agregação de bactérias não calcificadas que se aderem à superfície do dente ou qualquer outra estrutura sólida na cavidade bucal. São conhecidas numerosas bactérias que colonizam o periodonto, sendo as mais comumente encontradas na periodontite as denominadas Gram negativas anaeróbias restritas ou facultativas, como se pode observar na tabela abaixo (Tabela 1).

**Tabela1:** Classificação das bactérias comumente encontradas no periodonto.

		Facultativas	Anaeróbias
Gram -	Bacilos imóveis	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans, Capnocytophaga ochraceus, Eikenella corrodens</i>	<i>Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Bacteroides forsythus, Fusobacterium nucleatum, Leptotrichia buccalis</i>
	Bacilos móveis	<i>Campylobacter (Wolinella recta)</i>	<i>Selenomonas</i>
	Cocos		<i>Veillonella alcalescens</i>
	Espiroquetas		<i>Treponema denticola</i>
Gram +	Bacilos irregulares	<i>Actinomyces viscosus, israelii e naeslundii; Corynebacterium matruchotii</i>	<i>Eubacterium</i>
	Bacilos retos	<i>Lactobacillus</i>	
	Cocos	<i>Streptococcus</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>

Fonte: REDIGUIERI C. F., 2008.

As bactérias tendem a se acumular em regiões onde a limpeza se torna mais difícil – como as áreas rugosas presentes na superfície do dente - formando as placas. A saliva do hospedeiro produz glicoproteínas que provavelmente se adsorvem à superfície do dente por interações iônicas com os íons cálcio ou fosfato da hidroxiapatita (material que compõe o dente) (FRACALOSSO, 2008). Algumas bactérias – como, por exemplo, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sanguis* – são responsáveis por iniciar a colonização e consequente formação da placa bacteriana, pois possuem mecanismos que as tornam capazes de se ligar a essa película de proteínas (SEYMOUR; HEASMAN, 1992).

As bactérias que se acumulam e colonizam a placa bacteriana podem dar início à resposta inflamatória no periodonto que ocorre de duas formas. O primeiro mecanismo corresponde à produção de fatores que teriam um efeito de destruição nos tecidos, como metabólitos tóxicos, enzimas proteolíticas e componentes lipídicos da membrana celular que possivelmente se acumulariam na placa formando uma reserva de substâncias antigênicas. O segundo mecanismo seria a produção de fatores que degradam o complemento e imunoglobulinas e que eliminam as células de defesa do hospedeiro, consequentemente inativando a resposta de defesa do hospedeiro reduzindo a fagocitose e causando a morte intracelular das bactérias (SEYMOUR; HEASMAN, 1992).

Apesar de todos esses mecanismos que podem dar origem à inflamação serem conhecidos, ainda é inconclusivo a real explicação de como essa inflamação se inicia, sendo que existem duas teorias que tentam explicar a origem microbiana na periodontite. I) A teoria clássica – teoria específica - sugere que as espécies microbianas responsáveis pela maioria das doenças periodontais estão em torno de 6 e 12 espécies, e que a doença poderia ser controlada caso houvesse a remoção dessas bactérias patogênicas. II) A teoria não-específica sugere que todas as bactérias orais são capazes de produzir fatores de virulência e só ocorreria a origem da doença quando o acúmulo bacteriano na placa é tão grande que a resposta imune do hospedeiro se torna incapaz de proteger os tecidos (SEYMOUR; HEASMAN, 1992).

#### **2.4. Tratamento da Doença Periodontal**

Tendo em vista que o biofilme dental constitui a principal causa da doença periodontal, o principal objetivo do tratamento é a biocompatibilização da superfície radicular restabelecendo a saúde do periodonto, por meio da eliminação deste biofilme. Quando há a redução das espécies bacterianas que causam a doença periodontal, consequentemente há a diminuição da inflamação, redução da profundidade de sondagem e a adesão epitelial, mantendo estáveis os níveis de inserção clínica ao longo do tempo (ESPOSITO, M. et al., 2004; MAGNUSSON, I., 1998; VERGANI, S. A., et al., 2004; AMBULGEKAR, J. R., et al., 2014).

O tratamento considerado padrão ouro da doença periodontal é a denominada raspagem e alisamento radicular, que consiste na remoção mecânica do biofilme e cálculo subgingival usando instrumentos manuais ou ultrasônicos, beneficiando a microbiota da cavidade oral e seus parâmetros clínicos (ESPOSITO, M. et al., 2004; VERGANI, S. A., et al., 2004; AMBULGEKAR, J. R., et al., 2014; KAPLISH, V., et al., 2013; BRUSCHI, M. L. et al., 2006).

Porém, em alguns casos esse mecanismo pode não ser tão eficaz em manter a saúde do periodonto, deixando alguns microrganismos patogênicos como, por exemplo, *Tanerella forsythensis*, *Prevotella intermédia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (RAHEJA, I., et al., 2013; PEJCIC, A. et al., 2010).

Nos casos em que as bolsas periodontais são mais profundas e os instrumentos manuais têm difícil acesso, esses tratamentos convencionais podem não apresentar uma resposta positiva, são geralmente os sítios periodontais mais comprometidos (BRUSCHI, M. L. et al., 2006).

Podem ser utilizados ainda alguns antimicrobianos para o tratamento das periodontites como as tetraciclinas, as lincosamidas, os macrolídeos e o metronidazol. Também se utiliza a clorexidina, porém esta somente é usada para tratamentos tópicos. Em relação à penicilina, a tendência é substituí-la pelos macrolídeos, devido ao seu potencial de provocar reações de hipersensibilidade.

O metronidazol e as tetraciclinas são os mais utilizados entre os antimicrobianos citados, uma vez que apresentam vantagens em relação aos demais (tabela 2). O metronidazol possui ação específica contra anaeróbios estritos, e sendo assim não é efetivo *in vitro* contra *A. actinomycetemcomitans*, uma espécie anaeróbia facultativa que se encontra presente nos estágios iniciais da doença periodontal. Entretanto, o metronidazol tem se demonstrado eficiente contra esses organismos, *in vivo*, provavelmente devido ao seu metabólito ativo 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol (JOUSIMIES-SOMER et al., 1988). Já as tetracilinas apresentam atividade anti-colagenase que ajuda a controlar a destruição do tecido, além de sua ação bacteriostática. As tetraciclinas também são capazes de se adsorverem na superfície do dente, garantindo assim um tempo de ação mais prolongado na bolsa periodontal (SALLUM, A. W. et al., 1996; STABHOLZ et al., 1993).

A administração desses antimicrobianos provoca vários efeitos adversos (tabela 2) devido a sua ação sistêmica e não especificidade.

**Tabela 2:** Atividade, contra-indicações e efeitos adversos dos antimicrobianos que são utilizados no tratamento da doença periodontal.

Antimicrobiano	Atividade	Contra-indicações	Efeitos adversos
Tetraciclinas (doxiciclina, minociclina, etc)	Contra bactérias Gram+ e Gram-, várias bactérias anaeróbias e facultativas e espiroquetas	Disfunção renal, gravidez, crianças menores de 12 anos	Náusea, vômito, diarreia, mancha nos dentes, candidíase, colite pseudomembranosa (raro), retardo no fechamento das fontanelas. Minociclina e doxiciclina causam febre renal e minociclina provoca vertigem, tontura, ataxia e tinnitus
Metronidazol	Ampla espectro de ação contra protozoários e bactérias anaeróbias Gram+ e Gram- (cocos e bacilos) e espiroquetas	Desordem do sistema nervoso central, primeiro semestre da gravidez, uso concomitante com álcool	Gosto metálico e amargo, náusea, vômito, indigestão, diarreia, constipação. Tontura e dores de cabeça são menos comuns
Lincosamidas (clindamicina, lincomicina)	Contra bactérias Gram+ e algumas bactérias anaeróbias	Disfunção renal e hepática, estados diarreicos	Náusea, vômito, diarreia, colite pseudomembranosa
Macrolídeos (espiramicina, eritromicina)	Contra bactérias Gram+ e espiroquetas	Disfunção hepática	Náusea, vômito e diarreia.

Fonte: REDIGUIERI C. F., 2008.

O aumento do número de patógenos na placa subgingival modifica a sua estrutura fazendo com que ocorra a evolução da doença, e dessa forma o tempo torna o tratamento progressivamente mais difícil, no qual se faz necessário procedimentos terapêuticos cada vez mais agressivo e complexos (CETIN, et al., 2005; GABARRA, 2002).

Dessa forma têm crescido o interesse no uso de antimicrobianos de ação local e que mantenham uma alta concentração por um período de tempo prolongado, a fim de evitar a ocorrência desses efeitos adversos, além de reduzir o risco de desenvolvimento de resistência e de superinfecção extra-oral (PERIOLI, et al., 2004).

## **2.5. Sistemas de Liberação na Bolsa Periodontal**

Atualmente há diversas alternativas para o tratamento da doença periodontal, porém esses tratamentos possuem várias limitações. Irrigações, bochechos e jatos pulsáteis não penetram além de 1 a 2 mm abaixo da margem gengival (YEUNG et al., 1983; GOODSON, 1989). Os agentes antimicrobianos permanecem no interior da bolsa periodontal por um curto período de tempo, mesmo utilizando dispositivos de irrigação adequados, e conseqüentemente são necessárias várias administrações para atingir concentrações adequadas na bolsa periodontal. Dessa forma, todas essas limitações podem dificultar a adesão ao tratamento por parte do paciente, sendo este um fator limitante para assegurar a eficácia clínica do tratamento (GREENSTEIN, 2005; MEDLICOTT et al., 1994).

Com essas grandes barreiras e limitações, grande atenção tem sido voltada ao desenvolvimento de sistemas de liberação sustentada intrabolsa periodontal, sendo necessária a avaliação de inúmeros polímeros em dispositivos ou sistemas de liberação diferentes (JAIN et al., 2008; BRUSCHI, M. L., et al., 2006).

Para que seja mantida a concentração ideal do fármaco na bolsa periodontal deve haver um equilíbrio entre a quantidade do fármaco que será liberado e a quantidade que será perdida tanto pela absorção através do epitélio para a corrente sanguínea, quanto pela ação lavatória do fluido crevicular. Sendo assim, um sistema de liberação deve proporcionar uma rápida liberação no início (“burst”) e que a liberação do fármaco seja reduzida de acordo com a diminuição do fluxo do fluido crevicular pelo próprio efeito do fármaco na inflamação, mantendo assim o nível terapêutico por um tempo maior dentro da bolsa. Além disso, esses dispositivos devem apresentar algumas outras características importantes, tais como: fácil aplicação por parte do profissional, causando o menor desconforto possível ao paciente; não interferir na higiene oral diária do paciente (escova e fio dental); não ser exposto além da margem gengival; e não interferir com os hábitos alimentares do paciente (MEDLICOTT et al, 1994). Dessa forma, quando se consegue atingir essas características desejáveis, esses dispositivos apresentam algumas vantagens, como: possibilitar que se tenha altas concentrações do fármaco no local a ser tratado; liberar na cavidade bucal um fármaco que não é absorvido pelo trato gastrointestinal (como por exemplo, a clorexidina); manter o controle e

monitoramento da concentração do fármaco no local de aplicação; e evitar o manchamento dos dentes (SOSKOLNE, FREIDMAN, 1996). No entanto, há também algumas limitações quanto a esses sistemas, que são: dependência do fluxo do líquido crevicular e das condições anatomopatológicas da bolsa periodontal quanto à reprodutibilidade; em caso de irritação ou intolerância há uma dificuldade de rápida interrupção; e a cinética de liberação depende do fluxo do líquido crevicular e da integridade da forma farmacêutica.

O primeiro sistema de liberação de fármaco para bolsa periodontal foi proposto por Goodson et al (1979). Esses autores aprisionaram a tetraciclina em tubos de diálise de acetato de celulose para testes. Porém, a liberação do fármaco ocorreu rapidamente, sendo que 95% foi liberado em 2 horas. Apesar desse modelo não ter obtido sucesso em manter a concentração do fármaco por um longo período de tempo, ele serviu de base para o desenvolvimento de outros sistemas de liberação (BRUSCHI et al, 2006).

O mesmo autor que propôs esse primeiro sistema – GOODSON - e seus colaboradores avaliaram a liberação de tetraciclina em fibras incorporada a outros polímeros - polietileno, polipropileno, policaprolactona, poliuretano, acetato-propionato de celulose, e etileno vinil acetato (GOODSON et al., 1983). O sistema em que utilizou as fibras de etileno vinil acetato conseguiu proporcionar uma liberação prolongada por 9 dias, gerando um produto comercializado com o nome de Actisite® (Alza Corporation, Palo Alto, Califórnia).

Assim como os outros sistemas o uso dessas fibras também acarretou algumas desvantagens como o tempo relativamente longo de inserção da fibra, já que ela é empurrada e dobrada sobre si a medida com que é inserida na bolsa até preencher completamente a cavidade (7/10 minutos por dente). Para reter o sistema dentro da bolsa foi utilizado também uma cola de cianoacrilato, que não é biodegradável, e dessa forma foi necessária sua remoção ao final de sua utilização, comprometendo a adesão do paciente ao tratamento (GOODSON, 1994; SOSKOLNE; FREIDMAN, 1996).

Há ainda outras formas de apresentação de sistemas de liberação local para o tratamento da doença periodontal que ainda estão em fases de estudo. Esses sistemas são os denominados filmes, sistemas semi-sólidos ou injetáveis. É possível



visualizar grande parte dos sistemas de liberação intrabolsa periodontal estudados até recentemente no quadro 4.

Os filmes utilizados como sistemas de liberação possuem grandes vantagens – suas dimensões e formas podem ser controladas facilmente para se adequar às dimensões da bolsa a ser tratada; são inseridos rapidamente com o mínimo de desconforto ao paciente; podem continuar submersos entre a gengiva e o dente sem qualquer interferência nos hábitos higiênicos e alimentares do paciente, dependendo da bioadesividade e espessura do material (MIANI, P. K., 2010).

Já para os sistemas semi-sólidos, o processo de injeção é simples e traz pouco ou nenhum desconforto para o paciente no momento da administração da forma farmacêutica. É possível uma maior espalhabilidade por todo o interior da bolsa, devido a natureza fluida da formulação – emulsão ou gel, contendo ou não microesferas. Porém para que esse sistema fique retido dentro da bolsa é necessário que a formulação possua uma boa bioadesividade e/ou passar por mudança de fase, tornando esse sistema mais rígido ou sólido quando no interior da bolsa (REDIGUIERI, F. C., 2008).

**Quadro 4.** Formas farmacêuticas estudadas como sistemas de liberação intrabolsa periodontal.

<u>Forma</u>	<u>Polímero</u>	<u>Fármaco</u>	<u>Teor de fármaco</u>	<u>Duração de liberação</u>	<u>Referência</u>
Filme	Metilmetacrilato	Clorexidina, metronidazol ou tetraciclina	30%	14 dias <i>in vitro</i>	Addy et al., 1982
Filme	EC	Clorexidina	5-20%	205 dias <i>in vitro</i>	Friedman; Golomb, 1982
Filme	HPC	Clorexidina ou tetraciclina	5% e 1%	1-2h <i>in vitro</i>	Noguchi et al., 1984
Filme	PMA + HPC	Ofloxacin	10%	8h <i>in vitro</i> ; 7 dias <i>in vitro</i>	Higashi et al., 1990
Filme	PHBA	Metronidazol ou tetraciclina HCL	25%	5 dias <i>in vitro</i>	Deasy et al., 1989

(continua)

**Quadro 4.** Formas farmacêuticas estudadas como sistemas de liberação intrabolsa periodontal (Continuação).

Filme	PHBA	Tetraciclina HCL	50%	10 dias <i>in vivo</i>	Collins et al., 1989
Filme	PLGA	Tetraciclina HCL	25%	14 dias <i>in vivo</i>	Agarwal et al., 1993
Filme	CAP + Pluronic L101	Metronidazol	10%	1 dia <i>in vivo</i>	Gates et al., 1994
Filme e gel	POE <sub>x</sub> LA <sub>x</sub>	Tetraciclina	5%	14 dias <i>in vitro</i>	Schwach-Abdellaoui et al., 2001
Filme	EVA	Tetraciclina ou minociclina	10%	30% e 1% respect. Em 15 dias <i>in vitro</i>	Kalachandra et al., 2002
Filme	Byco®	Clorexidina HCL	NR	4-80h <i>in vitro</i>	Steinberg et al., 1990
Filme	Atelocolágeno	Tetraciclina HCL	50%	10 dias <i>in vivo</i>	Minabe et al., 1989
Filme Periochip®	Gelatina hidrolisada + glicerina	Digluconato de clorexidina	33%	7 dias <i>in vivo</i>	Soskolone et al., 1998
Filme	Acetato de celulose	Digluconato de clorexidina	50%	40% em 5 dias <i>in vitro</i>	Çetin et al., 2004
Filme	PVA + CMCS	Ornidazol	10 µg/mm <sup>2</sup>	3-4h <i>in vitro</i> ; 5 dias <i>in vivo</i>	Wang et al., 2007

(continua)

**Quadro 4.** Formas farmacêuticas estudadas como sistemas de liberação intrabolsa periodontal (Continuação).

Filme de microesferas	Quitosana + PCL	Benzoato de metronidazol	34-73%	64% em 7h <i>in vitro</i>	El-Kamel et al., 2007
Microesferas	PLGA	Minociclina	25%	NR	Jones et al., 1994
Microesferas	PLGA	Tetraciclina HCL	20%	50-70% em 12 dias <i>in vitro</i>	Esposito et al., 1997
Microesferas	PLGA + alginato	Tetraciclina	20%	70% em 12 dias <i>in vitro</i>	Liu et al., 2004
Microesferas	PLGA + ciclodextrina	Clorexidina	40%	15 dias <i>in vitro</i>	Yue et al., 2004
Microesferas	PLGA + PCL	Doxiciclina	60%	90% em 11 dias <i>in vitro</i> ; 11 dias <i>in vivo</i>	Mundargi et al., 2007
Nanopartícula	PLGA ou PLA ou CAP	Triclosan	1,23-33,33%	1-2h <i>in vitro</i>	Piñón-Segundo et al., 2005

(Continua)

**Quadro 4.** Formas farmacêuticas estudadas como sistemas de liberação intrabolsa periodontal (Continuação).

Gel lipídico Perioclina® Dentomycin®	HEC + aminoalquile- Tacrilato	Minociclina	2%	NR	Nakagawa et al., 1991
Gel	Carbopol	Clindamicina	1%	NR	Sauvetre et al., 1993
Gel	HEC + PC (1) ou Carbopol + PC (2)	Metronidazol	5%	(1) 50% em 10- 30h <i>in</i> <i>vitro</i> ; (2) 50% em 1-15 h <i>in</i> <i>vitro</i>	Jones et al., 1997
Gel	HEC + PC (1) ou Carbopol + PC (2)	Metronidazol	5%	(1) 50% em 10- 30h <i>in</i> <i>vitro</i> ; (2) 50% em 1-15 h <i>in</i> <i>vitro</i>	Jones et al., 1997
Gel	PVP + HEC	Tetraciclina	5%	>54h <i>in</i> <i>vitro</i>	Jones et al., 1996

(Continua)

**Quadro 4.** Formas farmacêuticas estudadas como sistemas de liberação intrabolsa periodontal (Continuação).

Gel lipídico Elyzol®	Monooleato de glicerol + óleo sésame	Metronidazol	25%	6h <i>in vitro</i> ; 2-3 dias <i>in vivo</i>	Norling et al., 1992; Stoltze, 1992
Gel	Poloxamer 407 ou monoglicérido	Tetraciclina	2%	65% e 18% respect. após 7h <i>in vitro</i>	Espósito et al., 1996
Gel Atrigel®	PLA + NMP	Hiclate de doxaciiclina	10%	7 dias	Yewey et al., 1997
Gel	Poloxamer 407 + halloysite	Tetraciclina	0,3%	6 semanas <i>in vivo</i>	Kelly et al., 2004
Gel	Pluronic 127 + Aerosil	Tetraciclina/serratiopeptidase	3-9%/0,5%	60-70% em 8h <i>in vitro</i>	Maheshwari et al., 2006
Gel	Poloxamer 407 + carbopol	Extrato de própolis	4%	>7 dias <i>in vitro</i>	Bruschi et al., 2007

Fonte: REDIGUIERI C. F., 2008.

Legenda: CAP, acetato ftalato de celulose; CMCS, carboximetil-quitosana; EC, etilcelulose; EVA, etileno vinil acetato; HEC, hidroxietilcelulose; HPC, hidroxipropilcelulose; NMP, (N-metil-2-pirrolidona); PC, policarbophil; PCL, poli( $\epsilon$ -caprolactona); PHBA, poli(ácido hidroxibutírico); PLA, poli(lactideo); PLGA, poli(lactideo-coglicolídeo); PMA, poli(ácido metacrílico); POE<sub>x</sub>LA<sub>x</sub>, poli(orto éster) autocatalisável; PVA, álcool polivinílico; PVP, polivinilpirrolidona; NR, não-reportado.

## 2.6. Filmes

Filmes são matrizes onde o fármaco está distribuído completamente entre as moléculas dos polímeros e a liberação desse fármaco ocorre pela difusão e/ou erosão e dissolução dessa matriz (VYAS; SIHORKAR; MISHRA, 2000).

Assim como alguns outros sistemas de liberação intrabolsa periodontal, os filmes também possuem algumas vantagens, como (BRUSCHI et al, 2006):

- Podem ser inseridos na bolsa periodontal rapidamente com o menor desconforto possível ao paciente;
- O formato e dimensões do filme podem ser facilmente manipulados e controlados para que estes se adequem às dimensões da bolsa a ser tratada;
- Caso o diâmetro do filme seja inferior a 400µm, este pode permanecer submerso completamente dentro da bolsa, não interferindo nos hábitos de higiene oral e hábitos alimentares do paciente.

Um dos primeiros estudos a utilizarem filmes como sistema de liberação intrabolsa periodontal foi descrito por Addy et al. (1982), no qual utilizou-se o material filmógeno metilmetacrilato, e os fármacos metronidazol a 40%, tetraciclina a 40% e a clorexidina (10 a 50%). Foi feita uma comparação entre o padrão de liberação *in vitro* e em tubos de diálise nesses filmes que continham os fármacos.

Também em 1982, Friedman e Golomb desenvolveram filmes de etilcelulose contendo clorexidina, pelo método de "casting"/evaporação do solvente, e a liberação *in vitro* dependia da porcentagem do fármaco e do solvente, porém estes sistemas tinham que ser removidos ao final da liberação, visto que não eram biodegradáveis.

Posteriormente foram desenvolvidos ainda alguns filmes que possuíam mais vantagens sobre os primeiros filmes como sistema de liberação intrabolsa periodontal. Em 1984, Noguchi e colaboradores desenvolveram filmes de hidroxipropilcelulose (HPC) que apresentava a vantagem de não precisar ser removido após a liberação do fármaco, visto que eles eram erodíveis e apesar do HPC não ser biodegradável, é solúvel em água, ocasionando rápida desintegração dos filmes *in vitro*, e liberação dos fármacos dentro de duas horas.

Deasy et al. (1989), utilizou filmes biodegradáveis a partir de ácido polidroxibutírico que continham metronidazol ou tetraciclina para o tratamento da

doença periodontal tendo realizado estudos *in vivo* e *in vitro*. No estudo *in vivo*, a inflamação, o índice de placa, e a profundidade de sondagem diminuíram em todos os grupos tratados, porém com tendência a uma possível recidiva aproximadamente dois meses após o término do tratamento. Nas bolsas em que foi utilizado o metronidazol, o número de espiroquetas continuou em número menor do que com o grupo tratado com aplainamento radicular. No estudo *in vitro* observou-se que ocorre aumento proporcional ao volume liberado quando há um aumento da concentração do fármaco no dispositivo, sendo que o metronidazol foi liberado mais rápido do que a tetraciclina. Os filmes tornaram-se bastante frágeis após os primeiros 5 dias. Foi possível concluir então que o tratamento com dispositivos de liberação lenta, com metronidazol ou tetraciclina, foi efetivo como coadjuvante nas periodontites, e que poderão ser utilizados com mais frequência pelos dentistas no futuro.

Redigueri (2008) utilizou um sistema mimetizador da circulação do líquido na bolsa periodontal, onde se utilizou um filme para avalia-lo quanto ao seu perfil de liberação. Nas primeiras 48h foi liberado cerca de 55% do fármaco e nos 5 dias posteriores, 7% da concentração do fármaco.

Shifrovitch et al. (2009) desenvolveram sistemas filmógenos contendo metronidazol a 10%, onde observou-se que esses sistemas apresentavam boa compatibilidade, capacidade de inibição bacteriana e liberação adequada do fármaco.

Dessa forma, vários polímeros biodegradáveis começaram a ser utilizados e testados como filmes para liberação prolongada de fármaco na bolsa periodontal, como se observa abaixo (Quadro 5).

**Quadro 5.** Filmes biodegradáveis estudados para utilização como dispositivos intrabolsa na doença periodontal.

Material (s)	Fármaco (s)	Referência
Poli( $\epsilon$ -caprolactona)	Clorexidina	GOODSON et al., 1983
Hidrolisado de gelatina de origem bovina (proteína Byco) reticulada com formaldeído (PerioChip®)	Clorexidina	STEINBERG et al., 1990 SOSKOLONE et al., 1998
Atelocolágeno	Tetraciclina	MINABE et al., 1989a,b,c

(Continua)

**Quadro 5.** Filmes biodegradáveis estudados para utilização como dispositivos intrabolsa na doença periodontal (Continuação).

Poli( $\epsilon$ -caprolactona)	Clorexidina	MEDLICOTT et al., 1992
Teflon	Clorexidina	KOZLOVSKY et al., 1992
Colágeno	Metronidazol	HITZIG et al., 1994
Teflon	Cloreto de Cetilpiridínio	KOZLOVSKY et al., 1994
Poli( $\epsilon$ -caprolactona) e segmentos éteramida	Metronidazol	QUAGLIA et al., 2002
Gelatina	Meloxicam	ÇETIM et al., 2005
Poli(L-lactídeo-co-glicolídeo)	Amoxicilina e metronidazol	AHUJA; ALI; RAHMAN, 2006
Alginato e pectina	Metronidazol	TEIXEIRA, 2011

Fonte: BRUSCHI, M. L., 2006.

## 2.7. Sistemas semissólidos

Uma das vantagens do uso dos SLIB semi-sólidos é que a administração causa um mínimo de desconforto ao paciente durante a inserção de sua forma farmacêutica e é simples, além disso, devido a sua natureza semi-sólida é possível fazer o espalhamento por todo o interior da bolsa. Porém a formulação deve ter uma boa adesividade e/ou passar por mudança de fase, o que a torna mais rígida ou sólida no interior da bolsa fazendo com que fique retida e não seja lavada pelo fluido crevicular (BRUSCHI et al., 2006; JONES et al., 2009).

Os sistemas semi-sólidos podem ser apenas géis simples ou então sistemas emulsionados, contendo ou não microesferas. Foram disponibilizadas comercialmente algumas formulações na forma de gel, como por exemplo, Perioclina® - Sunstar Co. Ltd., Osaka, Japan – que é um gel composto de copolímero aminoalquilmetacrilato, hidroxietilcelulose, cloreto de magnésio e glicerina, triacetina, com o fármaco minociclina a 2%. Resultados clínicos foram considerados significativamente melhores comparados ao grupo controle quando foi utilizado esse sistema aliado à raspagem e alisamento radicular (NAKAGAWA et al., 1991). Quando o Dentomycin® (Lederle laboratories, UK) foi comparado ao Perioclina® observou-se que houve uma melhora no nível de inserção gengival e sangramento à sondagem quando este (Dentomycin®) foi utilizado como adjuvante do tratamento cirúrgico (GRAÇA et al., 1997).



Salvi et al. (2002) compararam os efeitos microbiológicos e clínicos de três sistemas de liberação prolongada biodegradáveis para uso em bolsa periodontais: Elyzol® (gel de metronidazol), PerioChip® (chip de clorexidina) e Atridox® (polímero reabsorvível contendo doxiciclina). Observou-se que o Atridox® obteve uma vantagem em relação ao Elyzol® pois obteve um ganho significativo no nível de inserção gengival.

O número de investigações e estudos dos géis hidrofílicos como SLIB cresceu rapidamente visto que era possível observar algumas vantagens e características desses sistemas (Tabela 4).

**Quadro 6:** Géis hidrofílicos estudados para utilização como dispositivos SLIB na doença periodontal.

<b><u>Material (is)</u></b>	<b><u>Fármaco (s) incorporado (s)</u></b>	<b><u>Características</u></b>	<b><u>Referência (s)</u></b>
Ácido poli(D, L - láctico – co – glicólico)	Tetraciclina	Gel bioerodível; manteve os níveis terapêuticos da tetraciclina na bolsa por um período de 8 dias.	MAZE et al., 1996
Poloxamer 407 com polivinilpirrolidona, metilcelulose ou hidroxipropilmetilcelulose	Melanotan-I®	Gel termo-sensível; a adição de hidroxipropilmetilcelulose diminuiu a taxa de liberação do fármaco; não houve necessidade de cirurgia para ser colocado ou retirado.	BHARDWAJ; BLANCHARD, 1996
Poloxamer	Tetraciclina	Gel termo-sensível, biocompatível e com liberação de tetraciclina em níveis terapêuticos.	ESPÓSITO et al., 1996
Hidroxietilcelulose, polivinilpirrolidona e policarbofil	Tetraciclina	Gel mucoadesivo, de liberação prolongada e seringueabilidade adequada.	JONES et al., 1996

(Continua)

**Quadro 6.** Géis hidrofílicos estudados para utilização como dispositivos SLIB na doença periodontal (Continuação).

Hidroxietilcelulose e Carbopol®	Metronidazol	Gel mucoadesivo, de liberação prolongada e seringueabilidade adequada.	JONES et al., 1997
Álcool polivinílico	Metronidazol	Sistema solúvel em meio aquoso e de liberação prolongada, de acordo com o grau de cristalização do polímero.	MALLAPAGRADA; PEPPAS; COLOMBO, 1997
Copolímero bioerodível	Tetraciclina	Gel bioabsorvível com liberação média de 100ug/mL de fármaco nos primeiros 6 dias.	NEEDLEMAN; MARTIN; SMALES, 1998
Gelatina, ácido poliglutâmico e uréia	-	Características de viscosidade adequadas.	OTANI; TABATA; IKADA, 1998
Poloxamer, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose ou dextrana	Lidocaína ou ibuprofeno	Poloxamer associado principalmente a hidroxipropilmetilcelulose proporcionou liberação mais regular e prolongada dos fármacos.	PAAVOLA; YLIRUUSI; ROSENBERG, 1998
Hidroxietilcelulose, polivinilpirrolidona e policarbofil	Flurbiprofeno	Benefícios clínicos evidentes.	JONES et al., 1999

(Continua)

**Quadro 6.** Géis hidrofílicos estudados para utilização como dispositivos SLIB na doença periodontal (Continuação).

Poloxamer 188 e 407	Prilocaína e lidocaína	Boa estabilidade, fácil preparação, aumento da taxa de liberação do fármaco, e melhora no manuseio devido a transparência das formulações.	SCHERLUND et al., 2000
Hidroxietilcelulose, polivinilpirrolidona e policarbofil	Tetraciclina	Boa mucoadesão e características reológicas adequadas.	JONES et al., 2000; JONES; BROWN; WOOLFSON, 2001
Ácido poli(D, L – lático – co – glicólico) etilcelulose, carboximetilcelulose, Carbopol 971®, nitrato de prata e amido de milho	Benzilpenicilina, tetraciclina, sulfadiazina de prata	<i>Wafers</i> preparados por compressão, capazes de liberação de ordem-zero dos fármacos por mais de 4 semanas.	BROMBERG et al., 2001
Colágeno	Clorexidina	Gel com 1% de fármaco demonstrou resultados promissores juntamente com limpeza e aplainamento radicular.	VINHOLIS et al., 2001
Hidroxipropilmetilcelulose, Carbopol 940®, Carbopol 971®, policarbofil, hidroxipropilmetilcelulose K4M e K15M	Metronidazol	Hidroxietilcelulose e Carbopol 940® (2:2) renderam a melhor performance mucoadesiva e com liberação do fármaco em concentrações ideais por 12h.	PERIOLI et al., 2004
Polietilenoglicol (copolímero lactídeo – glicolídeo livre de amina)	Doxiciclina	Liberou níveis eficazes do fármaco por uma semana.	KIM et al., 2002

(Continua)

**Quadro 6.** Géis hidrofílicos estudados para utilização como dispositivos SLIB na doença periodontal (Continuação).

Poli (orto éster)	Tetraciclina	Retenção do medicamento nas bolsas; concentrações de tetraciclina maiores que a inibitória mínima para a maioria dos patógenos periodontais, foram mantidas por onze dias.	SCHWACH-ABDELLAOUI et al., 2002
Poloxamer 407	Tetraciclina	Sistema retido na bolsa por seis semanas com níveis efetivos do fármaco.	KELLY et al., 2004
Anidrido polimetilvinileter – co – maleico (PMVE – MA) e Polivinilpirrolidona (PVP)	Tetraciclina	A liberação do fármaco foi prolongada e controlada pela difusão e intumescimento da mistura polimérica.	JONES; LAWLOR; WOOLFSON, 2004
Carbopol 934P®	Alendronato de sódio	Liberação por difusão não-Fickiana (primeira ordem). Os resultados <i>in vivo</i> revelaram uma significativa melhora nos parâmetros clínicos.	REDDY; KUMAR; VEENA, 2005

Fonte: Adaptado de BRUSCHI M. L., 2006.

## 2.8. Cristais líquidos

Cristais líquidos também podem ser chamados como mesofases cristalinas líquidas liotrópicas. O estado cristalino é termodinamicamente estável e possui características intermediárias, tanto de sólidos quanto de líquidos, ou seja, sua organização estrutural pode apresentar certa mobilidade (LARSSOM, 1989).

Cristais líquidos liotrópicos dependem de alguns fatores, como: quantidade de água, temperatura, propriedades físico-químicas do composto anfílico, e também a presença de alguma substância adicional (CHANG; BODMEIER, 1997a).

Dependendo da geometria molecular do lipídio e de fatores como força iônica, hidratação, temperatura e pH, os sistemas de cristais líquidos liotrópicos podem se organizar em diferentes mesofases – cúbica, hexagonal e lamelar. As mesofases hexagonal e cúbica têm sido empregadas como potenciais sistemas de liberação sustentada de fármacos lipofílicos e hidrofílicos, visto que, em presença de água, estes sistemas se organizam de maneira bi e tridimensional com um aumento gradual da viscosidade (CHANG; BODMEIER, 1997a).

Norling et al. (1992) desenvolveram um sistema líquido composto por uma mistura de monoleato de glicerina e benzoato de metronidazol isenta de água, e foi adicionado também o óleo de sésamo para diminuir o ponto de fusão, melhorando as características de fluxo do sistema na seringa. Dessa forma, quando esse sistema é aplicado na bolsa periodontal, este se adere à mucosa, e se transforma em um cristal líquido quando entra em contato com água (fluido crevicular ou saliva). Posteriormente esse sistema se tornou disponível no mercado mundial sob o nome de Elyzol® (Dumex, Copenhagen, Dinamarca) (DUMEX, 2003).

### **3. Justificativa**

A doença periodontal tem alta prevalência na população mundial e o seu tratamento convencional consiste na remoção mecânica do biofilme e cálculo supra gengival por meio de procedimento de raspagem e alisamento radicular, associado ou não ao uso de antimicrobianos de ação sistêmica. Dentro desse contexto há a necessidade da criação de um tratamento melhor para a doença periodontal, e que se espera que futuramente poderá ser utilizado um produto disponível no mercado brasileiro desenvolvido a partir de pesquisas científicas com tecnologia nacional, eficiente e de baixo custo, facilitando o acesso da população a este tratamento. Dentro desse contexto é necessário avaliar os vários estudos já realizados disponíveis na literatura inglesa e portuguesa que demonstrem os diversos sistemas de liberação intrabolsa periodontal já desenvolvidos e quais as suas limitações e os benefícios observados durante esses estudos.

## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo Geral**

Realizar revisão da literatura sobre os sistemas de liberação intrabolsa periodontal no tratamento da doença periodontal frisando o uso dos sistemas filmógenos e seus avanços como SLIB.

### **4.2. Objetivos Específicos**

- Avaliar as diversas formulações para tratamento da doença periodontal e a avaliação do seu perfil de liberação, visando a liberação sustentada do fármaco na bolsa periodontal;
- Analisar os diversos sistemas de liberação de fármacos que utilizam algumas matérias-primas como polímeros acrílicos e celulósicos biocompatíveis;
- Analisar os sistemas filmógenos mais adequados no qual suas características sejam moduladas para permitir a inserção na cavidade da bolsa periodontal e a liberação do fármaco de maneira controlada.

## 5. Métodos

Trata-se de metodologia baseada em levantamento bibliográfico realizado por meio da revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados PUBMED, MEDLINE, LILACS-BIREME, bem como em banco de dados de medicina baseada em evidências, utilizando-se de artigos fornecidos pela biblioteca COCHRANE; sendo selecionados artigos mais atuais e também artigos mais antigos, porém que apresentem importantes estudos que avaliam o desenvolvimento dos diversos sistemas de liberação intrabolsa periodontal. Foram usados alguns termos e delimitadores para a pesquisa em várias combinações: 1) *Periodontal diseases*; 2) *Treatment*; 3) Sistemas de Liberação; 4) Sistemas filmógenos.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais, teses de doutorado, artigos publicados em revistas e diretrizes escritos na língua inglesa e portuguesa.



## 6. Resultados e discussão

De todas as formas farmacêuticas, os sistemas de liberação local de fármacos têm despertado grande interesse nos pesquisadores, especialmente no que se diz respeito a minimizar o aparecimento de efeitos adversos que são observados quando é feita a administração sistêmica de medicamentos, especialmente os antibióticos.

Os fármacos utilizados para administração intrabolsa periodontal devem possuir algumas características para que sejam efetivos como atingir o local de ação e manter concentrações adequadas por um período de tempo suficiente para permitir a eliminação ou redução de espécies que causam as periodontites, já que em algumas situações essas espécies permanecem nas bolsas periodontais mesmo após procedimentos de RAR (GOODSON, 1989). Com o tempo foram realizados vários estudos analisando os diversos sistemas de liberação intrabolsa periodontal.

**Tabela 3:** Características observadas nos estudos realizados com sistemas filmógenos como SLIB.

Capacidade de liberação	Referência
Liberação sustentada por 3 dias	GOLOMB et al., 1984
Liberação sustentada por 1 semana	SOSKOLONE et al., 1998
Liberação sustentada de 40% do fármaco por 5 dias	ÇETIN et al., 2004
55% do fármaco nas primeiras 48h; 7% do fármaco nos 5 dias posteriores	REDIGUIERI, 2008
Liberação sustentada por 4 dias	TEIXEIRA, 2011

Fonte: Autoria própria.

Golomb et al. (1984) desenvolveram um sistema filmógeno de etilcelulose, contendo metronidazol a 10%, adicionado ou não a polietilenoglicol, no qual foi analisado seu perfil de liberação *in vitro* e *in vivo*, quando feito a sua inserção na bolsa periodontal. Utilizando-se um espectrofotômetro de luz ultravioleta foi possível avaliar a liberação do fármaco e a sua atividade microbiológica foi baseada em um microrganismo indicador – *Bacteroides fragilis*. Com este estudo observou-se que esse sistema filmógeno – etilcelulose – possibilitou uma liberação prolongada do metronidazol na bolsa periodontal por três dias.

Outro sistema de liberação filmógeno foi desenvolvido e está disponível comercialmente - Periochip® (Perio Products Ltd., Jerusalem, Israel) apresentando uma composição básica de gelatina hidrolisada e glicerina. Foi observado que esse sistema filmógeno biodegradável tem um efeito de liberação instantânea, no qual se obteve concentrações de 2007 µg/mL de clorexidina no fluido gengival nas primeiras 2 horas e nas 96 horas posteriores foram obtidas concentrações de 1300 a 1900 µg/mL, seguindo uma liberação mais lenta nos outros dias. Considerando a concentração inibitória mínima da clorexidina, esse sistema foi capaz de manter as concentrações terapêuticas desse fármaco por uma semana (SOSKOLONE et al., 1998).

No entanto, mais recentemente outro sistema de acetato de celulose mostrou maior eficiência em controlar a liberação de gluconato de clorexidina do que o Periochip®. Enquanto o Periochip® liberou 96% da concentração do fármaco em apenas 6 horas, filmes contendo os antiinflamatórios não-esteroidais indometacina e meloxicam liberaram apenas 40% do fármaco em 5 dias, considerando que foi dada as mesmas condições para o experimento (ÇETIN et al., 2004).

Salvi et al. (2002) compararam os efeitos clínicos e microbiológicos de 3 sistemas de liberação sustentada para uso em bolsas periodontais - Elyzol® (gel de metronidazol), PerioChip® (chip de clorexidina) e Atridox® (polímero reabsorvível contendo doxiciclina); todos demonstraram uma redução significativa na profundidade de sondagem, porém, quando comparado ao Elyzol®, o Atridox® teve um ganho significativo quanto ao nível de inserção gengival.

Com o objetivo de desenvolver um sistema que seja capaz de liberar concentrações terapêuticas do fármaco por um período maior e de ser inserido facilmente no espaço subgengival, evitando efeitos adversos, e em dosagens menores, Ahuja, Ali e Rahman (2006) formularam um dispositivo filmógeno contendo 2% de plastificante dietil ftalato, 750mg de PLGA – poly (*L* – lactide – co – glycolide acid), e 69,2mg de cada antibiótico – amoxicilina e metronidazol. Nas análises *in vivo* foram observadas concentrações do fármaco durante o período de análise do padrão de liberação, e quanto à análise *in vitro* observou-se a liberação do fármaco por 16 dias. O crescimento da maioria das espécies testadas foi inibido, evidenciando um elevado espectro de ação, sendo que, além disso, esses sistemas filmógenos também apresentaram um efeito sinérgico sobre a espécie *E. limosum*.

Observou-se então, que esses sistemas filmógenos foram capazes de demonstrar eficácia quanto ao padrão de liberação e devido às baixas doses do fármaco utilizadas, pode-se dizer que esses filmes apresentaram benefícios em relação à terapia sistêmica.

Redigueri (2008) avaliou a capacidade de um filme composto de pectina de sustentar a liberação do benzoato e metronidazol base sob condições de baixo fluxo de solvente e com alto grau de metoxilação e caseína. Foi utilizado um sistema que mimetiza a circulação de líquido na bolsa periodontal, no qual o filme foi reticulado com solução de cloreto de cálcio a 10% e avaliado quanto ao perfil de liberação do fármaco durante 7 dias. Nas primeiras 48h foi liberado cerca de 55% do fármaco e nos 5 dias posteriores, 7% da concentração do fármaco. Atualmente foram desenvolvidos novos filmes dessa forma e a patente desse sistema é propriedade da Essentii Tecnologia e Inovação (PI 0.700.557-1).

Foram desenvolvidos sistemas filmógenos contendo metronidazol por Shifrovitch et al. (2009). Analisaram-se os efeitos desse sistema quanto ao padrão de liberação do fármaco, inibição bacteriana e crescimento de células, e foi possível observar uma significativa diminuição na viabilidade bacteriana por vários dias quando o filme contendo o metronidazol a 10% foi utilizado. Concluiu-se que o filme pode ser de grande utilidade para o tratamento das doenças periodontais, visto que este apresentou boa compatibilidade, capacidade de inibição bacteriana e uma adequada liberação do fármaco.

Posteriormente Teixeira (2011) desenvolveu novos sistemas filmógenos simples de alginato e pectina, adicionados de HPMC partindo-se do princípio que a resistência do filme pudesse ser melhorada ainda mais. Após foi adicionado o PVP a fim de evitar a cristalização do fármaco enquanto ocorre o processo de secagem. Foram avaliados ainda a glicerina com livre solubilidade em água e a triacetina (triéster de glicerina e ácido acético) com solubilidade de 70g/L – dois plastificantes com características diferentes de solubilidade. Com a finalidade de se obter um perfil de liberação mais lento do fármaco foi adicionado um plastificante menos solúvel. Foram obtidos sistemas com boa manuseabilidade e características visuais adequadas. Os filmes formulados a partir de pectinas simples tiveram capacidade de reticulação em toda a faixa de concentração de cálcio utilizada, e em relação aos filmes formulados com alginato, apresentaram um menor valor de absorção de

umidade nas condições avaliadas. As formulações feitas com alginato apresentaram melhores propriedades de deformação e tensão quando comparados aos filmes de pectina. O HPMC aumentou significativamente a hidrossolubilidade de ambas as formulações podendo ser estudada futuramente a remoção ou substituição por outro adjuvante. O PVP foi eficaz pela sua capacidade de inibir a cristalização do fármaco, sob diferentes condições para pectina e alginato. Observou-se então que formulações com diferentes combinações – alginato contendo PVP, HPMC e triacetina e pectina contendo PVP, HPMC e glicerina – conseguiram sustentar a liberação do metronidazol por até 4 dias em concentração superior ou igual à denominada concentração inibitória mínima do mesmo.

Pode-se observar que desde o surgimento dos vários sistemas de liberação houve grandes mudanças que beneficiaram o tratamento das doenças periodontais. Nos sistemas filmógenos, por exemplo, observa-se que alguns destes não apresentaram sucesso com a sua finalidade, e, além disso, possuíam alguns limites, visto que esses filmes não eram biodegradáveis sendo necessária a remoção ao final do procedimento. Com isso, observa-se que, posteriormente, outros sistemas apresentaram benefícios adicionais, como a criação de filmes biodegradáveis, apresentando a vantagem de não precisar ser removido após a liberação do fármaco.

Alguns sistemas filmógenos conseguiram sustentar a liberação do fármaco por vários dias, porém observa-se que o estudo realizado por Redigueri (2008) conseguiu sustentar a liberação do fármaco durante 7 dias com uma liberação mais lenta da concentração do fármaco. No sistema PerioChip® também foi possível observar a capacidade de manter concentrações terapêuticas do fármaco durante uma semana, demonstrando uma boa eficácia deste SLIB. Porém quando se faz uma análise mais ampla quanto a uma boa capacidade de inibição bacteriana, boa compatibilidade e liberação adequada do fármaco, o estudo realizado por Schifrovitch et al. (2009) demonstrou ser mais eficaz. Além desses sistemas filmógenos, também foi possível observar que os sistemas semissólidos também apresentam grande potencial de eficácia, de acordo com os diversos estudos realizados.

**Tabela 4:** Características observadas nos estudos realizados com sistemas semissólidos como SLIB.

<b>Capacidade de liberação</b>	<b>Referência</b>
Gel termo-sensível, biocompatível e com liberação de tetraciclina em níveis terapêuticos	ESPÓSITO et al., 1996
Gel mucoadesivo, de liberação prolongada e seringabilidade adequada	JONES et al., 1997
Boa estabilidade, aumento da taxa de liberação do fármaco e melhora no manuseio	SCHERLUND et al., 2000
Resultados promissores juntamente com limpeza e aplainamento radicular	VINHOLIS et al., 2001
Sistema retido na bolsa por 6 semanas	KELLY et al., 2004
Retenção do medicamento nas bolsas; concentrações do fármaco mantida por 11 dias	SCHWACH-ABDELLAOUI et al., 2002

*Fonte: Aatoria própria.*

Em relação às outras formas de sistemas de liberação, nota-se que estas também possuem algumas vantagens. Os sistemas semi-sólidos, por exemplo, causam um mínimo de desconforto ao paciente durante a inserção de sua forma farmacêutica e é um procedimento simples, porém é necessário que a formulação tenha uma boa adesividade ou passar por mudança de fase, dessa forma, observa-se que o sistema filmógeno apresenta benefícios maiores em relação aos sistemas semi-sólidos, visto que esses sistemas podem ser mais facilmente manipulados e controlados.

Os cristais líquidos também apresentam várias vantagens como a capacidade de se organizarem de maneira bi e tridimensional de acordo com algumas condições. Porém, é possível observar que esses sistemas possuem algumas limitações como a dependência de vários fatores como temperatura e presença de certas substâncias, e ainda são necessários mais estudos que demonstrem os reais benefícios desses sistemas.

De acordo com esses vários estudos realizados e dados adquiridos sobre os sistemas filmógenos e os diversos sistemas de liberação intrabolsa periodontal, observa-se que o desenvolvimento dessas formulações pode ser considerado promissor para aplicação clínica no tratamento da doença periodontal, visto que alguns sistemas são de origem natural, biocompatíveis, biodegradáveis e ainda de

baixo custo melhorando a acessibilidade dos pacientes a esses sistemas, principalmente aos sistemas filmógenos, onde se observa maiores vantagens.

Sendo assim, outro fator importante, é incentivar e auxiliar a realização de pesquisas nacionais para estes sistemas, uma vez que promoverá o desenvolvimento de tecnologia nacional a um custo acessível à população paralelamente a promoção de melhores condições de saúde bucal.

## 7. Conclusão

Diante dos vários estudos observados e analisados na revisão de literatura sobre sistemas de liberação intrabolsa periodontal e dos seus efeitos quando utilizados para auxiliar no tratamento convencional da doença periodontal pode-se observar que alguns sistemas não promoveram benefícios clínicos, como o caso do SLIB à base do poloxamer 407 que não foi capaz de manter concentrações efetivas do metronidazol e foi eliminado rapidamente da bolsa periodontal. Em oposição a esse fato, vários SLIB demonstraram capacidade de sustentar a liberação do fármaco por um tempo prolongado, de acordo com a sua formulação, podendo então auxiliar no tratamento da doença periodontal, como no caso de alguns filmes testados em que foram utilizados materiais biocompatíveis, biodegradáveis e de baixo custo. Além desses materiais, também se observou que houve um grande aumento na produção de sistemas que utilizam matérias-primas à base de polímeros celulósicos e acrílicos.

O aparecimento de novos SLIB ou até o aprimoramento dos sistemas já existentes é considerado um desafio para os pesquisadores, visto que há muitas restrições impostas pela anatomofisiologia da bolsa periodontal e a dificuldade da avaliação sobre os reais benefícios e eficácia desses sistemas. Segundo Bruschi et al (2006) as preparações semissólidas bioadesivas compostas por polímeros biodegradáveis e os filmes flexíveis apresentam maior potencial de eficácia e aplicação prática.

Com base nos vários estudos sobre os sistemas filmógenos realizados é perceptível a importância e o papel desses sistemas (bem como os outros SLIB utilizados) como adjuntos da terapia mecânica, visto que estes poderiam proporcionar grandes avanços no tratamento da doença periodontal. É necessário otimizar os sistemas visando sempre o aumento do tempo de liberação do fármaco e eficácia destes procedimentos; porém, ainda são necessários mais estudos com bom delineamento experimental que comprovem os reais benefícios e riscos desses SLIB, analisar qual a formulação adequada e também determinar qual método de produção em escala se adequa melhor aos materiais selecionados para o desenvolvimento do filme (ou de outros tipos de SLIB), podendo então analisar qual o sistema filmógeno mais adequado para permitir a liberação do fármaco de maneira

controlada e mais eficaz e, dessa forma, futuramente regularizar e popularizar sua utilização.



## 8. Referências

ADDY, M.; RAWLE, L.; HANDLEY, R.; NEWMAN, H. N.; COVENTRY, J. F. The development and in vitro evaluation of acrylic strips and dialysis tubing for local drug delivery. **Journal of Periodontology**, Chicago, v. 53, n. 11, p. 693-699, Nov. 1982.

AHUJA A, ALI J, RAHMAN S. Biodegradable periodontal intrapocket device containing metronidazole and amoxicillin: formulation and characterization. **Die Pharmazie**, Berlin, v. 61, n. 1, p. 25-9, Jan. 2006.

AMBULGEKAR, J. R.; BHUSARI, B. M.; SANADI, R.; MANANDOSHI. Evaluation of clinical efficacy of chlorhexidine chip as an adjunct to scaling and root planning in chronic periodontitis patients. **New Trends in Pharmaceutical Sciences**. Índia, v. 1, p. 32-35, 2014.

ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann Periodontol**, n.1, v.4, p.1-6, 1999.

BEZERRA, I. M.; SANTOS, V. C.; D'ASSUNÇÃO, F. L. C. Avaliação do conhecimento sobre terapia full mouth desinfection por periodontistas da cidade de João Pessoa – PB. **Braz J. Periodontol.** – volume 25 – issue 1; Março 2015.

BRUSCHI, M. L. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas de liberação de própolis intrabolsa periodontal**. 2006. 318 f. Tese (Doutorado) –

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

BRUSCHI, M. L.; PANZERI, H.; FREITAS, O.; LARA, E. H. G.; GREMIÃO, M. P. D. Sistemas de liberação de fármaco intrabolsa periodontal. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** São Paulo, v. 42, n.1, Jan.-Mar. 2006.

CARRANZA, F; NEWMAN, G.; TAKEI, H. KLOKKEVOLD, P. R. **Periodontia Clínica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.11-25, 2012.

ÇETIN, E. O.; BUDUNELI, N.; ATLIHAN, E.; KIRILMAZ, L.; In vitro studies on controlled-release cellulose acetate films for local delivery of chlorhexidine, indomethacin, and meloxicam. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, v. 31, n. 12, p. 1117-1121, Dec. 2004.

CHANG, C., BODMEIER, R. Effect of dissolution media and additives on the drug release from cubic phase delivery systems. **J. Control. Rel.** 46, 215–222, 1997a.

CORTELLI JR, et al. Avaliação da eficácia clínica e microbiana de dois protocolos terapêuticos periodontais. **Rev. Periodontia**. 23: 24-29. 2013.

DEASY, P. B.; COLLINS, A. E. M.; MACCARTHY, D. J.; RUSSEL, R. J. Use of strips containing tetracycline hydrochloride or metronidazole for treatment of

advanced periodontal disease. **J. Pharm. Pharmacol.**, Londres, v. 41, n. 10, p. 694-699, 1989.

DIAS, L. Z. S.; PIOL, S. A. C.; ALMEIDA, C. S. L. Atual classificação das doenças periodontais. **UFES Rev. Odontol.**, Vitória, v.8, n.2, p.59-65, maio/ago. 2006.

DUMEX ORAL HEALTH CARE. **Elyzol dental gel**. 2003. 48 p. Monografia internacional de produto – Dumex, ALPHARMA.

ESPOSITO, M.; COULTHARD, P.; THOMSEN, P.; WORTHINGTON, H. V. Enamel matrix derivate for periodontal tissue regeneration in treatment of intrabony defects: a Cochrane systematic review. **J. Dent. Educ.** v. 8, p. 834-44, Aug., 2004.

FRIEDMAN, M.; GOLOMB, G. New sustained release dosage form of chlorhexidine for dental use. I- Development and kinetics of release. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v. 17, n. 3, p. 323-328, 1982.

GOLOMB, G.; FRIEDMAN, M.; SOSKOLNE, A.; STABHOLZ, A.; SELA, M. N. Sustained release device containing metronidazole for periodontal use. **Journal of Dental Research**, Chicago, v. 63, n. 9, p. 1149-1153, Sep. 1984.

GONÇALVES, E. L. M. **A importância da prevenção e da intervenção em doença periodontal pela equipe de saúde da família**. Uberlândia, 2010. 35 p. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Atenção Básica em Saúde da

Família). Universidade Federal de Minas Gerais, 2010. Disponível em: <http://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/2257.pdf> . Acesso em: 04/04/2015.

GOODSON, J. M. et al. Monolithic tetracycline containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets. **J. Periodontol.** 54: 575-79, 1983.

GOODSON, J.M.; HAFFAJEE, A.; SOCRANSKY, S.S. Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. **J. Clin. Periodontol.** 6: 83-92, 1979.

GOODSON, J. M. Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. **J. Dent. Res.**, v.68, p.1625-1632, 1989.

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.** 24: 249-253, 1997.

GREENSTEIN, G. Local Drug Delivery in the Treatment of Periodontal Disease: Assessing the Clinical Significance of the Results. **J. Periodontol.**,v. 77, p. 565-578, 2005.

JAIN, N.L. et al. Recent approaches for the treatment of periodontitis. **Drug Discovery Today**, 13(21/22): 932-943, 2008.

JIN, L. J., CHIU, G. K., CORBET, E. F. Are periodontal diseases risk factors for certain systemic disorders – what matters to medical practitioners? **Hong Kong Med. J.** n. 1, v. 9, Feb, 2003.

JONES, D.S. et al. Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermoresponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity. **Int J Pharm.** 372(1-2):49-58, 2009.

JOUSIMIES-SOMER, H.; ASIKAINEN, S.; SUOMALA, P.; SUMMANEN, P. Activity of metronidazole and its hydroxyl metabolite against clinical isolates of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **Oral Microbiol. Immunol.**, v.3, p.32-34, 1988.

KAPLISH, V.; WALIS, M. K.; KUMAR, S. L. H. Local drug delivery systems in the treatment of periodontitis: a review. **Pharmacophore**, Índia, v. 4, p. 39-49, 2013.

LARSSON, K. Cubic lipid–water phases: structure and biomembrane aspects. **J. Phys. Chem.** v.93, p.7304–7314, 1989.

MAGNUSSON, I. The use of locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis. Clinical results. **J. Clin. Periodontol.** V. 11, p. 978-979, Nov., 1998.

MEDLICOTT, N.J. et al. Delivery systems for the administration of drugs to the periodontal pocket, **Adv. Drug Deliv. Rev.** 13: 181–203, 1994.

MIANI, P. K. **Avaliação de um gel contendo metronidazol para o tratamento adjuvante da periodontite crônica.** 2010. 170 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

MOMBELLI, A. Periodontitis as an infectious disease: specific features and their implications. **Oral Dis.**, Copenhagen, v. 9, sup. 6, p. 6-10, 2003.

MORESCHI, P. E.; BARACAT, M. M.; CONCEIÇÃO, E. C.; MESTRINER JUNIOR, W.; FREITAS, O. Processo de obtenção de complexos biodegradáveis, complexos biodegradáveis assim obtidos e método para avaliação da eficiência mastigatória. Patente PI 0.700.557-1, 2007.

NOGUCHI, T.; IZUMIZAWA, K.; FUKUDA, M.; KITAMURA, S.; SUZUKI, Y.; IKURA, H. New method for local drug delivery using resorbable base material in periodontal therapy. **Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.**, v. 31, p. 145-153, 1984.

NOGUEIRA, A. et al. Mouthwashes for the control of supragingival biofilm and gingivitis in orthodontic patients: evidence-based recommendations for clinicians. **Braz. Oral res.** São Paulo, n.spe, v. 28, July, 2014.

PEJCIC, A.; KESIC, L.; OBRADOVIC, R.; MIRKOVIC, D. Antibiotics in the management of periodontal disease. **Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Nis.** Sébia, v. 27, n. 2, 2010.

PERIOLI, L. et al. Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease, **J. Control. Rel.** 95: 521-533, 2004.

RAHEJA, I.; KOHLI, K.; DRABU, S. Periodontal drug delivery system containing antimicrobial agents. **Int. J. Pharm. Pharm. Sci.**, v. 5, n. 3, p. 11-16, Mar-Apr. 2013.

REDIGUIERI, C.F. **Misturas aquosas de pectin/caseína: estudo físico-químico e potencial de uso no tratamento da doença periodontal.** 2008. Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2008.

SALLUM, A. H.; JUNIOR, N.; HUMBERTO, F.; TOLEDO, S.; ANTÔNIO E. A utilização de antibióticos no tratamento da doença periodontal. **Rev. Bras. Odontol.** V.1, p.4-11, Jan-Fev, 1996.

SALVI, G. E.; MOMBELLI, A.; MAYFIELD, L.; RUTAR, A.; SUVAN, J.; GARRETT, S.; LANG, N. P. Local antimicrobial therapy after initial periodontal treatment. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, v. 29, n. 6, p. 540-550, Jun. 2002.

SEYMOUR, R. A.; HEASMAN, P. A. **Drugs, Diseases, and the periodontum.** New York: Oxford Medical Publications, Oxford University Press, 1992.

SHIFROVITCH, Y.; BINDERMAN, I.; BAHAR, H.; BERDICEVSKY, I.; ZILBERMAN, M. Metronidazole-loaded bioabsorbable films as local antibacterial treatment of infected periodontal pockets. **Journal of Periodontology**, Chicago, v. 80, n. 2, p. 330-7, 2009.

SOSKOLNE, W.A.; FREIDMAN, M. Intra-periodontal pocket drug delivery systems. In: RATHBONE, M.J. **Oral mucosal drug delivery**. New York: Marcel Dekker, Inc., 1996. Cap. 14, p. 359-379.

SOSKOLONE, W. A.; CHAJEK, T.; FLASHNER, M.; LANDAU, I.; STABHOLTZ, A.; KOLATCH, B.; LERNER, E. I. An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip™ in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 25, p. 1017-1021, 1998.

STABHOLZ, A.; KETTERING, J.; APRECIO, R.; ZIMMERMAN, G.; BAKER, P. J.; WIKESJO, U. M. Antimicrobial properties of human dentin impregnated with tetracycline HCL or chlorhexidine. An in vitro study. **J. Clin. Periodontol.**, v.20, p.557-562, 1993.

STEINBERG, D.; FRIEDMAN, M. Dental drug-delivery devices: local and sustained-release applications. In: TYLE, P. (ed.). **Crit. Rev. Ther Drug Carrier Syst**. New York: Marcel Dekker, p. 425-459, 1999.



TEIXEIRA, C. C. C. Desenvolvimento de sistemas de liberação sustentada de fármacos para o tratamento da doença periodontal. Relatório apresentado à Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo. Jan, 2010.

VERGANI, S. A.; SILVA, E. B.; VINHOLIS, A. H.; MARCANTONIO, R. A. C. Systemic use of metronidazole in the treatment of chronic periodontitis: a pilot study using clinical, microbiological, and enzymatic evaluation. **Braz. oral res.** São Paulo n. 2, v. 18, Apr-Jun., 2004.

VYAS, S.P.; SIHORKAR, V.; MISHRA, V. Controlled and targeted drug delivery strategies toward intraperiodontal pocket diseases. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.** v.25 p.21–42, 2000.

YEUNG, F. I. S.; NEWMAN, H. N.; ADDY, M. Subgingival metronidazole in acrylic resin vs chlorhexidine irrigation in the control of chronic periodontitis. **J. Periodontol.** 54: 651-657, 1983.

ZORINA, O. A.; BERKUTOVA, I. S.; BASOVA, A. A. Antimicrobial efficacy of systemic antibiotics of different groups in the complex treatment of patients with chronic periodontal disease. **Stomatologiia (Mosk).** 93 (5): 13-8. 2014.