

FITOTERÁPICOS E SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇA PERIODONTAL: UMA ALTERNATIVA POSSÍVEL

¹ Pedro Victor Moraes Batista; ² Hellen Brigitte Dantas Pereira; ² Guilherme Braga Silva Lima; ² Jadlon Gabriel Cortez Silva; ³ Lorem Krsna de Moraes Sousa; ³ José Leonilson Feitosa.

¹ Bacharel em Biotecnologia, Graduando em Odontologia pela Faculdade Uninassau – Mossoró, RN; ² Graduando em Odontologia pela Faculdade Uninassau – Mossoró, RN; ³ Cirurgião-dentista, Mestre em Saúde e Sociedade, docente da Faculdade Uninassau – Mossoró, RN;

Área temática: Inovações em Saúde e Odontologia

Modalidade: Comunicação Oral

E-mail do autor: pvmbatista07@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Observando a grande prevalência da doença periodontal e a necessidade de terapias adjuvantes, é possível fazer uso de medicamentos sistêmicos para eliminar focos infecciosos e inflamatórios. Entretanto, há limitações em relação à atividade, motivando o desenvolvimento de formas farmacêuticas de aplicação local. Entendendo o valor cultural dos produtos naturais, princípios ativos de origem vegetal são excelentes candidatos para tal aplicação.

OBJETIVO: Realizar uma pesquisa bibliográfica sobre sistemas de aplicação local e fitoterápicos, de modo a propor alternativas para o tratamento adjuvante da doença periodontal. **MÉTODOS:** Realizou-se uma pesquisa com os descritores “periodontitis”, “local drug delivery” e “phytotherapy” nos bancos de dados Scielo, Google acadêmico, LiLACS e PubMed.

RESULTADOS: Há uma gama de plantas com potencial antimicrobiano e antiinflamatório já utilizadas com fins terapêuticos, como *Aloe vera* (babosa), *Punica granatum* (romã), *Coriandrum sativum* (coentro), *Cymbopogon citratus* (capim-limão), *Curcuma longa* (cúrcuma/áçafraão da terra), dentre outros. Inspirados pelas características físico-químicas do periodonto em processo patogênico, tem se avaliado a possibilidade do desenvolvimento de sistemas de aplicação local utilizando os extratos das plantas em questão. **CONCLUSÃO:** É importante conseguir avaliar clinicamente a eficiência dos sistemas de aplicação, de modo a definir protocolos que visem auxiliar a Raspagem e Polimento Coronorradicular (RPCR) a diminuir a cronicidade e reduzir a progressão da doença periodontal, especialmente considerando o sucesso observado *in vitro*.

Palavras-chave: Periodontite, Sistemas de liberação local, Fitoterapia.

1 INTRODUÇÃO

Doença periodontal é uma condição inflamatória causada pela colonização de microrganismos nos tecidos periodontais. Inicialmente, a infecção se localiza no tecido gengival, causando gengivite, o estágio reversível da doença. Caso não seja tratada de forma adequada, a inflamação evolui com inchaço e flacidez. O biofilme associado é capaz de influenciar cascatas inflamatórias responsáveis pela destruição do tecido periodontal, levando à perda de inserção, reabsorção óssea e, subsequentemente, ao surgimento de bolsas periodontais. Nestas, por sua vez, facilitam o desenvolvimento de microrganismos gram negativos, anaeróbios, proteolíticos e patogênicos, retroalimentando as cascatas inflamatórias já citadas (H.R. *et al.*, 2019).

A prevenção da doença periodontal envolve, basicamente, técnicas de higiene oral como limpeza mecânica utilizando dentífricos (escovação e uso de fio dental) e, quando necessário, colutórios; já o tratamento não cirúrgico é realizado por meio da raspagem e polimento coronorradicular (RPCR). Em estágios mais avançados, o uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) como ibuprofeno ou nimesulida e antibióticos como doxiciclina, metronidazol, tetraciclina e beta-lactâmicos estariam também associados como terapia adjuvante (HAMED; ABUREZEQ; TARAWNEH, 2018).

Por outro lado, o uso tradicional de plantas com finalidade médica e odontológica continua sendo realizado paralelamente. A etnobotânica investiga as relações culturais aqui mencionadas, enquanto a fitoterapia investiga - por meio do método científico - a melhor maneira de fazer uso dos princípios ativos existentes nas plantas. Ou seja, trazer o uso popular para um viés de produção e uso em larga escala.

Para tanto, podemos citar que, dentre as vantagens para o uso de vias convencionais sistêmicas de administração de fármacos, há flexibilidade em relação à dosagem e grande número de alternativas comerciais. Entretanto, desvantagens como efeitos colaterais, disbiose, baixa biodisponibilidade local e dano a células saudáveis também são apresentados. Tais fatores são limitantes em relação ao seu uso, motivando o desenvolvimento de sistemas locais de liberação de fármacos para aplicações, especialmente considerando as características físicas e biológicas do tecido periodontal (ZIEBA *et al.*, 2020).

Tais sistemas envolvem diferentes formas farmacêuticas, como fibras, filmes, micropartículas, nanosistemas e géis. Cada um tem suas particularidades para manipulação, uso,

vantagens e desvantagens (WEI *et al.*, 2021). Neste trabalho, objetivamos fazer uma pesquisa de literatura sobre as formas citadas, bem como a fitoterapia em odontologia, para dialogar sobre a intersecção de ambos temas e propor uma alternativa terapêutica adjuvante para controle da doença periodontal.

2 MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando os bancos de dados PubMed, ScienceDirect, LiLACS, Google Acadêmico e SciELO. Os descritores utilizados foram “periodontitis”, “local drug delivery systems” e “phytotherapy” numa string que incluiu o modificador booleano AND entre cada termo. As pesquisas foram realizadas em agosto de 2022 e foram selecionados artigos apenas dos últimos cinco anos, em inglês e português, com base na sua relevância para a presente pesquisa. A inclusão se deu após a leitura do resumo, selecionando cerca de dez artigos que conseguissem explorar a temática elencada em seus diversos aspectos: o valor cultural das plantas medicinais, a produção de sistemas de liberação controlada de fármacos para tratamento adjuvante da doença periodontal e algumas plantas que poderiam ser utilizadas para esta finalidade.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

É importante apontar que, apesar do padrão-ouro para tratamento da doença periodontal ser a RPCR já citada, este procedimento, de forma direta, promove apenas remoção mecânica do biofilme periodontopatogênico. Desta forma, os sistemas de liberação local de fármacos agem como adjuvantes terapêuticos químicos; assim, os enxaguantes orais rotineiramente despontam como alternativas. Com diversos princípios ativos, como digluconato de clorexidina e variados óleos essenciais, podem ser prescritos em todos os estágios da doença periodontal como adjuvante terapêutico de amplo espectro antimicrobiano e fácil aplicação, inclusive pelo próprio paciente. Entretanto, suas aplicações são limitadas, pois possuem baixo poder de infiltração em bolsas periodontais profundas, considerando o fluido crevicular gengival (FCG). A sua presença aumenta o escoamento das formulações líquidas. Para tanto, sistemas fisicamente retidos podem oferecer mais vantagens tecnológicas, apesar de necessitarem de aplicação pelo cirurgião-dentista (WEI *et al.*, 2021).

Em vista disso, outras formas farmacêuticas para aplicação local podem ser comentadas. Abaixo, temos algumas, com vantagens e desvantagens. Elas se contrapõem aos enxaguantes bucais no sentido que dependem do cirurgião-dentista para aplicação em bolsa periodontal. Para tanto, a droga de interesse guia o processo de desenvolvimento da forma farmacêutica, pois é necessário compreender os aspectos tecnológicos inerentes ao processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D), como compatibilidade físico-química, levando em conta aspectos como polaridade e peso molecular das substâncias, bem como ensaios de eficácia *in vitro* e *in vivo*. Por fim, nesta alçada é possível desenvolver protocolos clínicos adequados de acordo com a natureza do sistema desenvolvido (STEINBERG; FRIEDMAN, 2020).

Tabela 1: Vantagens e limitações de alguns sistemas de liberação local de fármacos para tratamento da periodontite; fonte: WEI *et al.*, 2021 (adaptada)

Sistemas	Vantagens	Limitações
Fibras	Podem ser usados em áreas de difícil acesso, como em terceiros molares;	Necessita ser removido após a finalização do tratamento, bem como a possibilidade de causar vermelhidão gengival;
Tiras e filmes	Fino e flexível, com fácil aplicação e pouco desconforto;	Liberação muito rápida;
Micropartículas	Facilidade de aplicação e lenta liberação;	Não é facilmente retido no sítio de interesse;
Nanosistemas	Pode ser aplicado com precisão nas bolsas periodontais de interesse;	Difícil sistema de produção; formulação pouco estável e de difícil retenção primária no sítio de interesse;
Géis	Fácil administração e boa retenção no sítio de interesse, prolongando a liberação, também sendo bem aceito pelo paciente;	Necessita de altas doses.

As drogas de interesse, por sua vez, podem ser: agentes antimicrobianos, antiinflamatórios e/ou fatores de cicatrização. Para tanto, é fundamental entender que a periodontite é uma condição inflamatória de etiologia complexa, onde os microrganismos colonizadores são os agentes

causadores primários, mas os fatores sistêmicos individuais, como diabetes, hipertensão arterial, tabagismo, dentre outros, favorecem a progressão da doença, sendo responsáveis por até 80% do risco associado à destruição do tecido periodontal (KWON, LAMSTER, LEVIN, 2021).

Assim sendo, vale ressaltar que, ao compreender a patogênese e os efeitos clínicos da doença periodontal, possamos nos fazer valer de alternativas para combater a progressão da mesma. Os fitoterápicos entram nesta ala do tratamento, pois já tem uso cultural chancelado em diversas afecções, orais ou não. Tendo em mente o potencial farmacêutico já estabelecido, é possível identificar a melhora do quadro clínico dos indivíduos de maneira sistêmica. Desta forma, alguns dos produtos naturais que já são investigados para uso local são *Aloe vera* (babosa), *Punica granatum* (romã), *Coriandrum sativum* (coentro), *Cymbopogon citratus* (capim-limão), *Curcuma longa* (cúrcuma/açafrão da terra), dentre outros (DE SOUSA *et al.*, 2021; MORO *et al.*, 2018).

Em adição ao uso cultural, é possível estabelecer o perfil fitoquímico das espécies vegetais por diferentes metodologias, como cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Então, é possível predizer quais agentes poderão estar atuando na modulação da patogênese da doença periodontal, observando potenciais antimicrobiano, antioxidante, antiinflamatório, analgésico, antiviral, anticarcinogênico, dentre outros já descritos em literatura, facilitando etapas inseridas dentro dos processos de P&D. Motivados por isso, os fitoterápicos vêm ganhando espaço, graças à sua grande versatilidade clínica e comercial, instigando o desenvolvimento de novos produtos naturais (ABDELMAGYD; SHETTY; AL-AHMARI, 2019; SANADI *et al.*, 2020).

4 CONCLUSÃO

Observando o potencial desejado *in vitro*, ensaios *in vivo* devem ser realizados. Ensaios clínicos randomizados, portanto, devem ser realizados para observar a eficácia e possibilidade de desenvolver protocolos clínicos de controle adjuvante da doença periodontal. Neste sentido, busca-se desenvolver e trazer ao mercado novas alternativas para terapias periodontais com produtos naturais, visando reduzir a agressividade e cronicidade da doença periodontal e garantir melhor qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS

ABDELMAGYD, Hossam Abdelatty Eid; SHETTY, Shishir Ram; AL-AHMARI, Manea Musa

Musleh . Herbal medicine as adjunct in periodontal therapies- A review of clinical trials in past decade. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 9, n. 3, p. 212–217, 2019.

DE SOUSA, Emerson Tavares; DE ARAÚJO, Jaiza Samara Macena; PIRES, Andressa Cavalcanti; *et al.* Local delivery natural products to treat periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, v. 25, n. 7, p. 4599–4619, 2021.

HAMED, Rania; ABUREZEQ, Ala'a; TARAWNEH, Ola. Development of hydrogels, oleogels, and bigels as local drug delivery systems for periodontitis. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44, n. 9, p. 1488–1497, 2018.

H.R., Rajeshwari; DHAMECHA, Dinesh; JAGWANI, Satveer; *et al.* Local drug delivery systems in the management of periodontitis: A scientific review. **Journal of Controlled Release**, v. 307, p. 393–409, 2019.

KWON, TaeHyun; LAMSTER, Ira B.; LEVIN, Liran. Current Concepts in the Management of Periodontitis. **International Dental Journal**, v. 71, n. 6, p. 462–476, 2021.

MORO, M. G.; SILVEIRA SOUTO, M. L.; FRANCO, G. C. N.; *et al.* Efficacy of local phytotherapy in the nonsurgical treatment of periodontal disease: A systematic review. **Journal of Periodontal Research**, v. 53, n. 3, p. 288–297, 2018.

SANADI, Rizwan; KADRI, Kakhshan; SAWARKAR, Medha; *et al.* Phytotherapeutic Agents in Periodontal Therapy: A Review. **IOSR Journal of Dental and Medical Science**, v. 19, n. 5, p. 48–50, 2020.

STEFFENS, João Paulo; MARCANTONIO, Rosemary Adriana Chiéraci. Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018: guia Prático e Pontos-Chave. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 47, n. 4, p. 189–197, 2018.

STEINBERG, Doron; FRIEDMAN, Michael. Sustained-release delivery of antimicrobial drugs for the treatment of periodontal diseases: Fantasy or already reality? **Periodontology 2000**, v. 84, n. 1, p. 176–187, 2020.

WEI, Ying; DENG, Yixin; MA, Shuting; *et al.* Local drug delivery systems as therapeutic strategies against periodontitis: A systematic review. **Journal of Controlled Release**, v. 333, p. 269–282, 2021.

ZIEBA, Magdalena; CHABER, Paweł; DUALE, Khadar; *et al.* Polymeric Carriers for Delivery Systems in the Treatment of Chronic Periodontal Disease. **Polymers**, v. 12, n. 7, p. 1574, 2020.