



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**Influência das diferentes terapêuticas ao nível periodontal**

Trabalho submetido por:

**Ana Rita Rodrigues Alves Pereira**

Para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Setembro de 2021**



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**Influência das diferentes terapêuticas ao nível periodontal**

Trabalho submetido por:

**Ana Rita Rodrigues Alves Pereira**

Para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por:

**Prof. Doutora Maria Alzira Cavacas**

Setembro de 2021

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, pelos 5 anos de aprendizagem.

À Professora Doutora Maria Alzira Cavacas pela sua enorme disponibilidade e ajuda preciosa

Aos meus pais agradeço o facto de sempre me apoiarem nesta nova etapa da minha vida.

Ao meu marido, agradeço a paciência, os conselhos que me deu ao longo desta nova caminhada, o companheirismo e o amor que nos une.

Ao meu filho, que muito me apoia.

Às minhas colegas de box e amigas, Ana Margarida Batista e Andreia Nogueira, que sempre estiveram em todas as etapas deste curso e sempre foram um apoio incondicional.

Agradecer à minha irmã de coração, Ana Luísa Mota, por me ter acompanhado desde 2007 até agora e pelo apoio incondicional nesta caminhada, que agora encerra.



## **RESUMO**

A periodontite é uma patologia que afeta o periodonto, local onde se vai originar inflamação dos tecidos que, por conseguinte, origina um processo infeccioso que causa a destruição dos tecidos de suporte. Caracterizada por ser de etiologia multifatorial, as bactérias patogénicas presentes nos tecidos periodontais são os principais agentes responsáveis pela doença.

Sabe-se que existe uma ligação entre a periodontite e as patologias sistémicas, em que havendo modificações numa (positivas ou negativas) pode levar a alterações no estado da outra.

Existem inúmeros fármacos, sistémicos ou tópicos, usados em terapêuticas de diferentes patologias sistémicas, que de forma direta ou indireta, podem agravar ou melhorar a periodontite.

O objetivo da presente monografia será abordar a etiologia da periodontite, patologias com ela relacionadas e perceber de que forma as diferentes terapêuticas medicamentosas usadas pelos utentes podem influenciar, positiva ou negativamente, o periodonto e consequentemente a melhoria ou agravamento da periodontite.

Para o desenvolvimento desta monografia serão utilizadas as bases de dados do MEDLINE, via PubMed, ResearchGate, e ScienceDirect, para pesquisa de artigos de investigação, revisões bibliográficas e casos clínicos, bem como a utilização de pesquisas em livros.

Palavras chave: Periodontite; terapêuticas medicamentosas; patologias sistémicas; influência.

## **ABSTRACT**

Periodontitis is a pathology that affects the periodontium, where tissue inflammation will originate, which therefore causes an infectious process that causes the destruction of supporting tissues. Characterized by being of multifactorial etiology, the pathogenic bacteria present in periodontal tissues are the main agents responsible for the disease.

It is known that there is a link between periodontitis and systemic pathologies, in which changes in one (positive or negative) can lead to changes in the state of the other.

The objective of this monograph is to address the etiology of periodontitis, pathologies related to it and understand how the different drug therapies used by users can influence, positively or negatively, the periodontitis and consequently the improvement or worsening of periodontitis.

For the development of this monograph, the MEDLINE databases will be used, via PubMed, ResearchGate, and ScienceDirect, to search for research articles, bibliographic reviews and clinical cases, as well as the use of book searches.

Keywords: Periodontitis; drug therapies; systemic pathologies; influence.

## ÍNDICE GERAL

<b>I. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>II. DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>11</b>
1. PERIODONTITE: UMA DOENÇA SISTÊMICA?.....	11
1.1. Etiopatogenia da doença periodontal.....	11
1.1.1. Gengivite.....	11
1.1.2. Periodontite.....	11
1.2. Mecanismos de ação das bactérias periodontais.....	12
1.3. Tratamento da doença periodontal.....	14
1.4. Nova classificação da periodontite.....	18
1.4.1. Condições e doenças periodontais.....	19
1.4.2. Condições e doenças peri-implantares.....	24
1.5. A periodontite e a patologia Sistêmica.....	26
2. PATOLOGIAS E A PERIODONTITE.....	27
2.1. Patologias inflamatórias.....	27
2.2. Epilepsia.....	27
2.3. Doença de Alzheimer.....	28
2.4. Diabetes <i>Mellitus</i> .....	30
2.5. Patologias Cardíacas.....	33
2.6. Hipertensão.....	33
2.7. Patologias Respiratórias.....	33
2.8. Patologias Imunossupressoras.....	35
2.9. Disfunções Hepáticas.....	35
2.10. COVID-19.....	36
3. TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS.....	38
3.1. Terapêuticas Sistêmicas.....	39
3.2. Terapêuticas Tópicas.....	41

3.3. Principais terapêuticas com influência positiva ou negativa na periodontite / periodonto.....	41
3.3.1. Principais terapêuticas com influência positiva na periodontite / periodonto.....	41
3.3.2. Principais terapêuticas com influência negativa na periodontite / periodonto.....	50
<b>III. CONCLUSÃO.....</b>	<b>57</b>
<b>IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>59</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Complexos microbiológicos infra-gengival .....	13
<b>Figura 2</b> - Patogénese da periodontite .....	14
<b>Figura 3</b> - Resumo da classificação da Doença Periodontal e as suas condições...	25
<b>Figura 4</b> - Resumo da classificação das doenças peri-implantares e as suas condições.....	26
<b>Figura 5</b> - Resumo síntese das possíveis vias de patogénese da Doença de Alzheimer.....	29
<b>Figura 6</b> - Fisiopatologia da doença periodontal associada á Diabetes <i>mellitus</i> ....	31
<b>Figura 7</b> - Mecanismos que podem descrever de que forma a periodontite influência a diabetes.....	32

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela I</b> - Resumo das condições e Doenças Periodontais e Peri- Implantites de acordo com a AAP e EFP.....	18
<b>Tabela II</b> - Estádios da Doença Periodontal e os seus fatores modificadores.....	22
<b>Tabela III</b> - Graus da Doença Periodontal e os seus fatores de risco modificadores.....	23
<b>Tabela IV</b> - Princípio ativos dos AINES, marcas comerciais principais e as suas Indicações.....	42
<b>Tabela V</b> - Antibióticos, posologia e efeito antimicrobiano.....	49
<b>Tabela VI</b> - Fármacos anticonvulsivantes, indicações terapêuticas, efeitos a nível da cavidade oral e marca comercial.....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AAP</b>	Associação Americana de Periodontologia
<b>ADME</b>	Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção
<b>AINES</b>	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
<b>ARDS</b>	Síndrome de Dificuldade Respiratória
<b>BOP</b>	Hemorragia à Sondagem
<b>COVID-19</b>	Coronavírus SARS-CoV2
<b>COX-2</b>	Ciclooxigenase 2
<b>DA</b>	Doença de Alzheimer
<b>DAR</b>	Destartarização e Alisamento Radicular
<b>DHGNA</b>	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucléico
<b>DP</b>	Doença Periodontal
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<b>EFP</b>	Associação Europeia de Periodontologia
<b>IECAS</b>	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
<b>IFN-<math>\delta</math></b>	Interferão Delta
<b>IL-2</b>	Interleucina 2
<b>IL -3</b>	Interleucina 3
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IMAO</b>	Inibidores da monoaminoxidase
<b>ISNR</b>	Inibidores da Recaptação Noradrenalina e Serotonina
<b>ISRS</b>	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
<b>NF-kB</b>	Fator Nuclear kB
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>RTG</b>	Regeneração Tecidual Guiada
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>TLR4</b>	Receptor Tipo Toll 4
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral $\alpha$



## I. INTRODUÇÃO

A periodontite é uma patologia que afeta o periodonto, local onde se vai originar inflamação dos tecidos, que, por conseguinte, origina um processo infeccioso. Estes processos originam inflamação gengival, à qual denominamos de gengivite, e formação de bolsas com perda de inserção, à que denominamos de periodontite. Desta forma existe perda de tecidos de suporte do dente. A etiologia desta patologia é multifatorial, sendo as principais responsáveis as bactérias patogénicas presentes na cavidade oral (Delgado, 2016).

No decorrer da vida, o corpo humano é afetado por diversas patologias, sendo sujeito por isso a diferentes fármacos que têm como objetivo a cura ou o controlo dessas mesmas patologias. Alguns desses fármacos usados afetam diretamente ou indiretamente a gengiva e o tecido periodontal, alterando a flora bacteriana, que é responsável pela defesa da cavidade oral contra microrganismos patogénicos. Alguns fármacos podem aumentar ou diminuir as respostas celulares de defesa dos tecidos gengivais e do periodonto (Natto *et al.*, 2016).

A prevalência de doença periodontal em conjunto com outra patologia sistémica é bastante elevada na população (Sanz *et al.*, 2010).

A presente monografia visa abordar vários conceitos relacionados com a doença periodontal, as patologias mais prevalentes, a relação de patologias sistémicas e a doença periodontal e as terapêuticas mais usadas na população mundial, relacionando assim os fármacos usados e a influência positiva ou negativa destes na doença periodontal



## **II. Desenvolvimento**

### **1. PERIODONTITE: UMA DOENÇA SISTÊMICA?**

#### 1.1. Etiopatogenia da doença periodontal

A doença periodontal é a doença crónica inflamatória mais prevalente em todo o mundo, de origem multifatorial, caracterizada por uma destruição progressiva do periodonto, ou seja, dos tecidos que suportam e envolvem os dentes, como a gengiva, o cemento, o ligamento periodontal e o osso alveolar, podendo originar perdas dentárias (Martinho, 2018; Romito, 2020).

Apesar desta patologia ser considerada silenciosa, pode ser acompanhada de sintomas como sangramento, edema das gengivas (gengivite) e até mesmo mobilidade dentária (Martinho, 2018; Romito, 2020).

##### 1.1.1. Gengivite

A gengivite é uma patologia superficial da gengiva, que é caracterizada pela existência de edema, hemorragia e alteração de cor de rosa para vermelho escuro da gengiva. Pode também ser acompanhada de exsudado crevicular, no entanto não leva à perda de inserção dentária. Normalmente a gengivite é reversível, mas se não tratada pode progredir para periodontite (Martinho, 2018).

##### 1.1.2. Periodontite

A periodontite, como já referido anteriormente é uma patologia inflamatória, crónica que afeta irreversivelmente o periodonto. Tem origem multifatorial, no entanto, o principal fator etiológico é a acumulação de biofilme bacteriano. O biofilme ou placa bacteriana consiste em depósitos de proteínas, vírus, microrganismos orais e restos de alimentos, que se depositam em volta dos dentes, originando a produção de ácidos que gradualmente são responsáveis, não só lesar o periodonto, como desmineralizam o esmalte. Nesta situação

encontramos recessões gengivais e bolsas periodontais com frequência (Martinho, 2018; Romito, 2020).

Num estudo realizado em 2012, Herrera *et al.* foram identificadas apenas algumas espécies de bactérias, 10 a 15 espécies dentro da população total da cavidade oral, relacionadas com a etiologia e progressão da periodontite (Herrera *et al.*, 2012).

A interação que se dá entre os microrganismos patogénicos e o sistema de defesa do hospedeiro pode ser influenciada por condições predisponentes (fatores ambientais, locais, genéticos e condições adquiridas) (Basak *et al.*, 2013; Martinho, 2018).

## 1.2. Mecanismos de ação das bactérias periodontais

A doença periodontal não é causada por apenas uma bactéria, mas sim por uma acumulação de bactérias, a que se chama biofilme. Na cavidade oral existem cerca de 700 espécies diferentes de bactérias, destas, são várias as bactérias capazes de provocar a periodontite, sendo por isso uma infeção mista, onde a destruição periodontal vai ser proporcional com a composição do biofilme (Basak *et al.*, 2013).

O biofilme é composto por diferentes tipos de fenótipos de bactérias, ou seja, num biofilme supra gengival existe uma predominância de bactérias Gram + anaeróbias facultativas ou aeróbias. Num biofilme infra-gengival, já existe predominância de bactérias Gram – anaeróbias que têm capacidade proteolítica (Basak *et al.*, 2013; Teles *et al.*, 2013).

No esquema seguinte representam-se os complexos microbiológicos do biofilme infra-gengival:

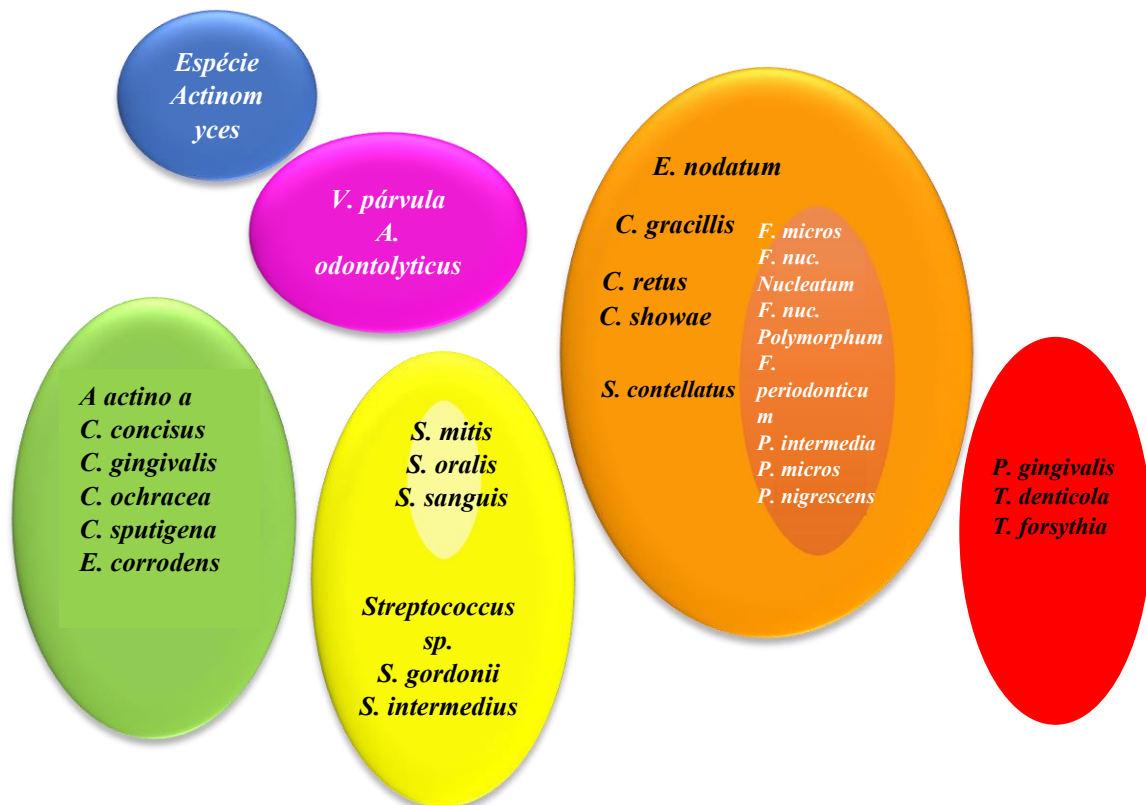


Figura 1 – Complexos microbiológicos infra-gengival (adaptado de Teles *et al.*, 2013)

Na figura 1 podemos ver cinco grupos de complexos microbiológicos com diferentes cores segundo o poder patogénico. Nos complexos de cor roxa (*Actinomyces odontolyticus* e *Veillonella párvula*) e amarela (diferentes tipos de *Streptococcus*) estão identificadas bactérias presentes na cavidade oral em situações de saúde periodontal. No complexo laranja (espécies de *Campylobacter*, *Fusobacterium* e *Prevotella*) e no vermelho (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*) estão as bactérias que foram relacionadas com estados de doença periodontal (Bartold & Dyke, 2013).

A doença periodontal ocorre quando existem elevadas quantidades de determinados microrganismos Gram – anaeróbios como: *Porphyromonas gengivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella nigrescens*, *Treponema denticola*, *Treponema socranskii*, *Tannerella forsythia*, *Campylobacter retus*, *Eubacterium nodatum*, *A. Actinomycetemcomitans*, *Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium nucleatum*,

*Capnocytophaga gingivalis*, *Filifactor alocis* *Parvomonas micra* (Frédéric *et al.*, 2018; Gurav, 2014).

As bactérias são responsáveis por excretar produtos biológicos ativados para o fluido crevicular, como endotoxinas, união de enzimas e outros produtos citotóxicos, que em conjunto com a resposta do sistema imunitário do hospedeiro, podem levar à inflamação do periodonto ou levar a alterações / destruição dos tecidos periodontais, que protegem e sustentam os dentes e até mesmo desencadear ou agravar determinadas doenças sistêmicas (figura 2) (Colombo *et al.*, 2009; Paster *et al.*, 2001). O início de destruição do periodonto pode ocorrer devido à desregulação dos mecanismos de defesa do hospedeiro, devido por exemplo à presença de *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticula* e *T. forsyntia* ou pode ocorrer devido à invasão da barreira epitelial através da disseminação das bactérias e seus produtos ativos. Tanto a primeira como a segunda hipótese levam a uma reação imunológica exagerada, desadequada que promove a destruição dos tecidos periodontais (Frédéric *et al.*, 2018; Vitorino, 2015)

O esquema seguinte demonstra de forma sucinta a patogenia da periodontite:

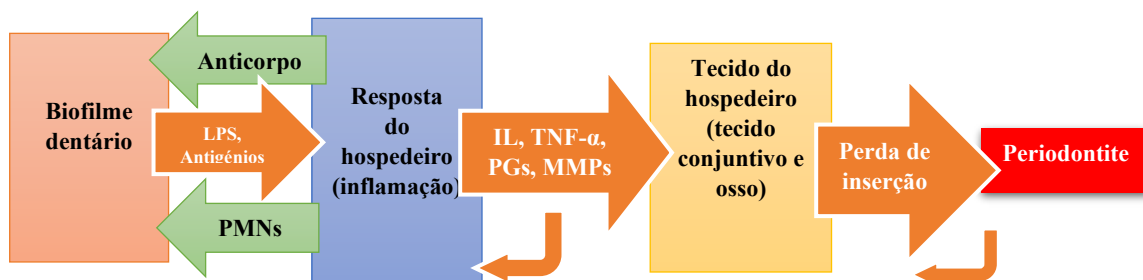


Figura 2 – Patogénese da periodontite (adaptado de Frédéric, 2018)

### 1.3. Tratamento da doença periodontal

Para um tratamento eficaz da doença periodontal é necessário, primeiramente, realizar um bom diagnóstico clínico, fazendo uma história clínica do paciente, fazer exames clínicos e radiográficos com o máximo rigor, que vão permitir identificar a perda de inserção, a perda de osso e a recessão gengival presente na cavidade oral do paciente. Outros métodos que vão permitir avaliar a presença de doenças na cavidade oral são as análises clínicas, uma vez que a partir da análise de fluidos gengivais e/ou de abscessos e do conteúdo no interior das bolsas periodontais, permitem a identificação do tipo de

bactérias presentes (género e espécie), que desta forma vão auxiliar o médico dentista na prescrição de fármacos, como antibióticos, eficazes para o tipo de bactérias identificadas (Lesclous *et al.*, 2011).

Posteriormente são realizados os tratamentos da doença periodontal, com o objetivo de obter o controlo da mesma, uma vez que esta se torna crónica (Lesclous *et al.*, 2011).

No tratamento da doença periodontal é importante o paciente ser instruído e motivado para uma boa higiene oral diária, de forma a controlar eficazmente a acumulação de placa dentária. É também importante a motivação para uma dieta equilibrada, controlando o consumo de hidratos de carbono e motivação para a cessação tabágica. Quando a higiene oral do paciente não é eficaz, o periodonto inflama, dificultando a remoção do biofilme, tendo de se recorrer a métodos mais invasivos para o controlo da doença periodontal, como a higiene das bolsas periodontais, usando-se tratamento mecânico (Lesclous *et al.*, 2011).

No tratamento mecânico é realizada destartarização e o alisamento radicular (DAR) que permite a remoção de biofilme supra-gengival e infra-gengival, respetivamente. A destartarização permite a remoção de placa bacteriana supra-gengival presente na superfície dentária e nos bordos gengivais. O alisamento radicular permite a remoção de biofilme no interior da bolsa e na raiz dos dentes (biofilme infra-gengival), de forma manual ou elétrica, com o objetivo da alteração do ambiente e redução da carga bacteriana no interior das bolsas periodontais, para além de alisar a raiz dos dentes, dificultando a acumulação de biofilme na sua superfície (Lesclous *et al.*, 2011).

Podemos ainda realizar tratamentos cirúrgicos, quando os mecânicos não são suficientes (Dentino *et al.*, 2013; Heitz-Mayfield & Lang, 2013). O tratamento cirúrgico tem como objetivo a remoção de tecido ósseo e gengival necrosado. Os métodos cirúrgicos podem ser classificados como cirurgias regenerativas, ressetivas e procedimentos de acesso. As cirurgias regenerativas são tratamentos de eleição em pacientes com perda de inserção e perda óssea elevada, que vão permitir um ganho de inserção periodontal, ao passo que os as cirurgias ressetivas são úteis na redução ou eliminação de bolsas periodontais profundas e permitem obter um bom contorno ósseo e da gengiva. Permitem ao paciente conseguir realizar uma higiene oral correta. O tratamento de acesso permite obter o acesso às superfícies radiculares por forma a que se consiga um desbridamento eficaz das mesmas e conseguir um contorno gengival que permite uma boa higiene oral por parte do paciente (Dentino *et al.*, 2013; Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

Em resumo as cirurgias ressetivas são então classificadas como gengivectomia, retalho de reposição apical, curetagem a campo aberto com gengivectomia de bisel interno, amputação radicular, hemisseção e exodontias. As cirúrgicas regenerativas baseiam-se na curetagem em campo aberto com enxerto ósseo, curetagem em campo aberto com regeneração tecidual guiada (RTG), com ou sem enxerto, e curetagem em campo aberto usando Endogain® (constituído por proteínas derivadas da matriz do esmalte) (Cohen, 2007).

As técnicas de acesso que fazem parte do tratamento cirúrgico periodontal são os retalhos, onde Cohen (2007) classificou três tipos de retalho:

1. Retalho parcial, também chamado de espessura parcial, onde o objetivo é imobilizar e manter tecido sobre o osso, ou seja, o periósteo continua aderido ao osso. Associado a procedimentos mucogengivais;
2. Retalho de espessura total, onde o acesso permite uma melhor visibilidade do osso e também melhor acesso cirúrgico, eliminação de bolsas e conservação do tecido de inserção. Associado a procedimentos regenerativos;
3. Retalho modificado de espessura total que tem como objetivo a eliminação ou redução das bolsas profundas. É modificado porque se fazem duas incisões.

Quando o tratamento mecânico e o cirúrgico não são suficientes, devido a bolsas muito profundas ou lesões de furca, que impedem a remoção eficaz das bactérias, é por vezes necessário recorrer à antibioterapia (Kapoor *et al.*, 2012).

Os antibióticos podem ser de administração sistémica ou tópica e o tipo de antibiótico prescrito varia com o tipo de bactérias patogénicas presentes na cavidade oral do paciente (Kapoor *et al.*, 2012; Lesclous *et al.*, 2011).

Segundo Kapoor, *et al.*, (2012) existem *guidelines* para o uso de antibióticos na doença periodontal:

- ✓ O diagnóstico clínico e a situação é que ditam se existe a possibilidade de administração de antibióticos como adjuvantes no controlo da doença periodontal;
- ✓ A atividade contínua da DP é um indicador para a intervenção periodontal e análise microbiológica da cavidade oral, para aplicação de antibióticos adequados;
- ✓ Casos de periodontite agressiva indicam uso de antibióticos;
- ✓ Antibióticos são prescritos segundo a história clínica e dentária do paciente, medicações já realizadas e resultados das amostras laboratoriais;
- ✓ Em casos de periodontite crónica os antibióticos demonstram reduzir a necessidade da realização das cirurgias periodontais;

- ✓ É de extrema importância avaliar os riscos *Vs* benefício do uso de antibióticos na terapia periodontal para cada paciente.

Segundo a mesma autora na seleção dos antibióticos é necessário ter em conta algumas características do paciente como:

- ✓ Idade do paciente, porque pode influenciar a farmacocinética do antibiótico;
- ✓ A função hepática e renal do paciente;
- ✓ Fatores locais, como o local da infecção, presença de necrose, pH ácido ou secreções presentes;
- ✓ Alergias medicamentosas que o paciente possa ter;
- ✓ Sistema imunitário do paciente;
- ✓ Fatores medicamentosos, que inclui propriedades específicas dos antibióticos, como o espectro de atividade (elevado ou estreito), o tipo de atividade (bacteriostático ou bactericida), toxicidade relativa, perfil farmacocinético, sensibilidade do organismo (concentrações baixas para ser efetivo), número de administrações por dia e o custo.

Mais á frente nesta monografia, irei enunciar os antibióticos mais usados no tratamento da DP e os benefícios que têm para o periodonto.

Segundo Leszcynska (2011), as vantagens da administração de terapêutica antibiótica sistêmica no tratamento periodontal são:

- ✓ Aceitação por parte do paciente, especialmente se administração for por via oral;
- ✓ Eficácia e efeitos adversos dos fármacos são mais fáceis de prever;
- ✓ Efeitos sistêmicos tanto a nível dos microrganismos como em doenças sistêmicas.

As desvantagens apresentadas por este mesmo autor são:

- × Efeitos adversos a nível sistémico;
- × Administração de doses elevadas para que sejam eficazes;
- × Absorção variável no trato gastrointestinal;
- × Eficácia variável contra agentes patogénicos periodontais;
- × Alguns antibióticos não têm capacidade de penetração no biofilme infra-gengival para eliminar bactérias ali existentes.

#### 1.4. Nova Classificação da Periodontite

A nova classificação da periodontite teve origem em novembro de 2017 pela Associação Americana de Periodontologia (AAP) e pela European Federation of Periodontology (EFP) no “The world Workshop on the Classification of Periodontal and Peri- Implant Diseases and Coditions” em Chicago, com o objetivo de conseguir responder às fragilidades da classificação de 1999, reformulando assim toda a classificação. Esta classificação foi concebida para ser facilmente integrada em ambiente clínico, em estudos epidemiológicos e em investigações. Foi também estruturada por forma a ser dinâmica e com elevada adaptabilidade (Costa *et al.*, 2020).

Nesta classificação introduz-se pela primeira vez o conceito de saúde periodontal e doenças peri-implantares. A periodontite passa a ser classificada segundo vários graus e estadios, deixando de se usar os termos de crónica e agressiva.

A nova classificação divide-se então em dois grupos (tabela I), o grupo das condições/doenças periodontais e as condições/ doenças peri-implantares, que poderemos visualizar em seguida:

Tabela I – Resumo das condições e Doenças Periodontais e Peri- Implantites de acordo com a AAP e EFP (adaptado de G. Caton *et al.*, 2018)

<b>1.4.1. Condições e doenças periodontais</b>
1.4.1.1. Saúde Periodontal: Condições e doenças gengivais
1.4.1.2. Periodontite
1.4.1.3. Outras condições que afetam o periodonto
<b>1.3.2. Condições e doenças peri-implantares</b>
1.4.2.1. Saúde Peri-implantar
1.4.2.2. Peri- implantite
1.4.2.3. Deficiências nos tecidos peri-implantares moles e duros

#### 1.4.1. Condições e doenças Periodontais

##### 1.4.1.1. Condições e doenças Periodontais

###### i. Saúde Periodontal: Condições e doenças gengivais

Nesta classificação foi essencial criar normas que definissem a saúde periodontal para que se pudesse avaliar corretamente o risco individual de desenvolvimento da doença periodontal e para permitir a aplicação de terapêuticas adequadas a cada caso. Os principais fatores que permitem determinar se existe ou não saúde periodontal são a existência de depósitos bacterianos, a resposta do hospedeiro e o ambiente. Com base nestes critérios foi então possível dividir a saúde periodontal em dois grupos (*Chapple et al., 2018*):

- a) Saúde periodontal num periodonto intacto: Onde o paciente não tem sintomatologia, existe ausência de perda óssea fisiológica (sendo que 1-3 mm é normal), existe ausência de hemorragia á sondagem (BOP) e ausência de edema ou eritema (*Chapple et al., 2018*).
- b) Saúde periodontal num periodonto reduzido: É semelhante á anterior mais podem existir perdas de aderência. Pode ser subdividida na presença de (*Chapple et al., 2018*):
  - a. Paciente com periodontite estável;
  - b. Paciente sem periodontite.

###### i.i. Gengivite

É caracterizada pela existência de edema, rubor e ausência de perda de aderência e pode ser dividida em dois tipos (*G. Caton et al., 2018*):

1. Induzida por placa
  - a) Num periodonto reduzido;
  - b) Num paciente com periodonto reduzido e sem periodontite;
  - c) Num paciente com periodonto reduzido e com periodontite estável.
2. Não induzida por placa

### i.i.i. Periodontite

#### 1. Periodontite necrosante

A periodontite necrosante é um estado infeccioso, onde podem estar presentes fatores predisponentes como resposta auto-imune alterada, stress, má higiene oral, presença de bactérias como a *Prevotella intermedia*, *Seimonas*, *Fusobacterium*, *Treponema*, *Peptostreptococcus* e espiroquetas, má nutrição, presença de gengivite ou periodontite, idade, etnia (mais prevalente nos caucasianos entre os 15 e 34 anos), álcool, tabaco, fatores locais como a existência de aparelhos ortodônticos. Com esta nova classificação a periodontite necrosante é classificada segundo o tipo de paciente:

- a) Periodontite necrosante num paciente comprometido temporariamente;
- b) Periodontite necrosante num paciente medicamente – comprometido;
- c) Periodontite necrosante num paciente comprometido com severidade intermédia.

Nota: Pode ainda existir, para além da Periodontite necrosante a gengivite necrosante e estomatite necrosante (Caton *et al.*, 2018).

#### 2. Periodontite como manifestação e doença sistémica

Algumas patologias/ síndromes têm a capacidade de originar doença periodontal, onde a classificação deve ser efetuada segundo a patologia primária. Grande parte das doenças sistémicas que levam à perda de inserção das peças dentárias têm origem genética como mutações de cromossomas ou genes, podem incluir doenças que afetam a mucosa oral, o sistema imunológico, tecido conjuntivo, tecido gengival, desordens endócrinas e metabólicas. Outra pequena parte das doenças sistémicas podem ser de origem inflamatória ou doenças adquiridas (Caton *et al.*, 2018).

#### 1.4.1.2. Periodontite

Esta nova classificação de doenças periodontais classifica assim a periodontite em estádios, grau e extensão (Caton *et al.*, 2018)

Para classificarmos clinicamente a presença de periodontite deve existir perda de inserção superior a 3 mm em pelo menos dois dentes (excepto se trauma ou cárie) ou em dois ou mais pontos interproximais não adjacentes (Caton *et al.*, 2018).

##### a) Estadio

Refere-se á complexidade e severidade da doença periodontal, que tem em conta a localização com maior perda de inserção ou com mais perda óssea (tabela II). Deve ser o primeiro parâmetro a determinar e permite-nos prever o possível efeito que a doença periodontal tem na saúde geral do indivíduo (Costa *et al.*, 2020; G. Caton *et al.*, 2018). Existem fatores de modificação de estádios, ou seja, certas características que agravam o estadio, como por exemplo mobilidades severas, presença de lesões de furca. A diferença entre a presença de um estadio III ou IV tem haver com a presença de fatores de complexidade, onde basta apenas um fator para termos um estadio IV. O estadio mantém-se ao longo do tempo, mesmo quando efetuados tratamentos periodontais (Costa *et al.*, 2020; G. Caton *et al.*, 2018).

##### a) Extensão e distribuição

Classifica a doença periodontal em generalizada (se mais de 30% de dentes afetados), localizada (se menos de 30% de dentes afetados) ou de incisivo-molar. É o parâmetro a determinar após o estadio (Costa *et al.*, 2020; G. Caton *et al.*, 2018).

##### b) Grau

Refere-se ao risco ou taxa de progressão da doença periodontal (tabela III). Permite-nos também prever que tipos de efeito a doença periodontal terá na saúde geral do indivíduo. Ao contrario do estadio, o grau pode ser modificado de acordo com alterações nos fatores de risco do indivíduo (Costa *et al.*, 2020; G. Caton *et al.*, 2018).

Tabela II – Estádios da Doença Periodontal e os seus fatores modificadores (adaptado de Costa *et al*, 2020)

Estádio	Características determinantes	Características secundárias	Fatores modificadores
I	1 a 2 mm de perda de inserção interproximal (na pior localização); Perda óssea ao raio-x no terço coronal < 15%	PS ≤ 4mm, sem dentes perdidos por periodontite; Perda óssea ao com padrão horizontal.	
II	3 a 4 mm de perda de inserção interproximal (na pior localização); Perda óssea ao raio-x no terço coronal de 15 a 33%		PS ≥ 5mm; Sem perdas dentárias por doença periodontal; Perda óssea com padrão horizontal.
III	≥ 5mm de perda de inserção interproximal (na pior localização); Perda óssea ao raio-x até metade ou terço apical da raiz		PS ≥ 6mm; Até 4 perdas dentárias por doença periodontal; Pode haver perda óssea com padrão vertical (máximo 3mm); Defeito de rebordo moderado; Lesões de furca (graus II e III)
IV	≥ 5mm de perda de inserção interproximal (na pior localização); Perda óssea ao raio-x até metade ou terço apical da raiz		Mais de 5 dentes perdidos por doença periodontal; Em adição aos fatores de complexidade do estágio III: Defeito do rebordo grave; Disfunção mastigatória Trauma oclusal secundário

Tabela III – Graus da Doença Periodontal e os seus fatores de risco modificadores  
(adaptado de Costa *et al*, 2020)

Grau	Características determinantes	Características secundárias	Fatores de risco modificadores
<b>A - Progressão lenta</b>	Evidencia direta de nenhuma de perda de inserção em 5 anos; Perda óssea/ano $\leq$ 0,25mm	Pacientes com elevados depósitos de biofilme e com pouco nível de destruição periodontal	Sem fatores de risco
<b>B - Progressão moderada</b>	Evidencia direta de progressão $<$ 2mm em 5 anos; Perda óssea/ano 0,25mm a 1 mm	Destruição é proporcional com os depósitos de biofilme presentes na cavidade oral	Tabagismo ( $<$ 10 cigarros /dia); Diabetes <i>mellitus</i> : HbA1c $<$ 7%
<b>C - Progressão Rápida</b>	Evidencia direta de progressão $\geq$ 2mm em 5 anos; Perda óssea/ano $\geq$ 1mm	Destruição é superior ao expectável em relação aos depósitos de biofilme presentes na cavidade oral; Padrões clínicos com suspeita de progressão rápida e/ ou estabelecimento precoce da doença	Tabagismo ( $>$ 10 cigarros /dia); Diabetes <i>mellitus</i> : HbA1c $>$ 7%

#### 1.4.1.3. Outras condições que afetam o periodonto

1. Manifestações periodontais fruto de doenças sistémicas (que afetem os tecidos periodontais) (Costa *et al.*, 2020; Caton *et al.*, 2018);
2. Lesões endo-perio e abscessos periodontais (Costa *et al.*, 2020; G. Caton *et al.*, 2018);
3. Deformidades mucogengivais (Costa *et al.*, 2020; Caton *et al.*, 2018);
4. Fatores traumáticos oclusais (definido como todo o dano que afete a inserção periodontal, não sendo fator etiológico da periodontite) (Costa *et al.*, 2020; Caton *et al.*, 2018);
5. Fatores relacionados com próteses e dentes (podem potenciar o aparecimento de periodontite, como as fraturas dentárias, apinhamentos dentários, características dos materiais restauradores e as próprias próteses que permitem uma maior acumulação de placa bacteriana o que leva a uma maior probabilidade de desenvolvimento de gengivite) (Costa *et al.*, 2020; Caton *et al.*, 2018);

#### 1.4.2. Condições e doenças peri-implantares

##### 1.4.2.1. Saúde peri-implantar

Por definição considera-se que estamos perante saúde peri-implantar quando há ausência de sinais inflamatórios (hemorragia ou supuração). Não existem valores de profundidade de sondagem (PS) standard, no entanto os valores de PS obtidos numa consulta de reavaliação não devem ser superiores aos identificados na primeira consulta e os de perda óssea não devem ser inferiores aos identificados na primeira consulta (Costa *et al.*, 2020; Caton *et al.*, 2018).

##### 1.4.2.2. Mucosite peri-implantar

Por definição mucosite peri-implantar caracteriza-se por presença de inflamação e hemorragia dos tecidos moles em torno do implante. Está associada á acumulação de placa bacteriana e pode ser reversível, se removida toda a placa bacteriana (Caton *et al.*, 2018).

### 1.4.2.3. Peri-implantite

Define-se peri-implantite como sendo uma patologia caracterizada pela inflamação dos tecidos peri-implantares e consequente perda óssea, associada á acumulação de placa bacteriana nos tecidos em redor dos implantes. Em termos clínicos podemos observar hemorragia ou supuração, alteações na remodelação óssea e aumento dos valores PS nas consultas de reavaliação. De referir que as peri-implantites têm uma taxa de desenvolvimento mais rápida que a periodontite e que o principal fator desse rápido desenvolvimento é a acumulação de placa bacteriana (Costa *et al.*, 2020; Caton *et al.*, 2018).

### 1.4.2.4. Deficiências dos tecidos peri-implantares duros e moles

Em acasos em que há extrações dentárias sem reabilitação nos períodos seguintes é normal que haja diminuição tanto dos tecidos duros como dos tecidos moles. As maiores perdas da crista óssea que levam a uma severa perda de inserção, podem ocorrer devido a extrações traumáticas, infecções endodônticas, má posição dentárias, fraturas radiculares e pneumatização do seio maxilar. Outros fatores associados podem ser medicações, patologias sistémicas que afetam a remodelação óssea, agenésias e próteses mal ajustadas (Caton *et al.*, 2018).

A figura 3 e figura 4 dão um resumo da nova classificação da periodontite, anteriormente descrita.

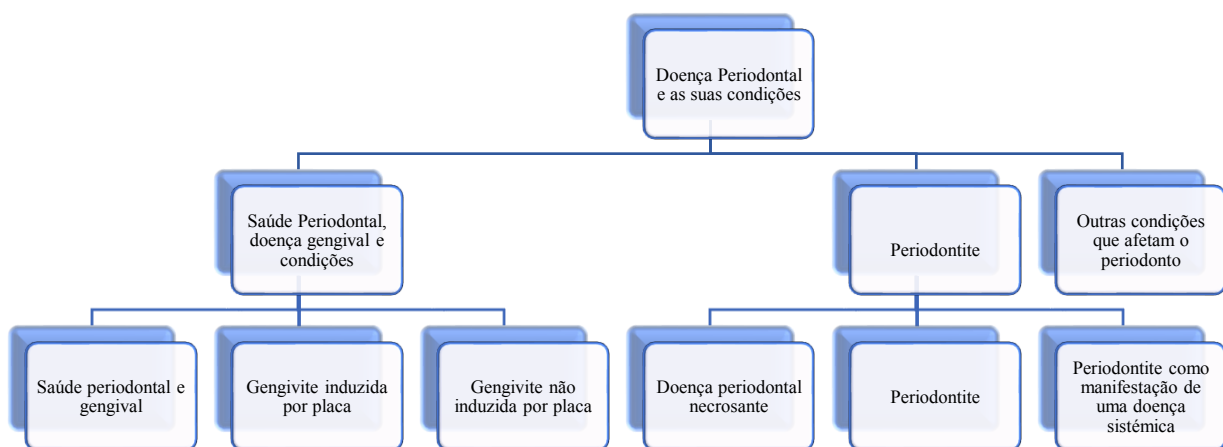


Figura 3 – Resumo da classificação da Doença Periodontal e as suas condições (adaptado de Costa *et al.*, 2018)

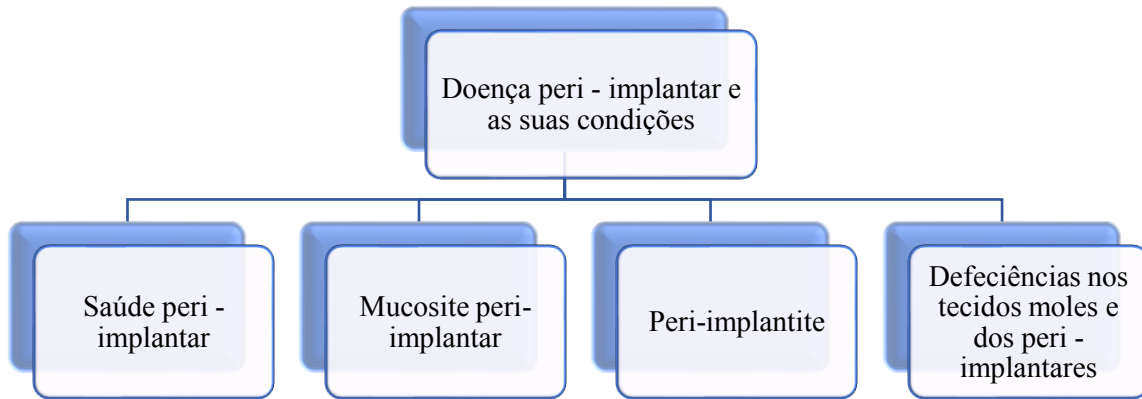


Figura 4 – Resumo da classificação das doenças peri-implantares e as suas condições (adaptado de Costa *et al.*, 2018)

### 1.5. A periodontite e a patologia sistémica

Na periodontite existem inúmeros fatores de risco, além de inúmeras patologias sistémicas, que com ela estão relacionadas. Os fatores de risco podem ser locais (como os níveis de biofilme, cálculos dentários, má oclusão, lesões mecânicas, tabagismo, genética e medicação), ou podem ser sistémicos (como a presença de diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, doenças cardíacas e vasculares, género, idade e parto prematuro) (Cardoso *et al.*, 2018; Couto, 2018).

Existem estudos que documentam que inúmeros fatores sistémicos afetam o periodonto e o tratamento da periodontite. Normalmente estes indivíduos apresentam uma destruição periodontal desproporcional a fatores irritantes locais. Os sinais ou sintomas que nos indicam a presença de patologias sistémicas e que por isso devem ser identificados podem ser xerostomia, hiperplasia gengival, hemorragia gengival, deficiências físicas, fármacos, tabagismo ou outros hábitos de dependência, doenças crónicas ou recentes, doenças familiares e fatores psicológicos (Couto, 2018).

As principais patologias sistémicas que mais se relacionam com a origem/ evolução da periodontite e vice-versa, são doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, (pneumonia bacteriana), cancro, lúpus, diabetes *mellitus* tipo 2, doenças renais crónicas, artrite reumatoide e patologias imunossupressoras. Fases iniciais de doença aterosclerótica podem também estar associadas a periodontite crónica severa, uma vez que está relacionada com disfunções endoteliais e microvasculares (Almeida *et al.*, 2006; Romito, 2020).

## **2. PATOLOGIAS E A PERIODONTITE**

### **2.1. Patologias inflamatórias**

A inflamação é um mecanismo de defesa natural do organismo quando este sofre alguma lesão ou agressão de natureza química, física ou infecciosa, com o objetivo de regeneração da área afetada. Os sintomas que resultam deste mecanismo de defesa são a dor, edema, rubor e desconforto, o que leva à necessidade de administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINES). Os AINES são fármacos mais usados em todo o mundo, usados em diferentes patologias que desencadeiam inflamação ou/ e infecção e que permitem a resolução rápida dos sintomas anteriormente descritos (Presham, 2017; Verdasca, 2015). Os AINES são usados em medicina dentária com o objetivo da resolução da dor aguda, podendo também ser co-adjuvantes no tratamento da periodontite (Presham, 2017; Verdasca, 2015).

### **2.2. Epilepsia**

A Epilepsia é uma patologia neurológica grave, caracterizada por alterações do sistema nervoso central (SNC), que têm em comum a repetição de episódios súbitos e transitórios de momentos anómalos no SNC, de origem motora, autónoma, psíquica e sensorial. É polimórfica, caracteriza-se pela recorrência cíclica de crises epiléticas, que são descargas excessivas, de intensidade variável, e anormais a nível cerebral e que podem ou não ser acompanhada de convulsões. Essa hiperatividade pode ser circunscrita a uma determinada zona do cérebro ou pode difundir-se a áreas vizinhas (Baumgarten & Cancino, 2016).

Em medicina dentária, não é a epilepsia em si que pode provocar problemas a nível do periodonto, mas sim a medicação usada na prevenção das crises epiléticas ou então lesões que advêm das crises epiléticas, como por exemplo, traumas dentários ou lesões nos tecidos moles após perda de consciência seguido de queda. Vários estudos realizados demonstram que pacientes que sofrem de epilepsia e que tomam medicação anticonvulsivantes, como por exemplo a fenitoína, têm uma saúde oral pior comparativamente com pacientes saudáveis, apresentando maior perda dentária, maior

índice de cáries, doença periodontal e como tal maior prevalência de uso de próteses dentárias (Baumgarten & Cancino, 2016; Paraguassú *et al.*, 2012).

### 2.3. Doença de Alzheimer

Com o aumento da esperança média de vida da população mundial têm vindo a surgir maior quantidade de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA). Esta patologia ocorre mais frequentemente após os 60 anos, demonstra ter maior incidência no sexo feminino, em indivíduos com baixa escolaridade e com estado socioeconómico mais baixo. É uma patologia neurodegenerativa, progressiva, irreversível e fatal, onde ocorre perda das funções, tais como perda da fala, perda de memória, perda percepção do tempo e espaço, comportamento anormal, perda de habilidade para resolução de problemas e de realização de tarefas rotineiras, acabando por, em estádios mais avançados, haver perda de mobilidade, capacidade de se alimentar sozinho e de deglutição, terminado com a morte (Kocahan & Doğan, 2017; Noble *et al.*, 2013). O diagnóstico final da DA só é possível ser estabelecido após a morte, onde se realizam exames histopatológicos do tecido cerebral *post mortem* (McKhann *et al.*, 2012). No entanto através de uma história clínica rigorosa e de exames complementares de diagnóstico, como exames neurológicos, consegue-se identificar qual a origem da síndrome de demência (Noble *et al.*, 2013; Santiago *et al.*, 2008).

Pode-se estabelecer uma relação entre a periodontite e a DA (figura 5), embora ainda não se saiba exatamente o mecanismo responsável por essa associação, no entanto a inflamação é um fator predominante em ambas as patologias. A periodontite pode também agravar a DA devido inflamação/ infeção sistémica e á influência bacteriana e viral (Gurav, 2014).

Na inflamação estão envolvidos os genótipos hiperinflamatórios, como os polimorfismos IL-1 $\alpha$ -3953 e IL-1 $\alpha$ -889. Na periodontite existe um aumento de citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  que, por diversas vias, vão ser responsáveis pelo aumento de inflamação cerebral o que induz a neurodegeneração. Quanto á própria doença de Alzheimer, existe um aumento importante de níveis dos mediadores inflamatórios, por ativação das micróglias, que também vão induzir a neurodegeneração (Gurav, 2014; Ren *et al.*, 2009) .

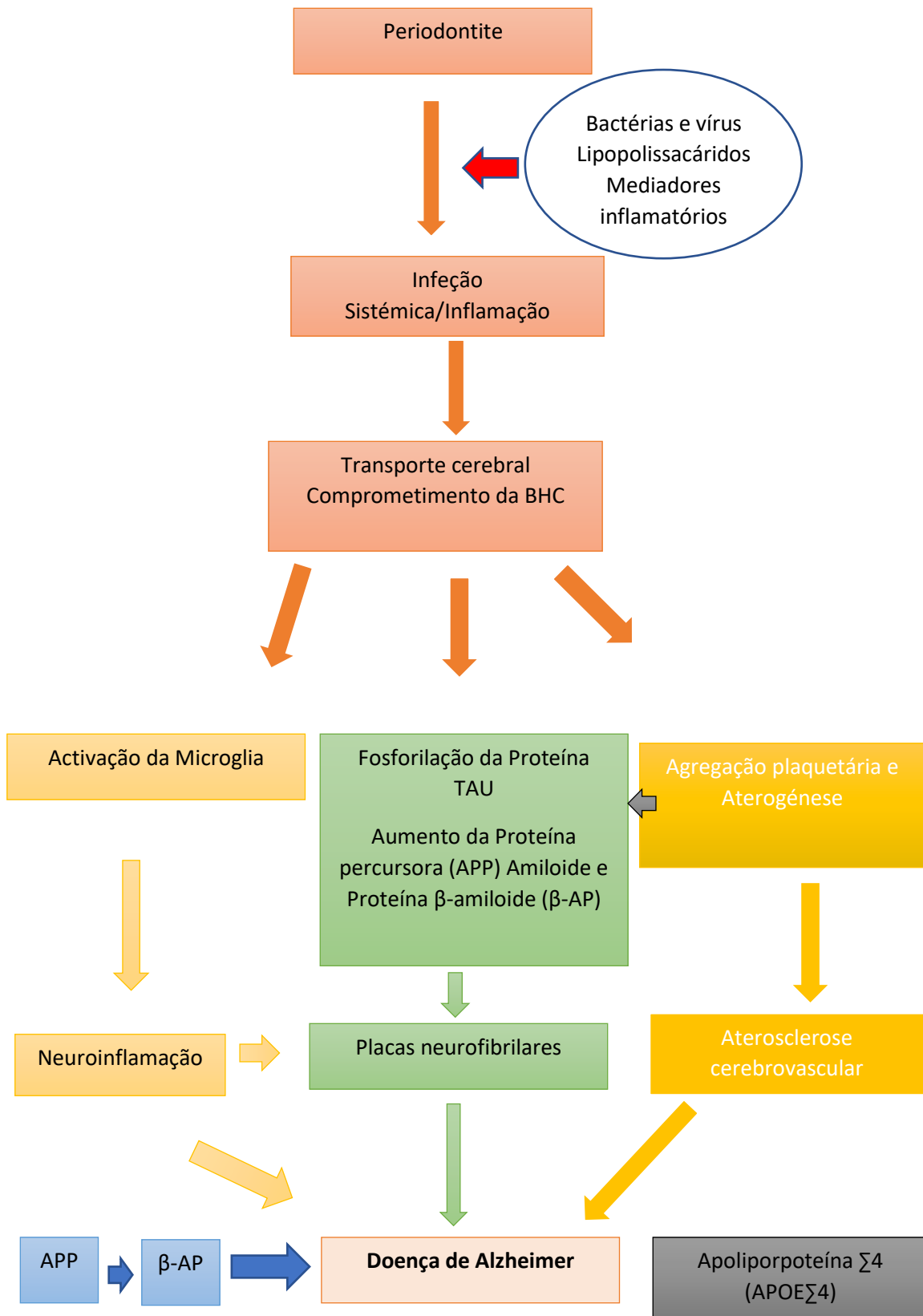


Figura 5 – Resumo síntese das possíveis vias de patogénese da Doença de Alzheimer (adaptado de Gurav, 2014)

A doença de Alzheimer não tem cura, no entanto existem terapêuticas farmacológicas que permitem o controlo dos sintomas e da evolução da mesma. Os fármacos mais prescritos pertencem á classe dos inibidores da colinesterase, antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e anticonvulsivantes. Estas classes de fármacos têm reações adversas ao nível da cavidade oral, podendo originar xerostomia, hiperplasia gengival, entre outros problemas, que possam contribuir para a origem da doença periodontal. Para além dos efeitos adversos dos fármacos, o facto da pessoa perder a capacidade de realizar com facilidade a sua higiene oral também vai contribuir para a origem e/ ou progressão de doenças periodontais, como tal devem ir regularmente ao médico dentista, acompanhados pelo seu cuidador e toda a informação deve ser direccionada tanto para o paciente como para o cuidador. (Santiago *et al.*, 2008).

Existem também outros fármacos usados na DA como a memantina, que é um antagonista não competitivo dos receptores ionotrópicos ativados pelo glutamato, e que não têm quaisquer efeitos ao nível da cavidade oral (Gurav, 2014).

#### 2.4. Diabetes *Mellitus*

Segundo a OMS (2021) em todo o mundo a diabetes afeta cerca de 422 milhões de pessoas, principalmente em países com baixo ou média poder económico. A diabetes tem inúmeras consequências a nível da cavidade oral (figura 6), como seja xerostomia, problemas periodontais e maior incidência de cáries. Os problemas periodontais, para além de existirem com elevada prevalência nestes pacientes, têm uma severidade e progressão mais elevada e agressiva que em pacientes não diabéticos. No entanto, a doença periodontal também contribui para um descontrolo da diabetes, pois na periodontite libertam-se fatores alfa tumorais de necrose e outras citoquinas que interferem com a ação da insulina, levando assim a alterações metabólicas que promovem resistência á insulina. Num estudo efetuado em 2001, verificou-se que diabéticos tipo II com periodontite severa tinham os níveis de glicémia mais descontrolados que os diabéticos que apenas tinham alguma destruição. Verificou-se também que doentes com periodontite severa (figura 7) apresentam maior risco de desenvolverem complicações da diabetes como complicações vasculares, cardíacas e proteinúria, em comparação com diabéticos sem periodontite (Ângelo, 2013; Couto, 2018).

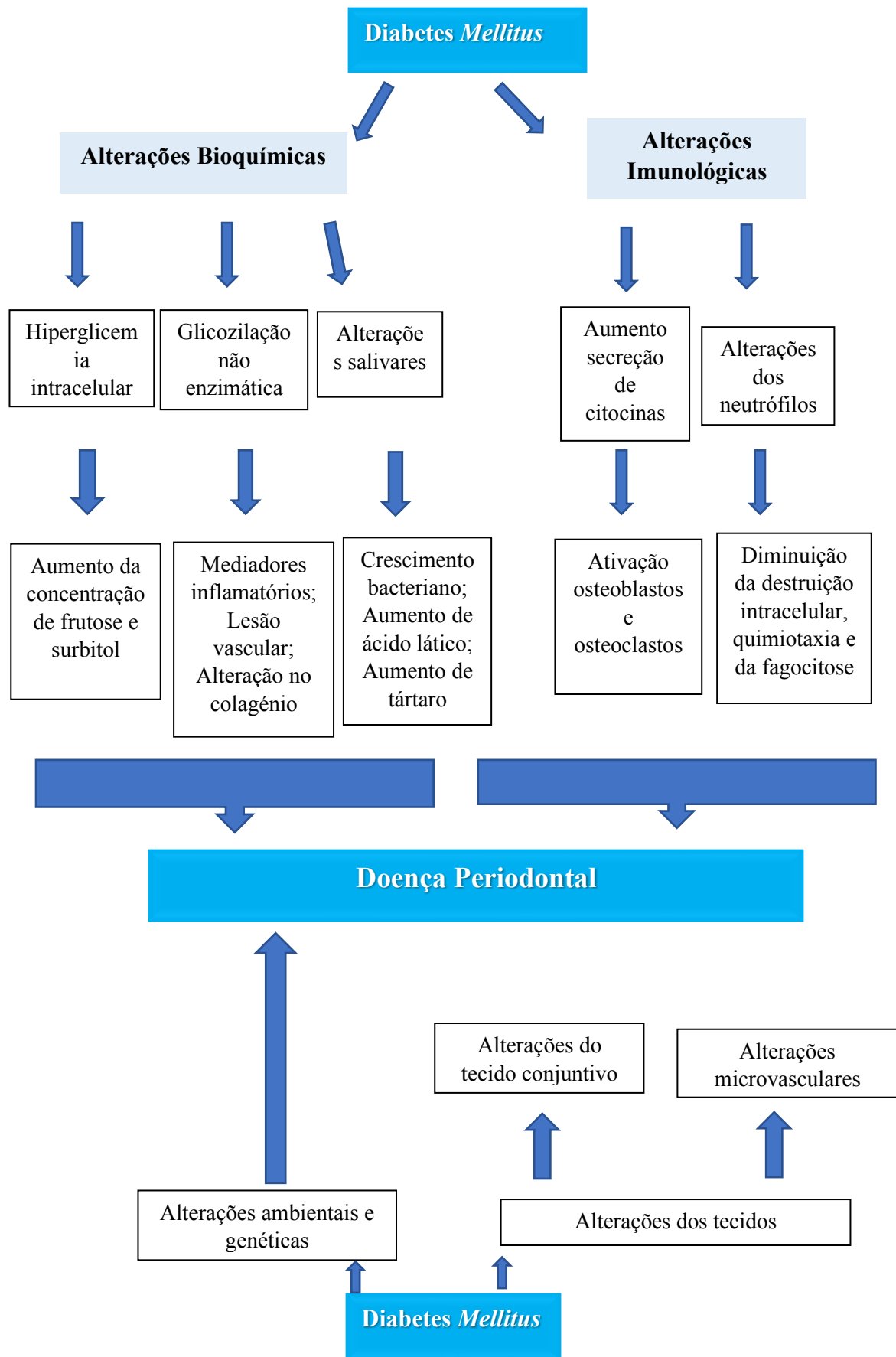


Figura 6 – Fisiopatologia da doença periodontal associada á Diabetes mellitus (adaptado de Alves *et al.*, 2007)

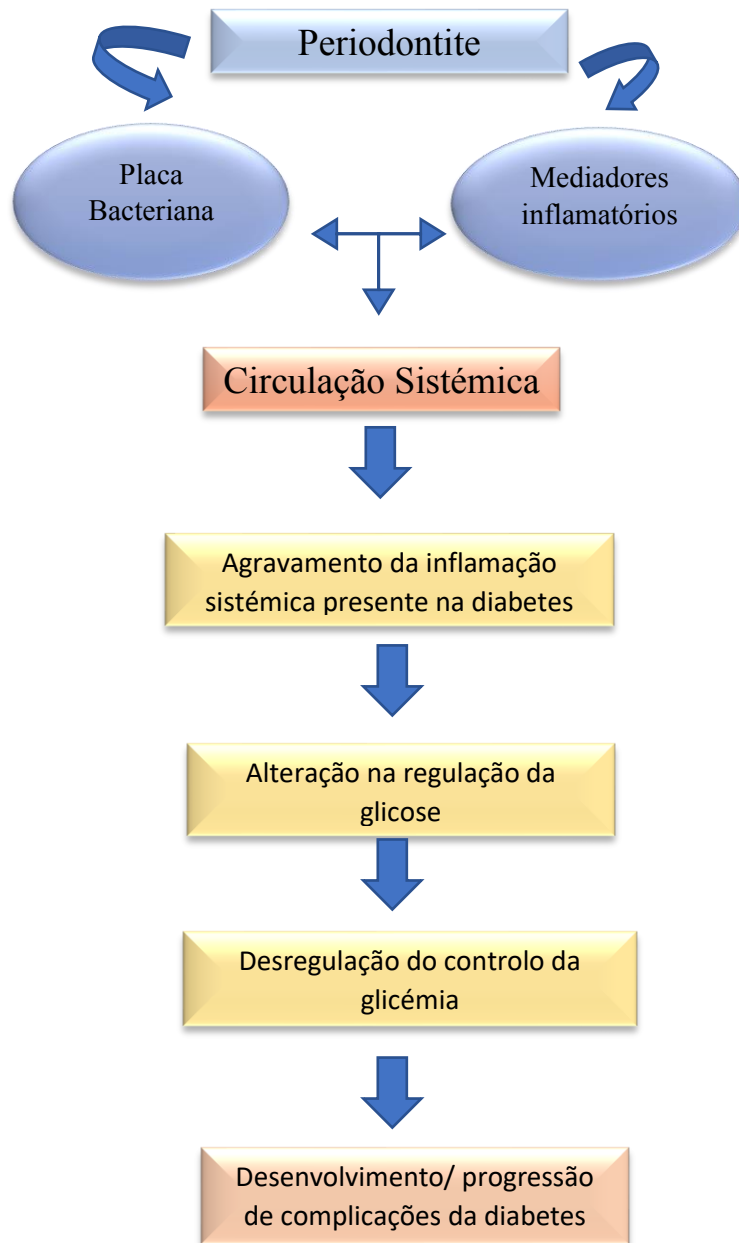


Figura 7 – Mecanismos que podem descrever de que forma a periodontite influencia a diabetes (Adaptado de Nishimura *et al.*, 2003)

Conclui-se então que controlando a periodontite consegue-se um melhor controlo da diabetes (Almeida *et al.*, 2006; Couto, 2018).

Pode-se afirmar também que, segundo alguns estudos, a probabilidade de desenvolvimento da periodontite é o dobro em diabéticos tipo II do que do tipo I (Almeida *et al.*, 2006; Ângelo, 2013; Couto, 2018).

## 2.5. Patologia Cardíaca

Um dos maiores fatores para a origem de problema cerebrovasculares assim como patologias cardíacas é a aterosclerose, que se caracteriza pelo espessamento da camada sub-intima das artérias (Almeida *et al.*, 2006).

Existe uma relação entre a doença periodontal e a aterosclerose, uma vez que em inúmeros estudos foram detetados diversos agentes patogénicos periodontais (como *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis* e *Prevotella intermedia*) em placas de ateroma. Para além disso a periodontite é uma patologia inflamatória, o que leva ao aumento de marcadores pro-inflamatórios como a proteína- C reativa, IL-6, contagem de leucócitos e fibrinogénio, não se sabendo ao certo qual o mecanismo biológico responsável por esta associação. (Almeida *et al.*, 2006).

## 2.6. Hipertensão

A hipertensão está relacionada com a doença periodontal devido á sua relação com as patologias cardiovasculares. Normalmente pacientes com doença periodontal apresentam pressões sistólicas e diastólicas superiores que os pacientes saudáveis (Couto, 2018). Algumas medicações prescritas para o controlo da hipertensão também podem ter efeitos ao nível do periodonto, como por exemplo a nifedipina, que promove a hiperplasia gengival ou os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os alguns diuréticos que provocam xerostomia e hipossalivação (Lauritano *et al.*, 2020; Wolff *et al.*, 2017).

## 2.7. Patologias Respiratórias

A origem da pneumonia bacteriana está dependente da colonização de bactérias patogénicas respiratórias na orofaringe e na cavidade oral, pela falha dos mecanismos de defesa do hospedeiro, pela aspiração dessas bactérias para as vias aéreas inferiores. Dois dos microrganismos que estão na origem deste tipo de pneumonia é a *Porphyromonas gingivalis* e a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, que também são responsáveis pelo desenvolvimento da periodontite (Almeida *et al.*, 2006; Corrêa *et al.*, 2016).

De referir que a má higiene associada à doença periodontal e ao tabagismo está relacionado com o desenvolvimento da doença obstrutiva crónica (DPOC) (Almeida *et al.*, 2006).

O mecanismo de ação que pode estar na base do desenvolvimento de patologias respiratórias devido á doença periodontal, pode ser explicado pela aspiração de agentes patogénicos orais e ação de enzimas associadas á periodontite, que vão permitir a adesão e colonização por bactérias capazes de desenvolver doenças respiratórias. Para além disso, a presença de grande diversidade de citoquinas e outras moléculas ativas libertadas de forma contínua de células mononucleares periféricas e dos tecidos periodontais, podem promover a colonização bacteriana e alterar o seu epitélio do trato respiratório, promovendo mais facilmente as infeções (Almeida *et al.*, 2006; Corrêa *et al.*, 2016).

Para além disto, a doença periodontal, em doentes asmáticos, pode contribuir para o desenvolvimento de respostas inflamatórias exacerbadas, devido a alterações imunológicas. Um mecanismo que melhor explica a relação entre a periodontite e a asma, é a capacidade de alguns alergénios originarem a libertação de citocinas Th2, que por sua vez vão atrair eosinófilos para a superfície da mucosa. Desta forma, a Interleucina 5 (IL-5) vai induzir os eosinófilos a produzir proteínas e cistenil- leucotrienos que vão danificar o epitélio, que por sua vez podem provocar a hiperatividade brônquica. Outro mecanismo pode ser a libertação da citocina Th2 que, por sua vez, permitem a produção de imunoglobulinas que se unem aos mastócitos no trato respiratório, onde posteriormente vai ocorrer desgranulação, levando á libertação de leucotrienos B4 e histamina, provocando broncoconstrição (Corrêa *et al.*, 2016).

Por outro lado, outro mecanismo que explica uma correlação entre a asma e a periodontite assenta nos efeitos dos corticosteroides inalatórios e dos agonistas  $\beta_2$ , ou seja, nos seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Além disso, os fármacos usados no tratamento da asma (corticosteroides e agonistas  $\beta_2$ ) provocam redução do fluxo salivar (Cerqueira, 2015).

No tratamento da asma e DPOC os fármacos mais utilizados são inalatórios, sendo as classes mais utilizadas os antagonistas  $\beta_2$ , corticosteroides inalatórios e broncodilatadores anticolinérgicos, que podem ser usados de forma isolada ou em associações (Corrêa *et al.*, 2016).

## 2.8. Patologias Imunossupressoras

As patologias imunossupressoras vão em muitos casos diminuir drasticamente o número de leucócitos polimorfonucleares o que resulta num aumento da agressividade e da taxa da doença periodontal. Também a toma de medicação imunossupressora, como a ciclosporina, usada para prevenção de rejeições de órgãos transplantados, pode originar destruição periodontal (Couto, 2018; Lauritano *et al.*, 2020).

## 2.9. Disfunções hepáticas

A disfunção hepática tem origem em diversos processos inflamatórios que comprometem o funcionamento normal das células hepáticas. São doenças silenciosas, o que dificulta o diagnóstico precoce, a evolução tem por base mecanismos de inflamação contínuos, perda do parênquima hepático e regeneração que por sua vez irá originar fibrose tecidual que pode originar cirrose hepática (Nunes *et al.*, 2021).

Sabe-se que a nível mundial morrem cerca de 2 milhões de pessoas morrem devido a doenças hepáticas, sendo consideradas um problema de saúde pública (Nunes *et al.*, 2021).

Assim como a diabetes, existe uma relação entre as disfunções hepáticas e a periodontite. Estudos efetuados em ratos permitiram relacionar a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), uma vez que os ratos com periodontite apresentaram níveis elevados de proteínas TLR4, MYD88, NF-kB, IL-6 e TNF- $\alpha$ , aumento da resposta inflamatória e perda óssea, o que levou a inflamação do fígado e a esteatose, através da via de sinalização TLR4/MyD88/NF-kB. Em termos da doença hepática e a sua relação com a periodontite, estudos em humanos demonstram que pacientes com DHGNA revelaram maior profundidade de bolsas periodontais (82,7%) com PS acima de 4mm, comparativamente com pacientes sem patologia hepática (72,9%). Verificou-se também que pacientes com cirrose hepática têm 2 a 3 vezes maior probabilidade de desenvolver doença periodontal, 62,2% destes pacientes apresentaram periodontite, além de que estes pacientes tinham parâmetros clínicos periodontais bastante piores quando comparados com pacientes sem doença. Em relação á periodontite como fator de risco para desenvolver DHGNA estudos verificaram que pacientes com história de periodontite têm maior taxa de incidência de DHGNA, havendo uma influência da *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* na

DHGNA, pois pode afetar o metabolismo da glicose e o micorbioma intestinal comensal (Nunes *et al.*, 2021).

## 2.10. COVID-19

O Coronavírus SARS-CoV2 é um vírus da família Coronaviridae, sendo uma estirpe do Coronavírus (SARr-CoV) que está relacionado com a síndrome respiratória aguda severa e que tem vindo a ser responsável pela doença do COVID-2019 que surgiu no ano de 2019. Até dezembro de 2020 este vírus vitimou cerca de 1.6 milhões de pessoas e infetou (casos confirmados) mais de 75 milhões de pessoas em todo o mundo (Marouf *et al.*, 2021).

Pacientes que contraíram esta patologia a maioria apresentou sintomas leves, perto de 14% dos casos desenvolveram sintomatologia severa que necessitou de internamento e suporte de oxigénio, 5% necessitou de ser admitido nos cuidados intensivos e 2% acabaram por falecer (Marouf *et al.*, 2021).

Os casos mais graves com esta patologia, desenvolveram complicações respiratórias como a síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS), sépsis e choque séptico o que pode levar a falha multi-orgânica. Pacientes com ARDS e COVID-19 severa usualmente apresentam síndrome de tempestade de citocinas (*cytokine storm syndrome*), que é uma resposta imunológica exacerbada, caracterizada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e danos generalizados dos tecidos. As mortes devido a esta patologia, estão relacionadas com níveis exagerados na corrente sanguínea de interleucina 6 (IL-6), ferritina, dímero – D e proteína C reativa (PCR), o que sugere uma relação entre a inflamação exacerbada não resolvida provocada pelo vírus e a severidade da doença. Para além disto, a severidade da COVID-19 está também relacionada com a idade, ou seja quanto mais velhos os pacientes maior é a severidade da doença, e a existência de comorbilidades dos pacientes, como a hipertensão, obesidade, doenças cardiovasculares e a diabetes (Marouf *et al.*, 2021).

Em 2020 foi realizado um estudo onde se pretendeu relacionar a severidade da COVID-19 e a periodontite. Neste estudo verificou-se que o risco de complicações pela COVID-19 era significativamente mais elevado em pacientes com periodontite moderada a severa em comparação com pacientes com periodontite leve ou sem periodontite. Estes resultados podem ser explicados porque existem fatores de risco comuns entre a COVID-19 e a periodontite, como a doença inflamatória crónica, que está relacionada com a

severidade da COVID-19. Existem diferentes mecanismos hipotéticos que podem explicar relação entre a periodontite e a severidade da COVID-19, como a aspiração de bactérias patogénicas da periodontite, pela indução da expressão da enzima da conversão de angiotensina 2 (que é um recetor para o vírus da SARS-CoV2), a presença de citocinas inflamatórias presentes no trato respiratório inferior, estudos relacionam também as bactérias patogénicas da periodontite com a virulência da SARS-CoV-2, pelo facto destas bactérias fazerem a clivagem das glicoproteínas S, a presença de bolsas na cavidade oral, que podem servir como reservatórias do vírus e Sahni *et al.*, relaciona reposta dos linfócitos Th17, presentes na periodontite severa, com exacerbação da síndrome da tempestade de citocinas na COVID-19. Além disto, estes mecanismos hipotéticos podem ser responsáveis pelo agravamento da incidência de lesões periodontais, em especial na periodontite necrosante ,durante a época pandémica (Marouf *et al.*, 2021; Sahni & Gupta, 2020; Takahashi, 2020).

O tratamento da periodontite revelou uma diminuição eficaz dos marcadores da inflamação sistémica (IL-6 e PCR) na corrente sanguínea, assim como um controlo do metabolismo sistémico, o que se revela importante na prevenção de complicações, no controlo e tratamento de doentes com COVID-19 (Marouf *et al.*, 2021).

### **3. TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS**

Terapêuticas farmacológicas ou fármacos são substâncias químicas que ao contactar com o organismo provocam alterações das funções biológicas dos seres (Rang *et al.*, 2012).

Existem substâncias químicas que são produzidas pelos seres vivos, como é o caso da insulina, que não são consideradas fármacos, pois não são administradas de forma intencional. Fármacos que não são sintetizados no organismo humano de forma natural, têm o nome de xenobióticos e para que possam produzir algum efeito têm de ser reconhecidos pelos recetores das membranas celulares ou no interior da célula (Katzung, 2007; Rang *et al.*, 2012).

Com a evolução da ciência e maior/melhor desenvolvimento das terapêuticas farmacológicas, tem-se notado uma melhoria na qualidade de vida e no prognóstico das patologias, apesar dos possíveis efeitos secundários que possam ocorrer. Esses efeitos secundários não têm necessariamente de ser prejudiciais ao paciente, alguns deles são posteriormente usados como forma de tratamento de outras patologias, para as quais o medicamento não tinha essa indicação (Garrett, 1997; Katzung, 2007).

Dependendo do tipo de efeito terapêutico que determinado fármaco exerça no organismo pode ser classificado como etiotrópico (têm a sua ação sobre bactérias, vírus ou fungos, prevenindo ou tratando infeções do organismo) ou organotrópicos (exercem ação direta no organismo) (Garrett, 1997).

O fármaco no organismo sofre três fases:

- A fase biofarmacêutica que envolve todos os processos desde a administração do fármaco, a sua biodisponibilidade (quantidade de fármaco que chega á corrente sanguínea e que está disponível para exercer efeito no organismo), a absorção, a libertação e a dissolução (Moura & Reyes, 2002; Pereira, 2007).
- A fase farmacodinâmica refere-se á ação dos fármacos no organismo, ou seja, a interação com o alvo (p ex. recetor) que permite originar um efeito terapêutico (Moura & Reyes, 2002; Pereira, 2007).
- A fase farmacocinética é definida como a ação do fármaco no organismo, onde se pode dividir em 4 fases a absorção (A), a distribuição (D), a metabolização (M) e a Eliminação (E), ou chamada simplesmente de ADME (Garrett, 1997; Moura & Reyes, 2002; Pereira, 2007).

Falando um pouco da ADME, a absorção consiste na passagem do fármaco da via de administração para a corrente sanguínea, a distribuição consiste na distribuição do fármaco através da corrente sanguínea ou linfática até ao local de ação, a metabolização consiste na degradação enzimática do fármaco levando à sua inativação e a eliminação consiste na excreção do fármaco do organismo (Garrett, 1997; Pereira, 2007).

O método de administração e de aplicação de determinado fármaco irá determinar a velocidade de absorção do mesmo. De acordo com a aplicação dos fármacos podemos dividir em administração sistémica e administração tópica (Garrett, 1997; Pereira, 2007).

### 3.1. Terapêuticas Sistémicas

Neste tipo de terapêutica o fármaco após a sua administração irá entrar, de forma direta ou não, na corrente sanguínea.

Neste tipo de terapêuticas a via de absorção do fármaco pode ser entérica, ou seja a absorção é realizada ao longo de todo o tubo digestivo, onde temos as vias mais importantes a retal, sublingual e oral, ou pode ser parentérica, quando a absorção do fármaco se efetua fora do trato digestivo, sendo as vias mais importantes a intravenosa, inalatória, transdérmica e subcutânea que irei abordar com mais algum pormenor em seguida (Garrett, 1997; Simões, 2013).

#### 3.1.1. Vias de administração entérica

As vias entéricas apresentam como vantagens serem mais confortáveis para administração de fármacos nos pacientes, existe menor risco de infeções ou complicações sistémicas, são mais económicas e permitem fácil autoadministração que as vias parentéricas, no entanto têm como desvantagem a exposição a pH extremamente ácidos e rigorosos ao nível do estômago e duodeno (Rang *et al.*, 2012). Na via sublingual o fármaco apresenta uma absorção muito rápida, uma vez que é colocado por debaixo da língua (local muito irrigado), chegando à corrente sanguínea em 1 minuto após a administração. A via oral é uma das vias entéricas mais usadas pelo seu baixo custo, maior segurança na administração, maior comodidade, maior adesão à terapêutica, grande maioria dos fármacos pode ser administrado por esta via, permite autoadministração, a absorção é satisfatória e as são concentrações estáveis. A via retal pode ser tanto usada para administração sistémica como local de

fármacos. A absorção dos fármacos é errática e incompleta sendo por isso uma via de administração não muito confiável (Rang *et al.*, 2012).

### 3.1.2. Vias de administração parentérica

Estas vias de administração permitem contornar barreiras do organismo que impeçam a eficácia de um fármaco. Desta forma o fármaco pode ser introduzido diretamente no organismo pela corrente sanguínea, pelos tecidos altamente vascularizados ou através de fluídos do organismo, como é o caso do líquido cefalorraquidiano. A administração por esta via tem vantagem na administração de fármacos em paciente não colaborantes, com incapacidade de retenção de fármacos administrados por via oral ou inconscientes. Apresentam como desvantagem o maior risco de desenvolverem infeções, de choques anafiláticos, provocam mais dor na administração e têm maior risco de toxicidade (Simões, 2013).

A via intravenosa é a via de administração mais segura por ser a mais previsível em termos de dose-efeito e também é a mais rápida em termo de velocidade de efeito do fármaco.

A via subcutânea é normalmente de absorção rápida, usada em fármacos de natureza aquosa, oleosos e suspensões, usada normalmente na administração de insulina por diabéticos tipo I.

A via intramuscular é aplicada em fármacos que não provoquem irritação cutânea e que tenham a capacidade de atravessar a barreira cutânea. Apresentam como desvantagem dor e irritação no local de administração, apenas se podem administrar pequenos volumes, risco de infeções e não permitem autoadministração (Garrett, 1997; Simões, 2013).

A via inalatória representa a absorção de fármacos através das mucosas do aparelho respiratórias e epitélio pulmonar, tendo inúmeras vantagens como rápida absorção, evita o efeito de primeira passagem, baixo risco de infeções e evita o trato gastrointestinal (Simões, 2013).

### 3.2. Terapêuticas Tópicas (locais)

Neste tipo de terapêuticas o fármaco é colocado em contacto direto com o local onde se pretende a sua ação, podendo ter um efeito mais ou menos localizado. Pode ser administrado na pele, mucosa ocular, vaginal, nasal, oral, entre outras (Rang et al., 2012). Apresentam como desvantagem a possibilidade de ocorrência de irritações locais, efeitos sistémicos e alergias que podem ser gerais ou locais (Simões, 2013). Quando a administração é cutânea a absorção pode ser influenciada por inúmeros fatores como a idade, fluxo sanguíneo, raça, variações e integridade locais da pele, tamanho das partículas dos fármacos, concentração do fármaco, superfície e área onde é aplicada, dose, frequência de administração e o veículo usado (Simões, 2013).

### 3.3. Principais terapêuticas com influência positiva ou negativa na periodontite / periodonto

#### 3.3.1. Principais terapêuticas com influência positiva na Periodontite/periodonto

- AINES

Foram efetuados diversos estudos onde se conclui existir uma relação entre mediadores pró- inflamatórios e a reabsorção óssea que existe na periodontite crónica. Nestes estudos verificou-se que os AINES são medicamentos que podem ser usados como co-adjuvantes no tratamento da doença periodontal, uma vez que inibem a produção de prostaglandinas (mediadores pró inflamatórios), modulando desta forma a resposta inflamatória e evitando a progressão da doença periodontal. Verificou-se também que administrando os AINES, tanto por via tópica como sistémica, existia uma considerável diminuição da doença periodontal, uma vez que existia diminuição da perda óssea e não havia tanta perda de inserção, no entanto, havia um controlo exigente da placa bacteriana. Estes estudos verificaram que ambos, tanto os inibidores seletivos da COX-2 como os não seletivos, são eficazes como co-adjuvantes no tratamento da doença periodontal, no entanto os inibidores seletivos da COX-2 não são aconselhados para esse fim, por terem efeitos indesejáveis a nível cardiovascular (Fracon *et al.*, 2008; Presham, 2017).

Constatou-se também que comparando os pacientes com periodontite com grupos de controlo os resultados não eram muito claros, havendo necessidade de realizar mais

estudos nessa área (Fracon *et al.*, 2008; Presham, 2017). Contudo importa referir que os AINES têm um papel positivo na periodontite/ periodonto (Verdasca, 2015).

A seguinte tabela enumera os AINES e as classes químicas a que pertence cada um:

Tabela IV– Princípio ativos dos AINES, marcas comerciais principais e as suas Indicações (Fracon *et al.*, 2008; SNS, 2021)

Princípio Ativo	Nome comercial	Indicações
Ácido Acetilsalicílico	Aspirina®; Tromalyt®	Dor ligeira a moderada
Nimesulida	Nimed®; Jabasulide®; Aulin®	Dor pós-operatório Inflamação Dor associada abscessos
Ibuprofeno	Brufen®; Trifene®	Dor pós-operatório Inflamação Odontalgia
Diclofenac	Voltaren®; Cataflan®; Fenil-V®	Dor e edema pós- operatório Inflamação
Naproxeno	Noprosyn®	Controlo de dor pós exodontia
Piroxicam	Feldene®; Reumoxican®	Dor pós-operatória
Cetoprofeno	Profenid®	Dor
Etodolac	Dualgan®	Dor pós-operatória

- Antibióticos

Os antibióticos são substâncias farmacológicas, de origem sintética ou natural, que dependendo da sua concentração têm diferentes efeitos a nível das bactérias, ou seja, consoante a sua concentração estes podem inibir as bactérias (efeito bacteriostático) ou matar as bactérias (efeito bactericida). A maioria destes fármacos usados na prática clínica tem origem sintética ou são substâncias naturais, mas que posteriormente são modificadas, para que desta forma se consiga alcançar a atividade antibacteriana eficaz. Os antibióticos podem ser de baixo ou largo espectro de ação (Guimarães *et al.*, 2006; Katzung, 2007).

Os antibióticos na doença periodontal são positivos para o periodonto, uma vez que eliminam e reduzem a concentração de bactérias prejudiciais ao periodonto em quase 90%, sendo usados no tratamento desta doença em conjunto com os tratamentos mecânicos, como por exemplo o alisamento radicular, e cirúrgicos (Kapoor *et al.*, 2012). No tratamento da periodontite os antibióticos mais usados são as tetraciclina, doxiciclina, metronidazol, clindamicina, espiramicina, amoxicilina e a azitromicina. Usam-se também associações de antibióticos como amoxicilina com ácido clavulânico e metronidazol com amoxicilina (Kapoor *et al.*, 2012).

Em termos de terapêutica simples podemos enunciar os seguintes fármacos com efeitos positivos no periodonto e efetivos no controlo da doença periodontal (Kapoor *et al.*, 2012):

1. Grupo das Tetraciclina

O grupo das tetraciclina são antibióticos de origem natural, produzidos por algumas espécies de *Streptomyces* ou podem ser de origem semi-sintética. Têm uma ação bacteriostática de largo espectro, inibindo a síntese proteica, ligando-se ao ribossoma 30 S, das bactérias *Gram* positivas e *Gram* negativas e bactérias anaeróbias, prevenindo desta forma a sua multiplicação (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007).

Neste grupo para além das tetraciclina, estão inseridas a minociclina e a doxiciclina (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007)

- Tetraciclina

A concentração deste fármaco nos sulcos gengivais é de 2 a 10 vezes maior que no sangue. A tetraciclina diminui a concentração de *A. Actinomycetemcomitans* e a perda óssea em conjunto com tratamentos mecânicos como o alisamento radicular (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007).

Em Portugal não estão comercializados comprimidos de tetraciclina para terapêuticas periodontais (SNS & INFARMED, 2021).

- Minociclina

A minociclina é um antibiótico com largo espectro de ação, com capacidade para suprimir as espiroquetas em conjunto com o alisamento radicular, tendo uma ação de supressão das espiroquetas eficaz durante 3 meses. Este antibiótico tem maior capacidade de ser absorvida e de penetrar nos tecidos que outros antibióticos deste grupo (Kapoor *et al.*, 2012; Leszczyńska *et al.*, 2011).

A sua concentração nos fluidos gengivais é 5 vezes maior que no sangue e é o único antibiótico deste grupo, administrado sistemicamente, com capacidade para inibir significativamente o crescimento de bactérias *Gram* positivas na cavidade oral (Kapoor *et al.*, 2012).

Existe também minociclina para aplicação tópica (Arestin®). Este fármaco é constituído por microesferas de cloridrato de minociclina, usada no tratamento de bolsas periodontais. A sua formulação baseia-se num polímero biológico e reabsorvível, poliácido láctico-co-ácido glicólico (PLGA) que contem no seu interior 1mg de cloridrato de minociclina (Kapoor *et al.*, 2012).

Este fármaco vem em forma de pó e é aplicado na bolsa com a ajuda de um mecanismo que usa uma mola carregada, permitindo assim uma fácil e eficaz aplicação do produto, no entanto não é comercializado em Portugal (Jain *et al.*, 2015).

- Doxiciclina

O espectro de ação da doxiciclina é igual ao antibiótico anteriormente falado, sendo que a sua absorção é pouco afetada, apenas os antiácidos, cálcio e íons metálicos podem influenciar a sua absorção (Kapoor *et al.*, 2012).

Este fármaco tem elevada capacidade de ligação às proteínas, o que permite que o tempo de semi-vida seja maior que a minociclina (Leszczyńska *et al.*, 2011).

Assim como no fármaco anteriormente falado, também existe doxiciclina em gel de aplicação tópica, com o nome de Atridox®, usado também no tratamento da periodontite. O seu mecanismo de ação passa por libertação controlada do antibiótico a nível infra-gengival, com uma duração de 21 dias. Esta fórmula tem baixa toxicidade sistémica, boa capacidade para manter uma concentração efetiva no local de aplicação e tem eficácia comprovada. É composta por duas seringas em que numa delas contém 42,5 mg hclato de doxiciclina e outra seringa com 450mg do sistema de libertação prolongada do fármaco (Atrigel®)(Javali & Vandana, 2012). Este fármaco não é comercializado em Portugal.

- Metronidazol

É um composto antiprotozoário nitronidazol sintético, que contém atividade robusta contra bactérias anaeróbias *Gram* positivas e *Gram* negativas, inibindo a síntese de DNA. Em baixas concentrações atua sobre uma bactéria anaeróbia facultativa denominada de *Campylibacterrectus*. Tem um espectro de ação excelente contra infeções de *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* e *Selenomonas*. Tem uma ação mediana em infeções provocadas por *Pintermedia* e *C. rectus*. No entanto tem fraca ação em infeções provocadas por *A. actinomycetemcomitans* e *E. corrodens*, uma vez que não consegue suprimir o crescimento destas espécies bacterianas (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007). É bem absorvido após a sua administração por via oral e é grandemente distribuído nos tecidos. A sua concentração no fluido gengival é menor que a do sangue (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007).

Normalmente tem pouca eficácia quando usado em monoterapia, sendo por isso usado em combinação com outros antibióticos, como a amoxicilina, obtendo assim maior eficácia (Kapoor *et al.*, 2012).

## 2. Amoxicilina

A amoxicilina tem a sua origem natural ou semi-sintética. Fazem parte do grupo das penicilinas e contêm elevado espectro de ação, atuando tanto em bactérias *Gram* positivas como em *Gram* negativas, no entanto são sensíveis às betalactamases. Estes fármacos impedem o crescimento bacteriano, por interferirem na transpeptidação essencial para a formação da parede celular da bactéria (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007).

No fluido gengival exibem elevado efeito antimicrobiano para todos os agentes patogénicos causadores da periodontite, inibindo assim o crescimento de bactérias *Gram* positivas anaeróbias facultativas, exceto para os *Peptostreptococcus*, *E. corrodens* e *S. sputigena* (Kapoor *et al.*, 2012).

Devido á presença de betalactamases no biofilme dentário, a administração de amoxicilina não demonstra ter grande eficácia, sendo por isso aconselhado o uso de amoxicilina com ácido clavulânico (inibidor das betalactamases). Esta combinação permite o controlo da periodontite assim como ganho de inserção periodontal (Kapoor *et al.*, 2012).

## 3. Cefalosporina

As cefalosporinas são idênticas ás penicilinas, no entanto têm um espetro de ação mais amplo e são mais estáveis na presença de muitas betalactamases (Katzung, 2007). O seu mecanismo de ação, como mencionado anteriormente, é semelhante ás penicilinas, ou seja, inibem a síntese das paredes celulares das bactérias, mas ligam-se a locais diferentes das penicilinas (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007).

Segundo Kapoor (2012), a cefalexina, uma cefalosporina não comercializada em Portugal, atua eficazmente contra as bactérias patogénicas da periodontite, uma vez que atingem concentrações elevadas no fluido gengival para além de serem eficazes na inibição de bactérias *Gram* negativas anaeróbias estritas, no entanto deixam de ser muito eficazes na presença de bactérias *Gram* negativas anaeróbias facultativas.

#### 4. Ciprofloxacina

A ciprofloxacina faz parte das fluoroquinolonas que têm elevada ação sobre bactérias *Gram* negativas (anaeróbias facultativas ou estritas) e têm atividade moderada contra as bactérias *Gram* positivas. Atua no DNA das bactérias, inibindo a topoisomerase II ou DNA girase e a topoisomerase IV, impedindo que a espiral do DNA desenrole e desta forma impossibilita a transcrição e replicação do DNA (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007).

Este fármaco ajuda a estabelecer uma flora bacteriana na cavidade oral, com baixa prevalência de *Streptococcus*, sendo este ambiente compatível com a saúde oral. É também o único fármaco, usado na terapêutica da doença periodontal, a que as *A. actinomycetemcomitans* são sensíveis (Kapoor *et al.*, 2012).

Estes fármacos são usados muitas vezes associados com metronidazol (terapêutica combinada), na doença periodontal (Kapoor *et al.*, 2012).

#### 5. Grupo dos macrólidos

Os macrólidos são um grupo de fármacos constituídos por um anel lactona macrocíclico ligado a açúcares desoxi. Consoante a concentração administrada e/ ou do tipo de microrganismo presentes, podem ser bacteriostáticos ou bactericidas. (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007).

Estes fármacos têm a capacidade de inibir a síntese de proteínas bacterianas por se ligarem ao ribossoma 50S do RNA ribossômico e assim bloqueia a translocação da aminoacil. Dentro deste grupo, os fármacos usados no tratamento da doença periodontal são a eritromicina, a espiramicina e a azitromicina (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007).

- Eritromicina

É um fármaco bastante seguro, onde pequenas concentrações permitem alcançar concentração suficiente nos sulcos para que tenha ação sobre as bactérias. É usada como alternativa em pacientes que têm alergias às penicilinas. No entanto têm como problema a fraca absorção nos tecidos e por isso devem ser administrados sistemicamente (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007).

- Espiramicina

Vários estudos demonstram que este fármaco é bastante eficaz no tratamento da doença periodontal, atingindo elevadas concentrações na saliva, diminuindo a quantidade de espiroquetas nos sulcos, fluído crevicular e infragengivalmente (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007).

- Azitromicina

A Azitromicina é um fármaco eficaz contra bacilos *Gram* negativos e bactérias anaeróbias. Este fármaco é transportado por fagócitos para os locais de infeção/inflamação (Kapoor *et al.*, 2012; Katzung, 2007).

## 6. Terapêuticas combinadas

- Amoxicilina com metronidazol

A administração da combinação de metronidazol com amoxicilina demonstrou ter elevada eficácia e impacto no combate das infeções periodontais provocadas pelas *A. actinomycetemcomitans* e *Porfiriomonas*. A terapêutica pode ser feita de 7 a 14 dias, dependendo do tipo de bactérias patogénicas presentes e do tipo de doença periodontal que o paciente apresente. No entanto a maior eficácia é atingida quanto a terapêutica é realizada por 14 dias, sugerindo assim que o intervalo de tempo de administração dos fármacos tem maior relevância para o sucesso do tratamento, que propriamente a dose dos fármacos, uma vez que a exposição prolongada aos fármacos é essencial para eliminar por completo as bactérias (Borges *et al.*, 2017; Kapoor *et al.*, 2012).

- Ciprofloxacina com metronidazol

A combinação destes dois fármacos é eficaz uma vez que se combina a eficácia do metronidazol contra bactérias anaeróbias estritas e a ciprofloxacina atua em bactérias anaeróbias facultativas, sendo por exemplo bastante eficaz contra a *A. actinomycetemcomitans*. É também por isso uma boa opção no combate de infecções mistas (Kapoor *et al.*, 2012).

Tabela V– Antibióticos, posologia e efeito antimicrobiano. (adaptado de Leszczyńska *et al.*, 2011)

Antibiótico	Dose usual	Efeito antimicrobiano
<b>Amoxicilina</b>	500 mg 2x/dia ou 3x/dia durante 8 dias	Bactericina (Gram+ e Gram-)
<b>Amoxicilina + Ác. Clavulânico</b>	500 mg 2x/dia ou 3x/dia durante 8 dias	Bactericida (maior espectro de ação que a amoxicilina)
<b>Tetraciclina</b>	500 mg 4 x/dia durante 21 dias	Bacteriostático (Gram+ superior às Gram -)
<b>Minociclina</b>	100-200 mg, 1x/dia durante 21 dias	Bacteriostático (Gram+ superior às Gram -)
<b>Doxiciclina</b>	100-200 mg, 1x/dia durante 21 dias	Bacteriostático (Gram+ superior às Gram -)
<b>Azitromicina</b>	500 mg 1x/dia durante 4-7 dias	Bacteriostático Bactericida (dose-dependente)
<b>Ciprofloxacina</b>	500 mg 2x/dia durante 8 dias	Bactericida para Gram-
<b>Metronidazol</b>	500 mg 2x/dia durante 8 dias	Bactericida para Gram-

### 3.3.2. Principais terapêuticas com influência negativa na Periodontite/periodonto

- Anticonvulsivantes

Anticonvulsivantes, como a fenitoina, a carbamazepina, entre outros, são fármacos usados para o controlo de crises epiléticas e de outras doenças que provoquem convulsões. São fármacos com efeitos negativos ao nível do periodonto, uma vez que podem provocar hiperplasia gengival, xerostomia, ulcerações, entre outras lesões na cavidade oral (Baumgarten & Cancino, 2016; Wolff *et al.*, 2017).

A hiperplasia gengival não ocorre em todos os pacientes medicados com a fenitoina ou a carbamazepina. É normal observar-se este efeito dois a três meses após o início da terapêutica e o seu agravamento pode ocorrer devido á acumulação de placa bacteriana (Baumgarten & Cancino, 2016; Lauritano *et al.*, 2020). A hiperplasia gengival associada a medicamentos consiste num aumento de volume gengival que pode ser localizado ou envolver diferentes regiões da cavidade oral, sendo mais visível nas zonas vestibular e interdentária dos dentes, podendo originar mobilidade dentária. A gengiva apresenta uma cor muito avermelhada, friável, com fácil sangramento, podendo mesmo ulcerar (Baumgarten & Cancino, 2016; Lauritano *et al.*, 2020; Paraguassú *et al.*, 2012).

No caso de pacientes que usam a fenitoina, quando maior for a dose, maior a severidade da hiperplasia gengival (Lauritano *et al.*, 2020; Paraguassú *et al.*, 2012).

A seguinte tabela demonstra alguns fármacos anticonvulsivantes que têm aspetos negativos no periodonto:

Tabela VI – Fármacos anticonvulsivantes, indicações terapêuticas, efeitos a nível da cavidade oral e marca comercial (Baumgarten & Cancino, 2016; Cockburn *et al.*, 2017; SNS & INFARMED, 2021)

<b>Princípio Ativo</b>	<b>Indicações terapêuticas</b>	<b>Efeitos diretos ou indiretos na cavidade oral</b>	<b>Marca comercial</b>
<b>Fenitoína</b>	Crises epiléticas acompanhadas de convulsões; Convulsões provocadas por traumatismos crâniocefálico, secundárias ou devido a neurocirurgia	Hiperplasia gengival, hemorragia gengival.	Fenitoína®
<b>Carbamazepina</b>	Crises convulsivas parciais simples ou complexas.	Hiperplasia gengival, hemorragia gengival, xerostomia, ulceração, glossite, estomatite, candidíase, trombocitopenia, leucopénia	Tegretol® Tegretol Cr®
<b>Ácido Valproico</b>	Monoterapia e adjuvante no tratamento de crises convulsivas parciais complexas que ocorrem isoladamente ou convulsões múltiplas	Trombocitopénia, aumento do tempo de coagulação, leucopénia	Depakine® Depakine Chrono® Depakine Chronosphere® Diplexil®
<b>Lamotrigina</b>	Crises convulsivas parciais ou generalizadas	Xerostomia, úlceras, candidíase, leucopénia	Lamictal®

- Antipsicóticos

Antipsicóticos ou neurolépticos são uma classe de fármacos capazes de alterar a atividade da psique, o comportamento ou a ação psicotrópica. São geralmente usados no tratamento de doenças como a esquizofrenia e de outras psicoses e estados de agitação, como doença bipolar, delírios, autismo, entre outras patologias. Existem dois grupos de antipsicóticos, atípicos e típicos. (Fratto & Manzon, 2014; Guimarães *et al.*, 2006; Katzung, 2007).

1. Antipsicóticos típicos ou de primeira geração

Estão divididos em quatro classes, as fenotizinas (levomepromazina, clorpromazina), os análogos estruturais das fenotiazinas (haloperidol), as benzamidas (amissulpirida, sulpirida, tiaprida) e os tioxantenos (flupentixol) (Fratto & Manzon, 2014; Guimarães *et al.*, 2006; Katzung, 2007). Estes fármacos atuam nos recetores dos neurotransmissores, antagonistas dos recetores dopaminérgicos, alterando a transmissão nervosa e consequentemente a comunicação inter neuronal, desta forma reduzem a quantidade de dopamina que se liga aos recetores, diminuindo a intensidade das emoções, sintomas psicóticos e a confusão de pensamentos (Vogel *et al.*, 2017).

2. Antipsicóticos atípicos ou de segunda geração

São fármacos que em doses baixas são capazes de promover ação antipsicótica, mas que não causam efeitos extrapiramidais significativos. Ao contrário dos anteriores, este grupo de fármacos além de atuar nos recetores dopaminérgicos, atua também nos serotoninérgicos, atuando em diferentes níveis, sendo mais fácil de controlar os seus efeitos (Vogel *et al.*, 2017).

Tanto os antipsicóticos de primeira geração como os de segunda geração têm influência negativa na periodontite, uma vez que vão provocar xerostomia, (sensação de boca seca), e hipossalialia (baixo fluxo salivar) (Saavedra, 2018; Wolff *et al.*, 2017). Devido á baixa produção de saliva, existe menor fluxo da mesma na boca e também menor ação dos componente antimicrobianos e menor quantidade de fluoreto existente na superfície do esmalte, o que leva a que as bactérias consigam formar biofilme na superfície dentária, levando a que se libertem mediadores inflamatórios, que por sua vez irão induzir inflamação gengival (gengivite) e desta forma, se não houver tratamento atempadamente,

poderá originar periodontite ou agravar a mesma (Cockburn *et al.*, 2017; Santiago *et al.*, 2008).

- Antidepressivos

Os antidepressivos são fármacos que são usados tanto para tratamento de formas moderadas a graves de depressão. Existem diferentes classes de antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISNR) Antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), novos antidepressivos ou se segunda geração. Destas classes os mais prescritos são os ISRS, como a paroxetina ou a fluoxetina, entre outros, uma vez que se revelam mais eficazes em patologias como demência complicada, psicose e depressão. Os antidepressivos tricíclicos, como por exemplo a amitriptilina ou a clomipramina, apesar de serem bastante eficazes, não são usados como primeira linha em algumas patologias, como a DA, devido aos seus inúmeros efeitos adversos. Os antidepressivos de segunda geração, como a trazadona, têm a sua ação ao nível dos receptores seratominérgicos Os IMAO apenas são usados quando os outros antidepressivos disponíveis não têm eficácia (Cockburn *et al.*, 2017; Forlenza, 2000; Guimarães *et al.*, 2006; Katzung, 2007).

Segundo um estudo de Cockburn (2017), os efeitos adversos mais importantes dos antidepressivos são a xerostomia (96% dos fármacos estudados) e digeusia (65% dos fármacos estudados). Outros efeitos adversos encontrados foram o aumento de salivção, estomatite, disfagia, bruxismo, glossite, língua pilosa, tumefação das glândulas salivares, doença periodontal, candidíase e síndrome de Steve- Johnson.

Os princípios ativos de antidepressivos com influência negativa ao nível do periodonto são Citalopram (ISRS), Fluoxetina (ISRS), Fluvoxamina (ISRS), Paroxetina (ISRS), Sertralina (ISRS), Duloxetina (ISNR), Amitriptilina (tricíclico), Clomipramina (tricíclico), Imipramina (tricíclico) e nortriptilina (tricíclico), Venlafaxina (2ª geração), Mirtazapina (2ª geração) (Cockburn *et al.*, 2017; Forlenza, 2000; Santiago *et al.*, 2008).

- Sedativos e hipnóticos

Sedativos (ou ansiolíticos) são fármacos que reduzem o estado de agitação ou ansiedade, por depressão do sistema nervoso central, tendo um efeito calmante, como por exemplo o diazepam. Hipnóticos são fármacos que induzem sonolência e manutenção do estado de sono, tendo uma depressão do sistema nervoso mais pronunciada e os efeitos são dose-dependente, como por exemplo o zolpidem. (Katzung, 2007).

Segundo um estudo de Cockburn (2017), os efeitos adversos mais importantes dos sedativos e hipnóticos são xerostomia (75% dos fármacos estudados) e aumento da salivacção (56% dos fármacos estudados). Menos comum são efeitos como a síndrome de Stevens- Johnson, halitose, língua pilosa, disfagia e cáries dentárias. Neste estudo apenas o Bromazepam e o Diazepam (sedativos) revelaram provocar efeitos negativos ao nível do periodonto.

Tanto os antidepressivos como os sedativos e hipnóticos acima descritos têm como efeitos secundários e negativos ao nível do periodonto, a xerose e a hipossalialia que tal como os antipsicóticos vão permitir o aparecimento de cáries dentárias e libertação de mediadores inflamatórios, que por sua vez irão induzir inflamação gengival podendo originar periodontite ou agravar a mesma.

- Esteroides tópicos

São fármacos que foram identificados como prejudiciais para o periodonto, uma vez que provocam alterações sistémicas e locais. Promovem alterações na imunorregulação das células T, tornando deficiente a defesa do periodonto, uma vez que provocam alterações na atividade fagocitária e nas repostas quimiotáticas (Corrêa *et al.*, 2016).

- Corticosteroides inalatórios e agonistas  $\beta_2$

Corticosteroides inalatórios, agonistas  $\beta_2$  e broncodilatadores anticolinérgicos são fármacos usados no controlo e prevenção de crises de asma.

Corticosteroides são esteroides do córtex supra renal e seu análogos, onde também estão inseridos os glicocorticoides (ação anti-inflamatória) e o minerocorticoides (ações reguladoras do equilíbrio eletrolítico) (Corrêa *et al.*, 2016).

Corticosteroides inalatórios são usualmente usados em diferentes tipos de asma, sendo os anti-inflamatórios mais potentes e eficazes na redução de sintomas de asma e desta forma melhoram a qualidade de vida do paciente, uma vez que fazem o controle da inflamação ao nível das vias aéreas, diminuem a hiper-reatividade brônquica, as crises e gravidade da asma e melhorando a função pulmonar. No entanto têm efeitos secundários locais, alguns deles na cavidade oral, e sistêmicos, que variam consoante a dose, metabolização e a sua potência e por isso só devem ser utilizados em último recurso ou em caso de urgência (Cerqueira, 2015).

Os agonistas  $\beta_2$  são fármacos de eleição usados no tratamento de asma, mas como não possuem efeitos anti-inflamatórios não devem ser usados em monoterapia, por isso são normalmente associados aos corticosteroides inalatórios. Existem dois tipos de agonistas  $\beta_2$ , os de longa duração, como o salmeterol, que são usados na profilaxia da asma e os de curta duração, como o formoterol, terbutalina ou albuterol, que são usados no alívio dos sintomas da asma (Cerqueira, 2015).

Ao nível da cavidade oral, tanto os corticosteroides inalatórios como os Agonistas  $\beta_2$  vão ser prejudiciais, uma vez que podem provocar hipertrofia lingual, candidíase oral, dermatite perioral, inflamações, xerostomia e alterações na faringe (Corrêa et al., 2016). Além disso, um dos efeitos adversos destes fármacos é a redução do fluxo salivar, o que leva a que se forme mais placa bacteriana, sendo prejudicial para o periodonto. A destruição tecidual verificada na periodontite, com origem nestes fármacos, ocorre devido às suas ações sistêmicas (Cerqueira, 2015; Corrêa *et al.*, 2016).

Os corticosteroides inalatórios podem também promover o início / agravamento da periodontite devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores (Cerqueira, 2015; Corrêa *et al.*, 2016).

- Ciclosporina -A

A ciclosporina -A é um antibiótico peptídico, usado agente imunossupressor, que atua nas células T, inibindo a transcrição dos genes IFN- $\delta$ , IL-2, IL-3, entre outros fatores por elas produzidos. É usada em doenças auto-imunes, pacientes transplantados (com o objetivo de redução da taxa de rejeição aguda ou crónica) e usada no tratamento de doença do enxerto (Katzung, 2007; Lauritano *et al.*, 2020). Ao nível da cavidade oral, a ciclosporina pode ter efeitos secundário, sendo constatado que em 70% dos pacientes que tomaram

este fármaco desenvolveram hiperplasia gengival, o que pode levar ao desenvolvimento ou agravamento de periodontite (Lauritano *et al.*, 2020).

A hiperplasia gengival ocorre por ativação do fator de crescimento CCN2 no tecido conjuntivo, onde existe uma acumulação excessiva de proteínas extracelular da matriz ou da substância amorfa e, no caso destes fármacos em específico, existe uma inflamação excessiva dos tecidos que leva á perda de fibras e alterações de vascularização, sendo a severidade variável, ou seja, dose-dependente (Lauritano *et al.*, 2020; Nakayama *et al.*, 2020). Tem o seu início, normalmente 1 a 3 meses após iniciar a toma de terapêutica imunossupressora, atingindo o seu plateau aos 12 meses. Os primeiros sintomas visíveis são o aumento inicial, nodular da papila interdentária que ao longo do tempo dá lugar a um crescimento vertical da gengiva, atingindo as coroas clínicas dos dentes (Lauritano *et al.*, 2020).

- Nifedipina

A nifedipina é um fármaco da classe dos bloqueadores da entrada do cálcio, usado no controlo da hipertensão, uma vez que promove vasodilatação e assim permite que o sangue circule com menor resistência nas artérias, pré-capilares e no coração, reduzindo desta forma a pressão arterial (Guimarães *et al.*, 2006).

À semelhança da fenitoina e da ciclosporina, anteriormente descritos, este fármaco também promove a hiperplasia gengival, tendo uma incidência de hiperplasia em 6-15% dos pacientes que tomaram a nifedipina (Lauritano *et al.*, 2020; Nakayama *et al.*, 2020). O mecanismo pelo qual a nifedipina provoca a hiperplasia gengival é igual á ciclosporina, ou seja, ocorre por ativação do fator de crescimento CCN2 no tecido conjuntivo, onde existe uma acumulação excessiva de proteínas extracelular da matriz ou da substância amorfa, sendo desta forma um fármaco negativo para o periodonto (Lauritano *et al.*, 2020; Nakayama *et al.*, 2020)

### III. Conclusão

A doença periodontal é a doença crónica inflamatória mais prevalente em todo o mundo, de origem multifatorial, caracterizada por uma destruição progressiva e irreversível do periodonto, cujo principal fator etiológico é a acumulação de biofilme bacteriano.

Estão identificadas 10 a 15 espécies de bactérias (supra e infra-gengivais), dentro da população total da cavidade oral, relacionadas com a etiologia e progressão da periodontite, sendo por isso considerada uma infeção mista. Essas bactérias são responsáveis pela secreção de endotoxinas e outros produtos citotóxicos que promovem a destruição ou alterações ao nível do periodonto.

Em 2017, em Chicago, foi criada a nova classificação da periodontite pela AAP e pela EFP, que veio a corrigir as lacunas da classificação de 1999, introduzindo pela primeira vez o conceito de saúde periodontal e doenças peri-implantares. Classificou desta forma a doença periodontal em estádios (I, II, III e IV), em graus (A, B e C) e em extensão e distribuição (local ou generalizada).

O tratamento da doença periodontal passa pela realização de um bom diagnóstico, motivação para a correta higiene oral, tratamentos não cirúrgicos (mecânicos) onde se realizam a destartarização e o DAR e por fim, quando os tratamentos mecânicos por si só não são suficientes, realizam-se os tratamentos cirúrgicos, onde temos as cirurgias regenerativas, ressetivas e de acesso. Podemos também administrar terapêutica antibiótica em simultâneo com outros tratamentos da periodontite, a fim de se obter resultados mais satisfatórios.

A periodontite tem associada fatores de risco que podem ser locais ou sistémicas, havendo por isso relação entre algumas patologias sistémicas e a periodontite, como as patologias cardiovasculares, onde se inclui a hipertensão, patologias respiratórias, diabetes *mellitus* tipo 2, lúpus, cancro, patologias renais crónicas, patologias imunossupressoras, doenças hepáticas epilepsia, patologias inflamatórias, artrite reumatoide e até mesmo a mais recente patologia provocada pelo Coronavírus SARS-CoV2 ou também chamada de COVID-19.

Após a análise das diferentes patologias mais usuais na população mundial e a sua relação com a periodontite, observou-se a relação das terapêuticas usadas nessas patologias e o efeito positivo e/ou negativo no periodonto. Podemos constatar que os AINES e os

antibióticos têm um efeito positivo no periodonto. Os AINES (COX-2 seletivos e os não seletivos) têm um efeito anti-inflamatório no periodonto, sendo usados como co-adjuvantes no tratamento periodontal. Os antibióticos como os grupos das tetraciclina, o grupo dos macrólidos, o metronidazol, a amoxicilina, a cefalosporina, a ciprofloxacina, bem como terapêuticas combinadas, como a amoxicilina + metronidazol e a ciprofloxacina + metronidazol, são usadas no tratamento da periodontite, uma vez que têm efeitos bactericidas e/ou bacteriostáticos sobre as bactérias responsáveis pela periodontite, sendo por isso positivos para o periodonto. Por outro lado, existem muitos fármacos negativos para o periodonto, ou seja, apesar de serem benéficos e necessários para a cura/ estabilidade da doença sistémica, têm efeitos nefastos ao nível da cavidade oral. Alguns destes fármacos pertencem à classe dos anticonvulsivantes; antipsicóticos, principalmente os antipsicóticos de primeira e segunda geração, antidepressivos, sedativos e hipnóticos, esteroides tópicos, corticosteroides inalatórios e agonistas  $\beta_2$ , em que as reações comuns entre estes fármacos na cavidade oral são na grande maioria xerostomia e hipossalialia, imunossupressores e os bloqueadores da entrada de cálcio que podem provocar hiperplasia gengival.

Em conclusão podemos afirmar que determinados fármacos usados para as patologias sistémicas podem influenciar de forma direta ou de forma indireta o periodonto, sendo esta última forma a que ocorre maioritariamente, podendo assim, a médio ou longo prazo, alterar o estado periodontal dos pacientes.

## V. Referências Bibliográficas

- Almeida, R. F., Pinho, M. M., Lima, C., Faria, I., Santos, P., & Bordalo, C. (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistémicas. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 22, 379–390. <https://doi.org/10.1126/science.275.5307.1713f>
- Ângelo, T. (2013). *Diabetes Mellitus e Doença Periodontal* [Master's thesis, Universidade Católica Portuguesa, Veritaiti -Repositório Institucional da Universidade Católica Portuguesa]. [http://repositorio.ucp.pt/bitstream/10400.14/13566/1/Tese FINAL.pdf](http://repositorio.ucp.pt/bitstream/10400.14/13566/1/Tese%20FINAL.pdf)
- Bartold, P., & Dyke, T. E. (2013). Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontal 2000*, 63(1), 1–20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x>.Periodontitis
- Basak, B., Ricker, A., & Diaz, P. (2013). Strain-Specific Colonization Patterns and Serum Modulation of Multi-Species Oral Biofilm Development. *Anaerobe*, 18(4), 459–470. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>
- Baumgarten, A., & Cancino, C. M. H. (2016). Epilepsia e Odontologia: uma revisão da literatura. *Revista Brasileira de Odontologia*, 73(3), 231–236. <https://doi.org/10.18363/rbo.v73n3.p.231>
- Borges, I., Faveri, M., Figueiredo, L. C., Duarte, P. M., Retamal-Valdes, B., Montenegro, S. C. L., & Feres, M. (2017). Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(8), 822–832. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12721>
- Cardoso, E. M., Reis, C., & Manzanares-Céspedes, M. C. (2018). Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgraduate Medicine*, 130(1), 98–104. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1396876>
- Cerqueira, M. F. M. (2015). *A asma como fator de risco da doença periodontal* [Master's thesis, Faculdade Ciências de Saúde, Repositório Institucional da Faculdade de Ciências e Tecnologias]. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2016.10.139>
- Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., ... Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival

- diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(March), S68–S77. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12940>
- Cockburn, N., Pradhan, A., Taing, M. W., Kisely, S., & Ford, P. J. (2017). Oral health impacts of medications used to treat mental illness. *Journal of Affective Disorders*, 223, 184–193. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.037>
- Cohen, E. S. (2007). *Atlas of cosmetic and reconstructive periodontal surgery* (3ª Edição). BC Decker Inc.
- Colombo, A. P. V., Boches, S. K., Cotton, S. L., Goodson, J. M., Kent, R., Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Hasturk, H., Van Dyke, T. E., Dewhirst, F., & Paster, B. J. (2009). Comparisons of Subgingival Microbial Profiles of Refractory Periodontitis, Severe Periodontitis, and Periodontal Health Using the Human Oral Microbe Identification Microarray. *Journal of Periodontology*, 80(9), 1421–1432. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090185>
- Corrêa, N. de C., Souza, L. C. D., Lopes, F. F., & Pereira, A. de F. V. (2016). Asthma and periodontal disease: A possible association. *Braz J Periodontol*, 26(04), 29–36.
- Costa, R., Resende, M., Pinto, M., & Mendes, L. (2020). Diagnóstico periodontal: um fluxograma de decisão para a nova classificação. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 60(4), 2–9. <https://doi.org/10.24873/j.rpemd.2020.01.690>
- Couto, J. R. S. (2018). *Prevalência dos fatores de risco de periodontite nos utentes da clínica dentária universitária da universidade católica portuguesa* [Master's thesis, Universidade Católica]. Veritati - Repositório Institucional da Universidade Católica Portuguesa.
- Delgado, R. N. R. da C. (2016). *Relação entre Doença Periodontal e Obsidade* [Master's Thesis, Instituto Universitário Egas Moniz]. Repositório Comum EM.
- Dentino, A., Lee, S., Mailhot, J., & Hefti, A. F. (2013). Principles of periodontology. *Periodontology 2000*, 61(1), 16–53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00397.x>
- Forlenza, O. V. (2000). Transtornos depressivos na doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(2), 87–95. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462000000200010>
- Fracon, R. N., Teófilo, J. M., Satin, R. B., & Lamano, T. (2008). Prostaglandins and bone:

- potential risks and benefits related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical dentistry. *Journal of oral science*, 50(3), 247–252. <https://doi.org/10.2334/josnusd.50.247>
- Fratto, G., & Manzon, L. (2014). Use of psychotropic drugs and associated dental diseases. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 48(3), 185–197. <https://doi.org/10.2190/PM.48.3.d>
- Frédéric, L. J., Michel, B., & Selena, T. (2018). Oral Microbes, Biofilms and Their Role in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Materials*, 11(10), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ma11101802>
- G. Caton, J., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., S. Kornman, K., L. Mealey, B., Papapanou, P. N., Sanz, M., & S. Tonetti, M. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(March), S1–S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- Garrett, J. (1997). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (P. Editora (ed.); 3ª Edição).
- Guimarães, S., Moura, D., & Silva, P. S. (2006). *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas* (5ª Edição). Porto Editora.
- Gurav, A. N. (2014). Alzheimer ' s disease and periodontitis – an elusive link. *Rev. Assoc . Med. Bras*, 60(2), 173–180.
- Heitz-Mayfield, L. J. A., & Lang, N. P. (2013). Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000*, 62(1), 218–231. <https://doi.org/10.1111/prd.12008>
- Herrera, D., Matesanz, P., Bascones-Martínez, A., & Sanz, M. (2012). Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 12(3 SUPPL.), 50–60. [https://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70013-1](https://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70013-1)
- Jain, R., Jhinger, N., & Kapoor, D. (2015). Comparison of Periochip (chlorhexidine gluconate 2.5 mg) and Arestin (Minocycline hydrochloride 1 mg) in the management of chronic periodontitis. *Indian Journal of Dentistry*, 6(1), 20. <https://doi.org/10.4103/0975-962x.151697>
- Javali, M. A., & Vandana, K. L. (2012). A comparative evaluation of atrigel delivery system (10% doxycycline hyclate) Atridox with scaling and root planing and combination therapy in treatment of periodontitis: A clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(1), 43–48. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.94603>

- Kapoor, A., Malhotra, R., Grover, V., & Grover, D. (2012). Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Dental Research Journal*, 9(5), 505. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.104866>
- Katzung, B. G. (2007). *Farmacologia Básica e Clínica* (10ª Edição). McGraw-Hill.
- Kocahan, S., & Doğan, Z. (2017). Mechanisms of Alzheimer's disease pathogenesis and prevention: The brain, neural pathology, N-methyl-D-Aspartate receptors, tau protein and other risk factors. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1.1>
- Lauritano, D., Moreo, G., Limongelli, L., Palmieri, A., & Carinci, F. (2020). Drug-induced gingival overgrowth: The effect of cyclosporin a and mycophenolate mophetil on human gingival fibroblasts. *Biomedicines*, 8(7), 1–12. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES8070221>
- Lesclous, P., Duffau, F., Bensahel, J.-J., Blanchard, P., Descroix, V., Dubreuil, L., Duval, X., Dumarcet, N., & Forest, N. (2011). Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 17(4), 334–346. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2011138>
- Leszczyńska, A., Buczko, P., Buczko, W., & Pietruska, M. (2011). Periodontal pharmacotherapy-an updated review. *Advances in Medical Sciences*, 56(2), 123–131. <https://doi.org/10.2478/v10039-011-0044-9>
- Marouf, N., Cai, W., Said, K. N., Daas, H., Diab, H., Chinta, V. R., Hssain, A. A., Nicolau, B., Sanz, M., & Tamimi, F. (2021). Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case–control study. *Journal of Clinical Periodontology*, January, 1–9. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>
- Martinho, V. J.-M. R. (2018). *Análise do Uso de Antimicrobianos Locais no Tratamento Periodontal* [Master's thesis, Universidade Fernando Pessoa]. Repositório Institucional da Faculdade de Ciências e Tecnologias.
- McKhann, G., Knopman, D., Chertkoe, H., Hyman, B., Jack Jr, C., Kawas, C., & Klunk, W. (2012). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.The
- Moura, M. R. L., & Reyes, F. G. R. (2002). Drug-nutrient interaction: A review. *Revista de Nutricao*, 15(2), 223–238. <https://doi.org/10.1590/s1415-52732002000200011>
- Nakayama, Y., Inoue, E., Kato, A., Iwai, Y., Takai-Yamazaki, M., Tsuruya, Y.,

- Yamaguchi, A., Noda, K., Nomoto, T., Ganss, B., & Ogata, Y. (2020). Follicular dendritic cell-secreted protein gene expression is upregulated and spread in nifedipine-induced gingival overgrowth. *Odontology*, *108*(4), 532–544. <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00483-2>
- Natto, Z. S., Aladmawy, M., Alshaeri, H. K., Alasqah, M., & Papas, A. (2016). Is there a relationship between periodontal conditions and number of medications among the elderly? *Ghana medical journal*, *50*(1), 9–15. <https://doi.org/10.4314/gmj.v50i1.2>
- Noble, J. M., Scarmeas, N., & Papapanou, P. N. (2013). Poor oral health as a chronic, potentially modifiable dementia risk factor: review of the literature. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, *13*(10), 384–392. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0384-x>.
- Nunes, F., Cavacas, M. A., & Fonseca, J. (2021). Associação entre a doença hepática e a periodontite. *Portuguese Anatomical Society (SAP / AAP)*, *10*(1), 4–9.
- Paraguassú, G. M., DeCastro, I. C. V., Santos, M. S. Dos, Ferraz, E. G., & Filho, J. M. P. (2012). Aspectos periodontais da hiperplasia gengival modificada por anticonvulsivantes. *ClipeOdonto - Unitau*, *4*(1), 26–30.
- Paster, B. J., Boches, S. K., Galvin, J. L., Ericson, R. E., Lau, C. N., Levanos, V. A., Sahasrabudhe, A., & Dewhirst, F. E. (2001). Bacterial diversity in human subgingival plaque. *Journal of Bacteriology*, *183*(12), 3770–3783. <https://doi.org/10.1128/JB.183.12.3770-3783.2001>
- Pereira, D. G. (2007). Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. *Química Nova*, *30*(1), 171–177. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100029>
- Presham, P. M. (2017). Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontology 2000*, *0*(88), 1–19. <https://doi.org/10.1111/prd.12148>
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2012). *Farmacologia* (Elsevierer (ed.); 7ª Edição). Rio de Janeiro, Brasil.
- Reddy, M. S., Geurs, N. C., & Gunsolley, J. C. (2003). Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, *8*(1), 12–37. <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.12>
- Ren, L., Jiang, Z. Q., Fu, Y., Leung, W. K., & Jin, L. (2009). The interplay of lipopolysaccharide-binding protein and cytokines in periodontal health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*, *36*(8), 619–626. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01436.x>

- Romito, G. A. (2020). Periodontal disease and its impact in Latin America. *Brazilian Oral Research*, 34, 1–9. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2020.VOL34.0028>
- Saavedra, J. A. (2018). Salivary flow rate response to stimulation with 2 % citric acid in patients with xerostomia. *Journal of Oral Diagnosis*, 03(1), 3–8. <https://doi.org/10.5935/2525-5711.20180005>
- Sahni, V., & Gupta, S. (2020). COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. Em *Medical Hypotheses* (Vol. 144). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109908>
- Santiago, E., Simões, R. J. P., & Pereira, J. A. L. (2008). A saúde oral na doença de alzheimer. *Arquivos de Medicina*, 22(6), 189–193.
- Sanz, M., D'aiuto, F., Deanfield, J., & Fernandez-Avilés, F. (2010). European workshop in periodontal health and cardiovascular disease - Scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: A review of the literature. *European Heart Journal, Supplement*, 12(SUPPL. B). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suq003>
- Simões, A. C. E. (2013). *Bases morfológicas e fisiológicas das vias de administração, absorção, metabolização e excreção de fármacos* [Masyer's thesis, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz]. Repositório Comum EM.
- SNS. (2021). *INFOMED*. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
- SNS, & INFARMED. (2021, Março 10). *INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano*. INFOMED. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>
- Takahashi, Y. (2020). Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2556–2566. <https://doi.org/10.1002/jmv.26045>
- Teles, R., Teles, F., Frias-Lopez, J., Paster, B., & Haffajee, A. (2013). Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. *Periodontology 2000*, 62(1), 95–162. <https://doi.org/10.1111/prd.12010>
- Verdasca, A. C. R. de S. (2015). *Utilização dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINES) em Medicina Dentária: Indicações, Contra-Indicações e Efeitos Adversos* [Master's thesis, Universidade do Porto]. Repositorio Aberto da Universidade do Porto.
- Vitorino, J. T. L. (2015). *Doenças periodontais e sua relação com patologia sistémica e farmacoterapia associada* [Master's thesis, Instituto Universitário Egas Moniz]. Repositório Comum EM.

- Vogel, M. I. M., León, F., Torres, R., & Crossley, N. A. (2017). Antipsicóticos de primera y segunda generación en esquizofrenia: eficacia, efectividad y efecto de la dosis utilizada. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, 42(1). <https://doi.org/10.11565/arsmed.v42i1.452>
- Wolff, A., Joshi, R. K., Ekström, J., Aframian, D., Pedersen, A. M. L., Proctor, G., Narayana, N., Villa, A., Sia, Y. W., Aliko, A., McGowan, R., Kerr, A. R., Jensen, S. B., Vissink, A., & Dawes, C. (2017). A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs in R and D*, 17(1). <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0153-9>