

Disciplina BMM0560

Microbiologia Oral



ANTI-SÉPTICOS EM ODONTOLOGIA

Profa. Dra. Maria Regina Simionato
Departamento de Microbiologia ICB/USP

Anti-sépticos orais – usados para:

Anti-sepsia
de mucosas

Durante o tratamento
endodôntico

Irrigação
subgengival

Prevenir a
formação de
biofilme

Remover o
biofilme
estabelecido

Geralmente
incorporados em
dentifrícios ou em
bochechos ou
enxaguantes bucais

CONTROLE DE PLACA DENTAL

Veículos de liberação dos agentes químicos

- Dentifrícios: Triclosan; sais metálicos; clorexidina
- Enxaguatórios bucais: Clorexidina; óleos essenciais; triclosan; cloreto de cetilpiridínio
- Gel, verniz, gomas de mascar: Clorexidina; SnF_2
- Agentes tópicos: Clorexidina; PVPI
- Sprays: Clorexidina
- Resinas bioativas (componentes ativos liberados ou imobilizados): Clorexidina; nanopartículas de Ag; metacrilatos quaternários de amônio

Controle de placa

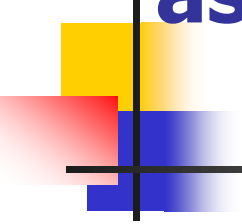


Mecânico

- Uso de escovas e fio dental
- Eficiência é dependente da dextreza e cooperação do paciente

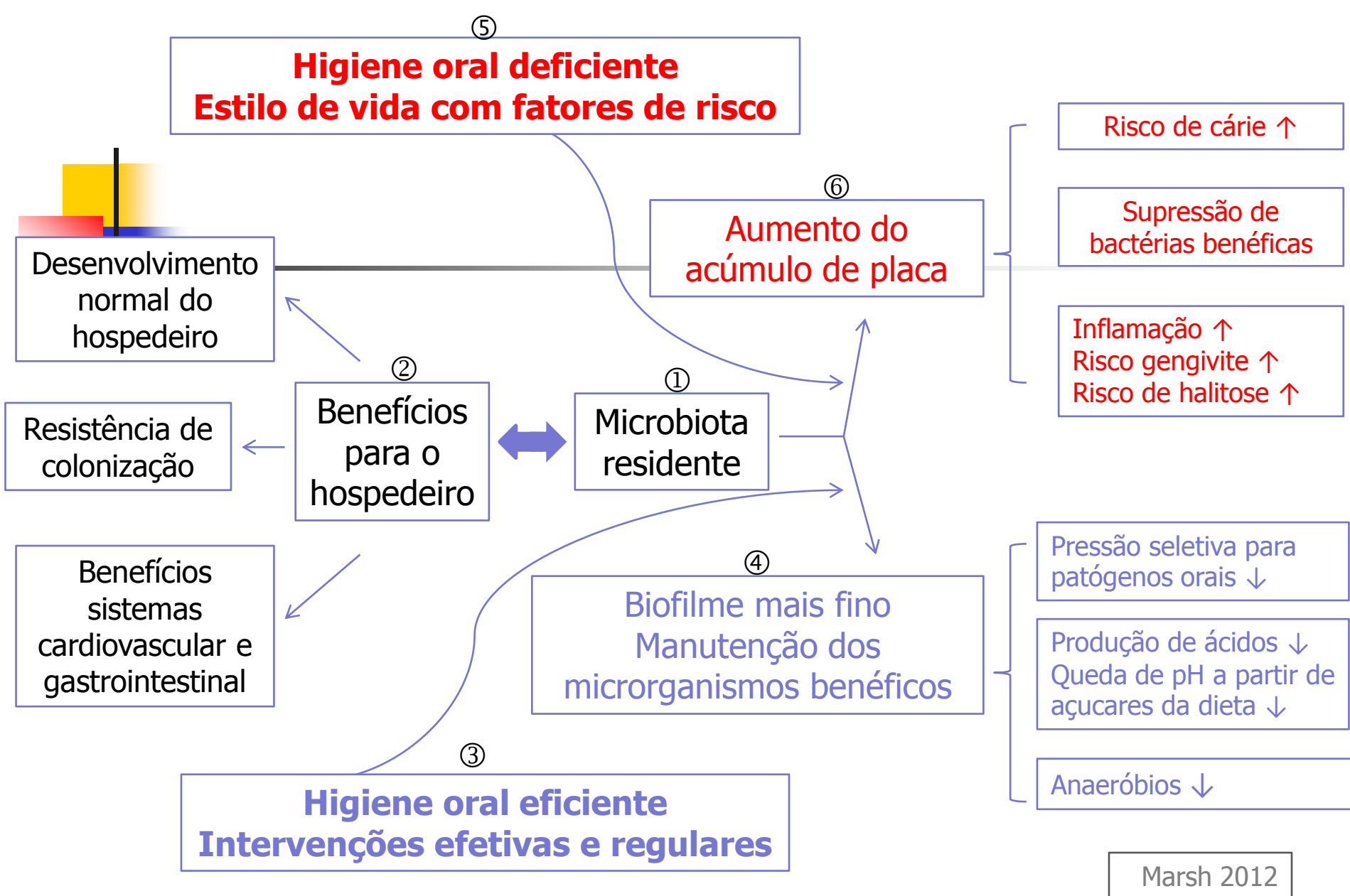
Químico (bochechos contendo anti-sépticos orais)

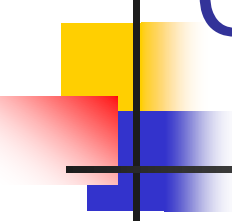
- Quando há necessidade de melhorar a remoção da placa
- Quando a higiene oral é difícil, comprometida ou impossível
 - Pacientes com traumatismo maxilar
 - Pacientes com coordenação motora limitada



Indicações do uso de anti-sépticos orais **associados** ao controle mecânico da placa (bochechos ou enxaguantes bucais)

- **Complementares** às medidas de higiene oral, pois:
 - a maioria da população tem um controle mecânico da placa inadequado
 - a presença de agentes antimicrobianos nas mucosas orais reduz a colonização de bactérias patogênicas capazes de recolonizar superfícies dentais supra e subgengivais
- Resulta em:
 - Menor pressão seletiva para patógenos orais
 - Menor produção de ácidos
 - Menor número de anaeróbios





Controle químico da placa dental

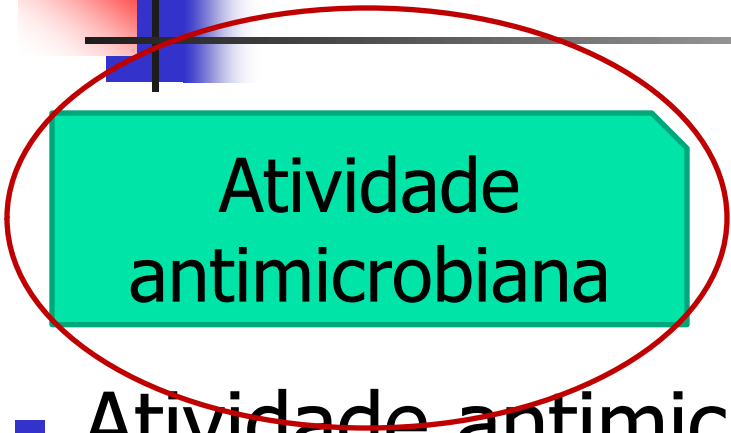
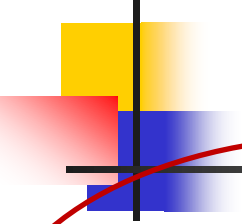
Agentes anti-placa devem **controlar** quantidade de placa ao invés de tentar **eliminá-la**, mantendo as propriedades benéficas da microbiota residente da cavidade oral

Terapias de sucesso:

Manutenção do biofilme compatível com saúde oral

Manutenção das propriedades benéficas da microbiota residente

Anti-sépticos orais ou agentes anti-placa (mecanismos de ação)



Atividade
antimicrobiana

OU

Destroem a matriz da placa
(Rompem a estrutura)

■ Atividade antimicrobiana baseada em:

- Concentração Inibitória Mínima (MIC)-bacteriostático
- Concentração Bactericida Mínima (MBC)-bactericida

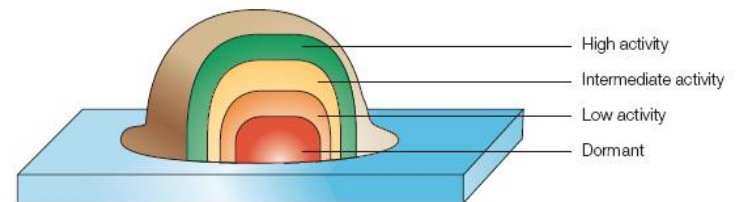
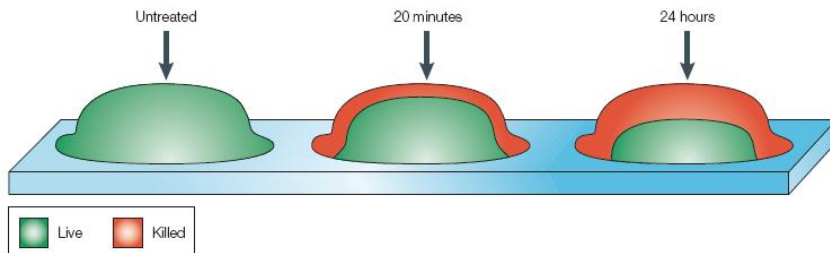
Geralmente determinados em planctônicos

Agentes anti-placa

Células em biofilme
(especialmente de biofilmes mais maduros)



Sensibilidade reduzida à morte por agentes antimicrobianos



Maior tolerância/resistência de células em biofilme

- Penetração reduzida do agente antiplaca
 - ligação à matriz do biofilme
 - dissolução do agente na parte superficial do biofilme
- Menor taxa de crescimento das bactérias
- Presença de células persistentes ou dormentes
- Presença de eDNA (quelante de cátions)
- Transferência de genes de resistência

Tolerância

Resistência

(Marsh 2012; Olsen 2015)

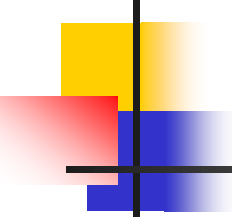
Características dos estudos para aprovação de substâncias com atividade inibitória de placa ou ou atividade antiplaca (Council of Dental Therapeutics 1986):

- Duplo cego – paciente/pesquisador
- Presença de grupo controle
- Avaliação microbiológica
- Seleção de uma população representativa
- Ensaio clínico randomizado
- Uso da formulação associada com o controle mecânico de placa
- Atividade inibitória de placa ou antiplaca deve ser provada em estudos de longa duração (pelo menos 6 meses)
- Uso pelo paciente em casa
- Evidência de sua segurança (ausência de efeitos colaterais)



Presença de álcool na formulação

- Pode aumentar risco para câncer bucal em usuários regulares, mas não existem evidências científicas
- Soluções alcoólicas são contra-indicadas para uso:
 - crianças
 - pacientes com mucosites
 - pacientes que receberam irradiação de cabeça e pescoço
 - pacientes imunocomprometidos
 - alcoólatras

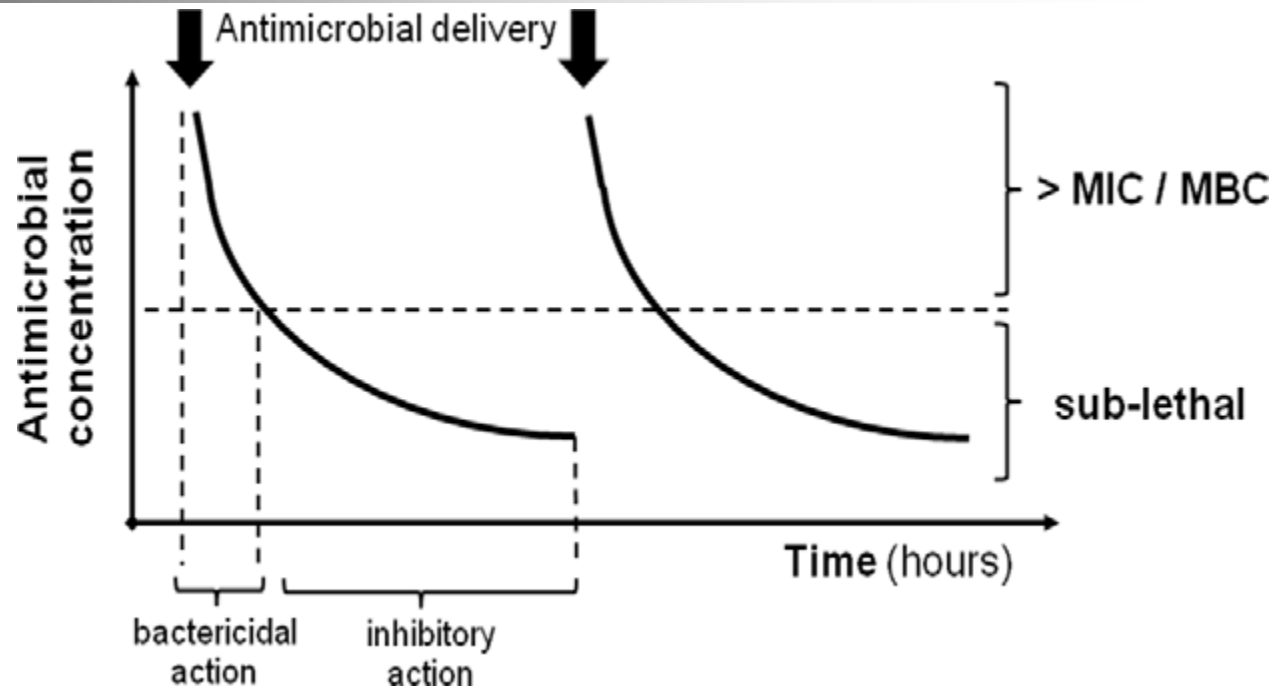


Características de um anti-séptico ideal

- Efetividade – **potência**
- Seletividade – **não agir sobre células do hospedeiro**
- Penetrabilidade
- Não favorecer o crescimento de oportunistas
- Não induzir mutações
- Não selecionar microrganismos resistentes
- Substantividade - **persistência**
- Não produzir efeitos colaterais

Padrão farmacocinético de anti-sépticos orais

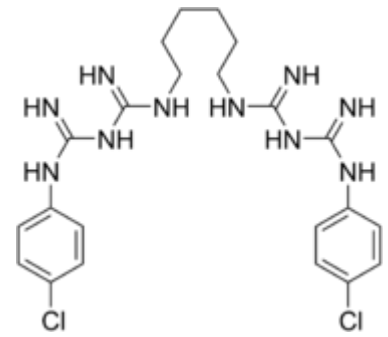
Marsh 2012



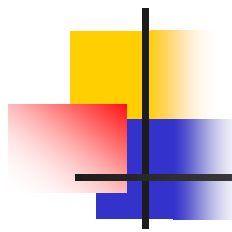
- Escovação – 2 min
- Fio dental
- Enxaguatório bucal (30-60 seg)

- O agente deve liberar uma concentração suficiente para exercer seu efeito inibitório no biofilme (MIC/MBC) em curto período de tempo.
- A formulação deve assegurar uma retenção prolongada dos componentes ativos nas superfícies orais para que sejam liberados em concentrações que ainda exerçam efeito biológico (**SUBSTANTIVIDADE**).

Biguanidina



- ★ **Clorexidina** – molécula catiônica
- Enxaguatórios bucais (0,12%)
 - Gel (0,12%; 1%; 2%) ⇒ aplicação tópica; irrigação oral; moldeiras individuais
 - Verniz



Eficiência

- “Gold standard”
 - Estudos clínicos: ↓placa e ↓gengivite
 - ↓*S. mutans* (curto período)
 - Substantividade – 30% da dose é retido na cavidade bucal
 - Amplo espectro de ação – **Gram +**, Gram – e leveduras
- É considerado seguro, pois é pouco absorvido pelo trato gastrointestinal e portanto apresenta pouca toxicidade para o hospedeiro

Clorexidina x risco de cáries

↓ placa e ↓ *S. mutans*

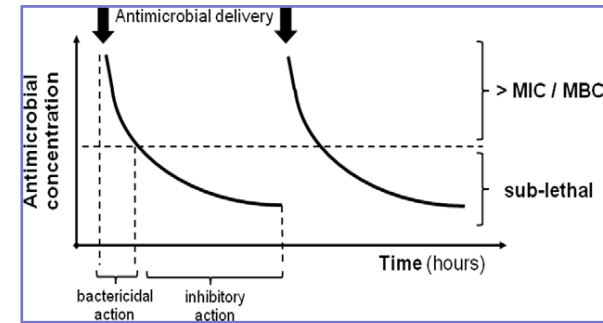


não necessariamente ↓ risco de cárie

(*S. mutans* não é o único micro-organismo cariogênico)

- Bochecho com CHX **não** ↓ *S. mutans* **por longos períodos**
- Gel de CHX 1% (10-14 dias) ↓ *S. mutans* por 4-8 semanas
- CHX benéfico na prevenção de cáries radiculares

Mecanismos de ação CHX

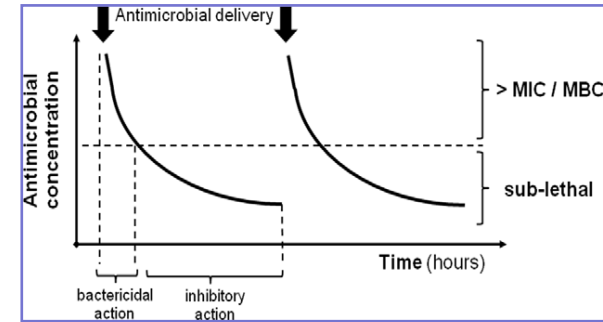


Superfícies orais

película adquirida, placa dental, mucosa

- Liga-se a glicoproteínas da película adquirida, a micro-organismos da placa dental, a células da mucosa → reduzindo a colonização **(por causa de suas cargas positivas)**;
- Mantém-se ligada à superfície por longo período de tempo **(substantividade)** exercendo atividade biológica;
- Exerce atividade antimicrobiana:
 - Bactericida
 - Bacteriostática
- **Reduz a biomassa e a viabilidade microbiana no biofilme**

Mecanismos de ação CHX



Célula microbiana: atividade antimicrobiana

- Concentrações altas ($> 0,12\%$) – bactericida (20s)
 - Rompimento da membrana citoplasmática
 - Coagulação do citoplasma
- Concentrações sub-letais ($0,02-0,06\%$) – bacteriostático
 - Afeta a integridade da membrana citoplasmática
 - inibe transporte de açúcares e produção de ácidos
 - altera manutenção de pH intra-celular
 - altera a ação de proteases (gingipaínas)

Efeitos colaterais CHX

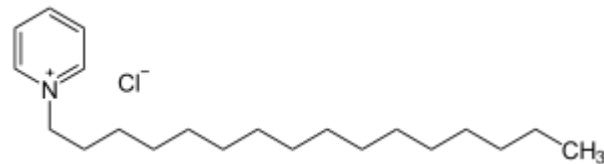
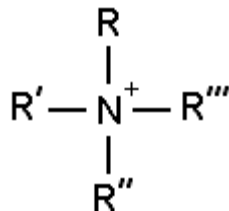
1. Pigmentação de dentes, restaurações e mucosas



2. Distúrbios reversíveis do paladar
3. Aumento da formação de cálculo supragengival
4. Sensação de queimação, mucosa seca (temporárias)
5. Lesões descamativas e eritematosas

Indicações da CHX

- Como alternativa aos procedimentos mecânicos de higiene oral quando estes não podem ser realizados (fratura, pós-operatório de procedimentos cirúrgicos);
- Como adjuvante temporário dos procedimentos regulares da higiene oral em pacientes incapazes de manter adequada remoção de placa;
- Como agente tópico de mucosa antes de procedimentos invasivos (anestesia, cirurgias);
- Como bochecho pré-operatório antes de procedimentos odontológicos para reduzir a carga bacteriana oral;
- Como bochecho pré-operatório antes de cirurgias eletivas (reduz infecção hospitalar e pneumonia pós operatória).



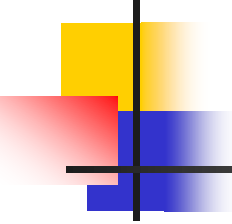
Compostos quaternários do amônio

★ **Cloreto de cetilpiridínio** (0,5%) – **CCP**
(molécula catiônica)

- **Enxaguatórios bucais**

(Dificuldade de formulação em dentifrícios)





Eficiência

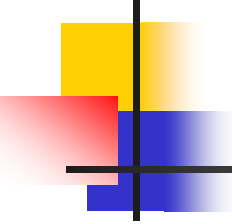
- Moléculas fortemente carregadas positivamente



ligam-se com facilidade às superfícies orais

Substantividade (< clorexidine)

- efeitos anti-placa e anti-gengivite
- amplo espectro de ação



Mecanismos de ação

BIOFILME

Liga-se à película



Reduz a colonização bacteriana

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

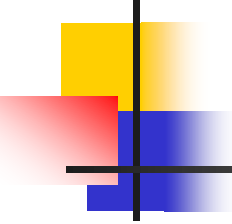
Liga-se à membrana citoplasmática



Aumento da permeabilidade celular



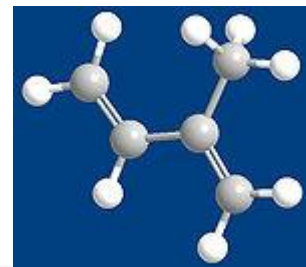
Lise bacteriana



Efeitos colaterais

- Pigmentação de dentes e mucosas
- Formação de cálculo
- Descamação da mucosa

Compostos fenólicos



★ Óleos essenciais

Listerine (1879)

Eucaliptol

Timol

Mentol

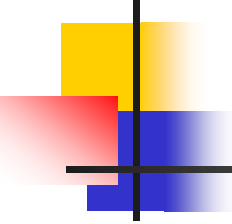
Metil salicilato



Derivados de fenol

- Enxaguatório bucal





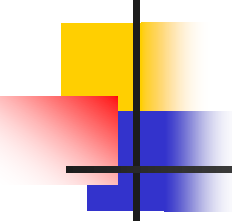
Eficiência

Estudos clínicos

- ↓ Placa dental
- ↓ Gengivite (< que clorexidina)
- ↓ Anaeróbios Gram – na placa supra e sub

Efeitos colaterais

- Sensação de queimação



Mecanismos de ação

BIOFILME

Penetra no **biofilme** exercendo :

- Atividade antimicrobiana (bactericida e bacteriostática)
- Previne agregação com bactérias Gram +
- Reduz a taxa de multiplicação

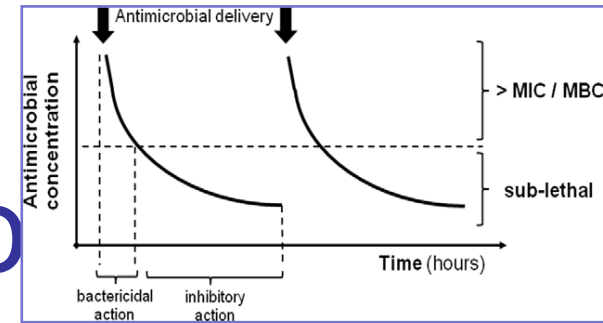


- Carga bacteriana é reduzida
- Maturação da placa mais lenta



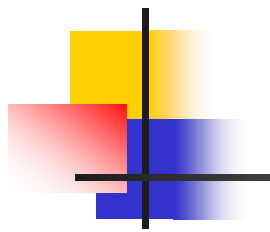
- Redução da biomassa e patogenicidade da placa

Mecanismos de ação



Atividade antimicrobiana

- Concentrações altas - bactericida (30s)
 - Rompimento da parede celular
 - Precipitação de proteínas celulares
- Concentrações sub-letais
 - Inativação de enzimas essenciais

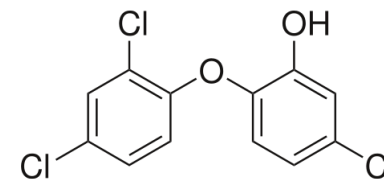


Porcentagem de redução de placa e gengivite por anti-sépticos

Agente ativo	% redução Índice Gengival	% redução Índice de Placa
Clorexedina 0,12%	28,7±6,5	40,4±11,5
Óleos essenciais	18,2±9,0	27,0±11,0
CPC	13,4±8,7	15,4±7,6

Adaptado de Gunsolley JC 2010

Compostos fenólicos



Bis-fenol

★ **Triclosan** + copolímero (Gantrez)

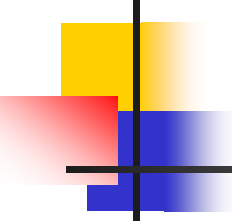
(citrato de zinco, polivinilmetil éter e ácido maléico)



Substantividade

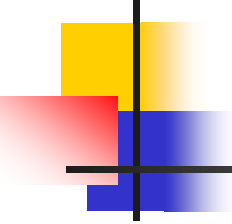
- Dentifrício (0,3%)
- Enxaguatório bucal





Eficiência

- Efeitos anti-placa e anti-gengivite; ↓ inflamação
- Baixa toxicidade
- Amplo espectro de ação antimicrobiana
- Substantividade: detectado na placa até 8h após a escovação (1/2 vida ca. 20 min)



Mecanismos de ação Triclosan

♥ Em altas concentrações:

- Rompe parede celular → **lise celular**
- Danos na membrana celular
- Denaturação de proteínas

♥ Em concentrações sub-inibitórias:

- Interfere na atividade enzimática
 - ↓ produção de ácidos
 - ↓ atividade de proteases
- Interfere no transporte de nutrientes

Halogênios



★ Iodo-povidona

- Aplicações tópicas
- Irrigação subgengival

Mecanismo de ação

- Reações de halogenação
(Iodo + proteínas)

Íons metálicos

★ **Fluoreto de estanho, citrato de zinco, cloreto de zinco, sulfato de cobre**

- Dentifrícios
- Enxaguatórios bucais



Eficiência

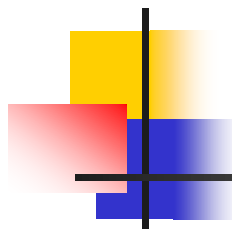
- Amplo espectro de ação: Gram + e Gram -
- Substantividade
- SnF_2 apresenta algum efeito antiplaca e antigengivite

Mecanismos de ação ➡ Em [sub-letais]

- Inibem transporte de açúcares
- Inibem produção de ácidos
- Inibem atividade de proteases

Efeitos colaterais

- Pigmentação de dentes e mucosas
- Sabor metálico
- Boca seca



Agentes anti-placa

- Enzimas: mutanase, dextranase, glucanase
 - Destroem a matriz extracelular → disrupção do biofilme
- Detergentes e surfactantes (lauril sulfato de sódio)
 - Presentes na maioria dos dentifrícios
 - Auxiliam na disrupção do biofilme
 - Danificam membrana plasmática (altas concentrações)
 - Inibem enzimas (baixas concentrações)