

O USO DA DOXICICLINA EM DOSE SUBANTIMICROBIANA EM PACIENTES COM DOENÇA PERIODONTAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

The use of subantimicrobial dose doxycycline in patients with periodontal disease: a review

Marcelo Cavalcante Marinho¹, Caroline Moura², Marilisa L. F. Terezan³

¹ Mestrando em Periodontia da UFRJ

² Doutoranda em Periodontia da UERJ

³ Coordenadora e Professora do Curso de Especialização em Periodontia da UERJ

Recebimento: 15/03/13 - Correção: 30/04/13 - Aceite: 29/05/13

RESUMO

A Periodontite Crônica é uma doença imunoinflamatória caracterizada pela perda óssea alveolar em indivíduos susceptíveis, tendo como fator etiológico principal o biofilme dental. O tratamento convencional desta doença é a terapia periodontal mecânica. Na tentativa de melhorar os parâmetros clínicos no controle da periodontite, a terapia de modulação do hospedeiro pode ser usada como auxiliar ao tratamento convencional, uma vez que diminui a resposta inflamatória do paciente, tendo em vista que as metaloproteinases da matriz têm um papel importante na regulação da destruição do tecido periodontal. Tal terapia pode ser realizada com doxiciclina em dose subantimicrobiana (DDS) de 20 mg administrada 2 vezes ao dia, para regular a atividade excessiva de colagenase no tecido gengival e fluido gengival crevicular. Dessa maneira, o presente estudo teve como objetivo avaliar o mecanismo de ação dessa droga, a eficácia do tratamento e a segurança no seu uso em longo prazo. Os dados obtidos a partir da revisão de literatura demonstram que a DDS como coadjuvante a raspagem e alisamento radicular (RAR) foi capaz de promover benefícios clínicos significativos, reduzir os níveis de colagenase, marcadores inflamatórios, reabsorção óssea e citocinas pró-inflamatórias, além de não alterar a microflora subgengival e não causar resistência a antibióticos. Os resultados sugerem ser eficaz e seguro o uso da DDS em longo prazo como coadjuvante na terapia periodontal quando usada por no mínimo 3 meses, com melhores resultados em 9 meses de uso. Futuros estudos longitudinais necessitam ser conduzidos a fim de definir a eficácia desse tratamento na história da doença periodontal.

UNITERMOS: Doxiciclina em dose subantimicrobiana. Doxiciclina em baixa dosagem. Metaloproteinases da matriz. R Periodontia 2013; 23:25-32.

INTRODUÇÃO

A patogênese periodontal é mediada por interações complexas entre a microflora patogênica e a susceptibilidade do hospedeiro (Ofenbacher, 1996). Está bem definido na literatura que a placa bacteriana é essencial ao desenvolvimento da doença periodontal, mas a gravidade e o padrão da doença não são explicados unicamente pela quantidade de placa presente, e é a susceptibilidade inata do paciente que determina o resultado final do processo da doença (Silveira & Alves, 2009).

Podemos dizer pelo conhecimento da doença periodontal, que o fator etiológico é formado por uma tríade de fatores: a susceptibilidade do hospedeiro, fatores

ambientais e sistêmicos, e a placa bacteriana. Sendo a placa bacteriana o fator primordial, o controle desta, realizado por técnicas mecânicas e/ou químicas, é fundamental para se obter sucesso no tratamento periodontal. A melhora de fatores ambientais e sistêmicos são possíveis, em alguns casos, como o melhor controle do diabetes e cessamento do uso do tabaco. Entretanto, a susceptibilidade do hospedeiro sempre foi o grande desafio, por ser um fator imutável.

A raspagem e alisamento radicular (RAR) é o tratamento de excelência, tendo anos de estudo e comprovação científica no controle da doença periodontal. Pouco mudou durante os anos nessa técnica, porém hoje se sabe que não é necessário remover o cimento e a dentina até a obtenção de uma superfície rígida para que se haja o reparo dos tecidos

periodontais (Cobb, 2002). O objetivo da instrumentação da superfície radicular é desorganizar o biofilme subgengival e reduzir a carga bacteriana, removendo a placa e o cálculo da melhor maneira possível. Tal instrumentação resulta num tecido menos inflamado, promovendo algum ganho de inserção e/ou formação de um epitélio juncional longo.

A resposta excessiva do hospedeiro nos pacientes susceptíveis leva a um desequilíbrio nos mediadores pró-inflamatórios destrutivos versus mediadores protetores ou anti-inflamatórios.

Nos últimos anos, tem aumentado o interesse da periodontia no conceito da terapia de modulação do hospedeiro, como nova abordagem no controle da periodontite. A terapia moduladora do hospedeiro tem como objetivo atuar como coadjuvante a terapia tradicional para melhora dos parâmetros clínicos periodontais, modificando aspectos autodestrutivos da resposta imune-inflamatória. A modulação do hospedeiro é um conceito novo na odontologia que ainda não foi bem definido. Esse conceito foi apresentado pela primeira vez na odontologia por Williams (1990) e Golub *et al.* (1992). Os estudos recentes estão orientados a descobrir os fatores celulares causadores da destruição periodontal e buscar drogas que consigam inibir essa hiper-reatividade celular frente ao desafio microbiano.

Uma opção de tratamento coadjuvante à RAR é o uso de doxiciclina em dose subantimicrobiana (DDS). Golub *et al.* (1990) observaram pela primeira vez a capacidade da doxiciclina em baixa dosagem em reduzir as MMPs do tecido gengival e fluido gengival crevicular (FCG). A DDS foi previamente denominada de "doxiciclina em baixa dosagem", e atualmente é comercializada como Periostat®.

A doxiciclina foi escolhida, ao invés de outra droga da família das tetraciclina, devido ao seu potencial de inibição da atividade da collagenase. A doxiciclina é um antibiótico do grupo das tetraciclina, bacteriostático, de amplo espectro, que tem efeito nas bactérias gram-positivas e gram-negativas. Atua na inibição da síntese de proteínas e bloqueia a união do ácido ribonucleico (RNA) de transferência ao complexo ribossômico do RNA mensageiro. A união reversível se produz na subunidade ribossômica 30S de organismos sensíveis. Um estudo conduzido por Burns *et al.* (1989) que comparou a potência relativa de collagenase de diferentes tetraciclina, constatou que a doxiciclina (com IC50 = 15 µM) foi o inibidor de collagenase mais potente comparado a minociclina (com IC50 = 190 µM) e a tetraciclina (com IC50 = 350 µM).

A doxiciclina tem boa absorção pelo organismo, sendo bem aproveitada quando administrada por via oral. Entretanto, causa irritação quando entra em contato direto a parede gástrica. Os comprimidos de doxiciclina 20mg

(Periostat®) vêm sendo manipulados com revestimento gastro-resistente para evitar esse efeito adverso e melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento prolongado, visto que a náusea é uma importante causa de interrupção do tratamento.

Anti-inflamatórios não-esteroidais e bifosfonatos foram igualmente testados para o uso como coadjuvante na terapia mecânica, mas não foram aprovados para o uso no tratamento da periodontite pelo seu baixo custo/benefício (Salvi & Lang, 2001).

Nos últimos anos, estudos vêm sendo conduzidos a fim de investigar os benefícios terapêuticos da DDS. Atualmente a única terapia aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) no tratamento coadjuvante das doenças periodontais é a doxiciclina na dose de 20mg, tomadas 2 vezes ao dia. Dessa maneira, o presente estudo teve como objetivo avaliar o mecanismo de ação dessa droga, a eficácia do tratamento e a segurança no seu uso a longo-prazo.

MECANISMO DE AÇÃO DA DROGA

As MMPs compõem um grupo de enzimas (endopeptidases zinco-dependentes), que são responsáveis pela degradação da matriz extracelular e membranas basais. Essas proteases foram primariamente descritas quando Gross & Lapière (1962) encontraram uma enzima ativa na cultura de fragmentos da pele de ratos, a qual degradou a tripla hélice do colágeno tipo I maduro. Elas são distintas de outras endopeptidases pela sua dependência de íons metálicos como cofatores, sua habilidade de degradar matriz extracelular e sua específica sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA) evoluída. As MMPs são essenciais nos processos de remodelação tecidual em diversos processos fisiológicos e patológicos.

As principais células que produzem MMPs são os leucócitos polimorfonucleares (PMN), os queratinócitos, os monócitos, os macrófagos, os fibroblastos e as células mesenquimais. Essas células são capazes de responder a fatores de crescimento e citocinas, incluindo a interleucina (IL)-1, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a fator transformador do crescimento- α (TGF- α). Na presença desses fatores de crescimento e citocinas, essas células liberam as MMPs de grânulos específicos de armazenamento para o meio extracelular (Navarro *et al.*, 2006). Os íons metálicos, como o ouro (Au), zinco (Zn), cobre (Cu), mercúrio (Hg) e estanho (Sn), são conhecidos por inibirem a ação da MMP-2 e MMP-9 mesmo em baixas concentrações. Na odontologia o metal mais usado para esse efeito é o Zn, que é encontrado nos cimentos à base de óxido de zinco e eugenol (OZE), em dentifícios e enxaguatórios bucais. O mecanismo de inibição dessas enzimas ainda não foi completamente entendido,

porém acredita-se que esses íons interagem com resíduos de aminoácidos causando alterações estruturais que inativam a função catalítica dessas enzimas (Birkedpi-hansen, 1993).

No processo de reabsorção óssea, as MMPs tem papel importante na ativação de osteoclastos, responsáveis pela remodelação do osso alveolar. São as principais responsáveis pela quebra do colágeno na doença periodontal, provocando desequilíbrio entre a produção e degradação, causando perda de inserção (PI) periodontal. Pacientes com periodontite apresentaram níveis significativamente maiores de MMP-2 e MMP-9 que indivíduos saudáveis, com decréscimo da quantidade de gelatinases após o tratamento periodontal (Souza *et al.*, 2000).

As MMPs do tecido gengival são originárias principalmente de PMNs infiltrados, enquanto as células residentes do tecido gengival (fibroblastos e células epiteliais) ou de monócitos/macrófagos secretam pequenas quantidades de MMPs, conforme a Tabela 1.

E pequenos níveis de doxiciclina se mostraram capazes de reduzir a atividade dessas collagenases pelos PMNs (Golub *et al.*, 1995).

EFICÁCIA DO TRATAMENTO

A terapia mecânica de remoção de placa e cálculo das superfícies radiculares é a terapia de excelência no tratamento da doença periodontal (Cugini *et al.*, 2000). O alisamento radicular tem extrema importância visto que o epitélio juncional longo pode se aderir à superfície dentária com cálculo remanescente, desde que o mesmo esteja com o alisamento adequado (Haffajee *et al.*, 1997).

Por muitos anos a única terapia efetivamente comprovada para a doença periodontal tem sido a mecânica, não cirúrgica e cirúrgica, e ainda não houve nenhum estudo que fosse capaz de demonstrar sucesso sem essa terapia (Kinane *et al.*, 2005). A terapia de DDS pode ser introduzida como coadjuvante à terapia básica para melhorar os ganhos de

TABELA 1- METALOPROTEINASES DA MATRIZ DESTRUTIVAS NA PERIODONTITE (GOLUB *ET AL.* 1995, 1998B)

Enzima	Fonte celular primária	Descrição
MMP-8	Leucócitos polimorfo nucleares (PMN)	Colagenase. MMP dominante no GCF na periodontite
MMP-9	PMN	Gelatinase. Também dominante no GCF
MMP-13	Osso e epitélio	Colagenase. MMP dominante em tecidos gengivais. Mediador de perda óssea patológica

inserção e redução de bolsas em longo prazo. O tratamento clássico com a DDS consiste em seu uso por pelo menos 3 meses para obtenção de resultados na saúde periodontal (Golub, *et al.*, 2001), o que pode ser vantajoso para mostrar ao paciente a importância da manutenção dos resultados obtidos pela terapia básica inicial.

Tornou-se mais claro para o tratamento da periodontite que as bactérias não são o único fator etiológico da doença e que a resposta do hospedeiro à placa bacteriana é igualmente responsável no desenvolvimento da periodontite (Seymour, 1991). O controle do processo inflamatório exacerbado em pacientes susceptíveis é a chave para o sucesso da terapia de modulação do hospedeiro associada à raspagem e alisamento radicular.

Em pacientes sem fatores de risco para periodontite os resultados dos estudos sugerem que o uso da DDS (tabela 2) como coadjuvante à RAR é capaz de produzir melhora na PBS e NIC quando comparado ao grupo controle (RAR mais placebo) (Golub *et al.*, 2001; Caton *et al.*, 2001; Novak *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2004; Mohammad *et al.*, 2005; Górska & Nedzi-gora, 2006; Payne *et al.*, 2007; Preshaw *et al.*, 2008;

Gapski *et al.*, 2009). Ganhos no NIC de $\geq 2\text{mm}$ e $\geq 3\text{mm}$ podem ser o diferencial entre doença e não doença, e foram encontrados, respectivamente, em mais de 10% e 5% de sítios, nos pacientes que usaram a DDS quando comparados ao tratamento isolado de RAR (Preshaw *et al.*, 2004).

Após o término da administração da DDS os resultados clínicos foram mantidos por pelo menos 3 meses após 9 meses de administração da droga (Caton *et al.*, 2001). Outros estudos encontraram não apenas a estabilização dos resultados, porém em 9 meses de reavaliação (sem uso da droga) após 3 meses de administração da droga, foram encontrados resultados clínicos gradualmente melhores, indicando que a DDS pode ter efeito de longo prazo em um tratamento curto de 3 meses. (Emingil *et al.*, 2004a; Emingil *et al.*, 2004b; Emingil *et al.*, 2006; Gurkan *et al.*, 2008).

A DDS é capaz de suprimir citocinas pró-inflamatórias (TBF- α , IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 e IL-17) e aumentar as citocinas anti-inflamatórias em resultados obtidos a partir de amostras do FCG (Emingil *et al.*, 2011). Foi demonstrado que a DDS é capaz de reduzir a MMP-8 no FCG (Emingil *et al.*, 2004), com

TABELA 2- DADOS CLÍNICOS DE ESTUDOS RANDOMIZADOS DE DOXICICLINA EM DOSE SUBANTIMICROBIANA

Ano	Autor	Doença	Duração do estudo (Duração da droga)	Grupo de estudo	N
2000	Caton <i>et al.</i>	Periodontite Crônica	9 meses (9 meses)	RAR + DDS	90
				RAR + placebo	93
2001	Golub <i>et al.</i>	Periodontite Crônica	36 semanas (36 semanas)	RAR + DDS □	27
				RAR + placebo	39
2002	Novak <i>et al.</i>	Periodontite Crônica severa	9 meses (6 meses)	RAR DDS	10
				RAR + placebo	10
2004	Preshaw <i>et al.</i>	Periodontite Crônica	9 meses (9 meses)	RAR + DDS	107
				RAR + placebo	102
2004a	Emingil <i>et al.</i>	Periodontite Crônica	12 meses (3 meses)	RAR + DDS	10
				RAR + placebo	10
2004	Lee <i>et al.</i>	Periodontite Crônica	9 meses (9 meses)	RAR + DDS	24
				RAR + placebo	17
2005	Mohammad <i>et al.</i>	Periodontite crônica	9 meses (9 meses)	RAR + DDS	12
				RAR + placebo	12
2006	Górska <i>et al.</i>	Periodontite Crônica	3 meses (3 meses)	RAR + DDS	33
				RAR + placebo	33
2006	Emingil <i>et al.</i>	Periodontite Crônica	12 meses (3 meses)	RAR + DDS	23
				RAR + placebo	23
2009	Gapski <i>et al.</i>	Periodontite Crônica	12 meses (6 meses)	Cirurgia+ DDS	32
				Cirurgia+ placebo	33

*p<0,05 comparado com o placebo, **p<0,01 comparado com o placebo, *** p<0,001 comparado ao placebo, □2 ciclos de DDS por 12 semanas, com RAR no início de cada ciclo, separado por 12 semanas sem a droga

uma diminuição de até 60% (Golub *et al.*, 2008).

A DDS como inibidor de MMPs se mostrou capaz não apenas de diminuir os biomarcadores de inflamação local, porém os de inflamação sistêmica. A análise do soro de pacientes sob efeito da DDS mostraram que ela é capaz de reduzir os níveis de MMP-9 e PCR (Payne *et al.*, 2011), que são biomarcadores importantes para detecção inflamação sistêmica e aumentar os níveis de inibidores endógenos de MMPs (TIMP-1) (Górska & Nedzi-gora, 2006). Esses dados sugerem que a DDS pode ser usada terapêuticamente para outros fins, em doenças onde a inflamação exacerbada pode causar danos.

O tratamento da DDS em fumantes mostra resultados equivalentes a não fumantes que recebem o tratamento convencional; e essa melhora é de 21% em relação aos fumantes que receberam apenas a RAR (Caton *et al.*, 2000; Preshaw *et al.*, 2004). Entretanto outro estudo demonstrou que em fumantes a terapia da DDS não tem evidências clínicas de que seja benéfica (Needleman *et al.*, 2007). Parece ser um consenso é que controle do tabagismo ainda é essencial para

a melhora do quadro clínico periodontal.

Foi avaliado por Gilowski *et al.* (2012) em um estudo de curta duração de 3 meses a eficácia dessa droga em pacientes com diabetes tipo II, que mostrou redução de bolsa de aproximadamente 0.5 mm em sítios com doença moderada, comparada ao tratamento tradicional. Nesse mesmo grupo de pacientes foi demonstrada a redução nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) num tratamento de 3 meses com a DDS (Engbretson & Hey- Hadavi, 2011). Esses resultados apontam a necessidade, em estudos futuros, de verificar a eficácia dessa droga em indivíduos com diabetes tipo I e II.

SEGURANÇA NO USO

A única droga moduladora do hospedeiro aprovada pela FDA nos EUA para o controle da doença periodontal é a doxiciclina 20 mg, tomadas 2 vezes ao dia. São vendidas em comprimidos revestidos, pois tem intolerância por parte dos pacientes, e podem provocar náuseas e enjoos. Esse efeito colateral pode diminuir a taxa de adesão dos

TABELA 2- DADOS CLÍNICOS DE ESTUDOS RANDOMIZADOS DE DOXICICLINA EM DOSE SUBANTIMICROBIANA (CONT.)

Ganho médio no NIC		Redução média na PBS		% de sítios com ganho no NIC		% de sítios com redução na PBS	
Bolsas de 4-6mm	Bolsas ≥ 7mm	Bolsas de 4-6 mm	Bolsas de ≥ 7 mm	≥ 2 mm	≥ 3 mm	≥ 2 mm	≥ 3 mm
1,03* 0,86	1,55* 1,17	0,95** 0,69	1,68** 1,20	46 38	22 16	47* 35	22* 13
-0,15* -0,08*							
1,00 0,56	1,78 1,24	1,20 0,96	3,02* 1,42				
1,27** 0,94	2,09* 1,60	1,29** 0,96	2,31** 1,77	58* 44	33** 20	62** 45	37** 21
0,21 0,05	1,59* 1,32						
1,56* 0,80	1,03* 0,80	1,63* 1,19					
2,14** 0,02	3,18* 0,25	1,57*** 0,63	3,22*** 0,98				
0,33* 0,40	0,29 0,08						
		2,11* 1,72	4,22* 3,19				79* 62
1,60 1,00	3,10*** 2,00	1,80 1,50	2,90 2,40				

pacientes ao tratamento, sendo o revestimento um aspecto farmacotécnico importante na sua produção.

A duração da terapia com a DDS foi um questionamento inicial feito pelos pesquisadores, e com o avanço dos estudos, Golub *et al.* (2001) concluiu que 1 mês era pouco tempo para causar efeito significativo na melhora da saúde periodontal. Foi observada que eficácia da droga começa com 3 meses de uso, podendo ser usada em até 24 meses, sem efeitos colaterais (Payne *et al.*, 2011).

Não foram relatados efeitos colaterais sérios com o uso da DDS (Caton *et al.*, 2001; Needleman *et al.*, 2007) Devido aos efeitos adversos da farmacologia da doxiciclina serem relacionadas ao trato gastrointestinal, pele (alergia, fotosensibilidade e queimaduras), reações de hipersensibilidade, e infecção (enterocolite, febre e linfadenopatias), esses devem ser observados com mais cautela, entretanto mesmo esses efeitos não foram relatados (Preshaw *et al.*, 2004).

O uso da doxiciclina em longo prazo levanta questões relativas a mudança na susceptibilidade à antibióticos. Um

mecanismo de resistência à doxiciclina se dá a proteção ribossomal e sua codificação pelo gene *tet*, que transmite resistência a todos os derivados de tetraciclina (Thomas *et al.*, 2000). É de extrema importância para o sucesso da terapia da DDS considerar a possibilidade da droga causar resistência antibiótica na dose de 20mg, 2 vezes ao dia por um longo período de tempo.

Nenhum estudo foi capaz de mostrar mudanças na microflora periodontal, além daquela causada pelo próprio tratamento periodontal (Walker *et al.*, 2000; Caton *et al.*, 2000; Lee *et al.*, 2004; Walker *et al.*, 2007) ou resistência a doxiciclina e/ou outros antibióticos (Thomas *et al.*, 2000; Caton *et al.*, 2000). Mudanças na microflora intestinal e vaginal também não foram encontradas (Walker *et al.*, 2005). Ainda permanece a possibilidade da terapia de DDS induzir a resistência antibiótica ou suprimir a microflora periodontal, que poderia causar a colonização ou super crescimento de patógenos periodontais ou oportunistas (Walker *et al.*, 2000; Walker *et al.*, 2007). Por isso, é necessário o acompanhamento em longo prazo de pacientes submetidos a terapia com

doxiciclina de longa duração.

CONCLUSÃO

Os resultados dos estudos mostram a eficiência do uso em longo prazo da terapia de DDS como coadjuvante no tratamento periodontal básico. Podemos concluir que o curso

do tratamento deve ser de no mínimo 3 meses, alcançando os melhores resultados em 9 meses de tratamento. O uso dessa nova droga deve ser cauteloso. Estudos futuros de acompanhamento longitudinal necessitam ser conduzidos a fim de definir a eficácia desse tratamento na história da doença periodontal e observar o desenvolvimento de cepas resistentes e/ou resistência a antibióticos pelos pacientes.

TABELA 3 - RESULTADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE DOXICICLINA EM DOSE SUBANTIMICROBIANA COMO COADJUVANTE À RAR

Ano	Autor	N	Metodologia	Resultado e conclusão
2000	Walker <i>et al.</i>	76	Amostras do FCG para análise microbiológica de um regime de 12 meses de DDS	As diferenças na microflora foram atribuídas a propriedade anti-inflamatória e anticolagenolítica da DDS, sem efeito antimicrobiano.
2000	Thomas, Walker e Bradshaw	251	Análise de placa bacteriana subgingival	O uso da DDS em longo prazo não contribui para a mudança na susceptibilidade à antibióticos.
2004a	Emingil <i>et al.</i>	30	Amostras de FCG para analisar os níveis da cadeia de laminina-5 γ 2, responsável pela indução da migração epitelial no fundo da bolsa	Os resultados indicam que a DDS é capaz de reduzir os níveis de cadeia de laminina-5 γ 2 e melhorar os parâmetros clínicos periodontais em comparação com a RAR apenas.
2004b	Emingil <i>et al.</i>	30	Amostras de FCG para análise dos níveis de MMP-8, que estão envolvidos no processo de degradação e remodelamento	Os resultados indicam que a DDS é capaz de reduzir os níveis de MMP-8 e melhorar os parâmetros clínicos periodontais em comparação com a RAR apenas.
2007	Walker <i>et al.</i>	128	Amostras do FCG para análise microbiológica de um regime de 24 meses de DDS em mulheres na pós menopausa	Nenhum efeito na microflora subgingival foi encontrado nesse grupo.
2008	Emingil <i>et al.</i>	30	Análise de FCG para detecção dos níveis de EMMPRIN, um regulador único da expressão de MMPs	Os níveis de EMMPRIN foram reduzidos no grupo DDS em comparação com o placebo. Expandindo a utilidade no uso da DDS para o controle periodontal.
2010	Reinhardt <i>et al.</i>	128	Amostras de FCG foram analisadas para IL-1 β , atividade de colagenase, MMP-8 e ICTP	Os dados sugerem que os marcadores de inflamação e reabsorção óssea elevados no FCG tem potencial de identificar pacientes vulneráveis à progressão da periodontite, e a DDS é capaz de modificar esse risco.
2011	Emingil <i>et al.</i>	46	Análise de FCG para detecção de citocinas e quimiocinas	A DDS como coadjuvante à RAR foi capaz de estabilizar a resposta inflamatória, suprimindo as citocinas pró-inflamatórias e aumentando as citocinas anti-inflamatórias.
2011	Payne <i>et al.</i>	128	Análise do FCG para investigar os biomarcadores de inflamação sistêmica durante 2 anos em mulheres.	A DDS como coadjuvante à RAR conseguiu reduzir os níveis de PCR e MMP-9 no soro, sem diferença nos níveis lipídicos. Nas pacientes com mais de 5 anos de pós menopausa, diminuiu o HDL
2012	Gilowski <i>et al.</i>	34	Investigados os parâmetros clínicos e níveis de hemoglobina glicada em pacientes diabéticos por 3 meses	A terapia curta de DDS conseguiu melhorar os parâmetros clínicos e diminuir os níveis de MMP-8 quando comparado a RAR apenas nesses pacientes. Não foram encontradas diferenças nos níveis de hemoglobina glicada.

ABSTRACT

The Chronic Periodontitis is an immuno-inflammatory disease characterized by alveolar bone loss in susceptible individuals, with the dental biofilm as main etiological factor. Conventional treatment of this disease is mechanical periodontal therapy. In an attempt to improve the clinical parameters in controlling periodontitis, host modulation therapy can be used as an adjunct to conventional treatment, since it reduces the inflammatory response of the patient, considering that matrix metalloproteinases have a role in regulation of periodontal tissue destruction. Such therapy can be accomplished with subantimicrobial dose doxycycline (SDD) 20 mg taken twice daily to regulate the excessive collagenase activity in gingival tissue and gingival crevicular fluid. Thus, the present study aimed to evaluate the mechanism of action

of this drug, treatment efficacy and safety as long-term use treatment. The data obtained from the literature review shows that the SDD as an adjunct to scaling and root planing (SRP) was able to promote significant clinical benefits, reducing levels of collagenase, inflammatory markers, bone resorption and proinflammatory cytokines, and does not lead to change the subgingival microflora and antibiotic resistance. The results suggest that it is effective and safe the long-term use of SDD as an adjunct in periodontal therapy when used for at least 3 months, with better results at 9 months of use. Future longitudinal studies need to be conducted to establish the efficacy of this treatment in the history of periodontal disease.

UNITERMS: Doxycycline subantimicrobial dose. Low dose doxycycline. Matrix metalloproteinases.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Ofenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of periodontology* 1996; 1: 821-878.
- 2- Silveira VRS, Alves APNN. Perfil celular e mediadores químicos na Doença Periodontal associada ao biofilme dental - Revisão de literatura. *R Periodontia* 2009; 19; 03: 73-9.
- 3- Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2002; 29; 2: 6-16.
- 4- Williams RC. Periodontal disease, *N Engl J Med* 1990: 322-373
- 5- Golub LM, Suomalainen K, Sorsa T, Host modulation with tetracyclines and their chemically modified analogues, *Curr Opin Dent* 1992; 2: 80-90.
- 6- Golub LM, Ciancio S, Ramamamurthy NS, McNamara TF. Low-dose doxycycline therapy: effect on gingival and cevicular fluid collagenase activity in humans. *J Periodontal Res* 1990; 25: 321-30.
- 7- Burns FR, et al. Inhibition of purified collagenase from alkali-burned rabbit corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30; 7: 1569-75.
- 8- Salvi GE, Lang NP Host modulation in the manegement of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2001; 32; 6: 108-29.
- 9- Gross J, Lapière CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci*, 1962; 46; 6: 1014-1022.
- 10- Navarro VP et al. The participation of matrix metalloproteinases in the physiopathological processes of the oral cavity. *Rev Odontol Unesp* 2006; 35; 4: 233-38.
- 11- Birkedpi-hansen H. Role of matrix metalloproteinasesin human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993; 64; 5: 474-84.
- 12- Souza AP, Gerlach RF, Line SRP Inhibition of human gingival gelatinases (mmp-2 and mmp-9) by metal salts. *Dent Mater* 2000; 16: 103-8.
- 13- Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, et al. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 100-9.
- 14- Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. The effect of scaling and root planning on the clinical and microbiological parameters of periodontal disease: 12-month results. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 30-6.
- 15- Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 324-34.
- 16- Kinane DF, Berglundh T, Lindhe J. Interações entre parasita e hospedeiro na doença periodontal. In: *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. Lindhe J, Karring T, Lang N.P. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p 148-75.
- 17- Golub LM, et al. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28; 2: 146-56.
- 18- Seymour GJ Importance of the host response in the periodontium. *J Periodontol* 1991; 18; 6: 421-26.
- 19- Caton JG, et al. Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing: post-treatment effects. *J Clin Periodontol* 2001; 28; 8: 782-9.
- 20- Novak MJ et al. Adjuctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis. *J Periodontol* 2002; 73; 7: 762-9.

- 21- Lee JY et al. Effect of subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planning. *J Periodontol* 2004; 75; 11: 1500-8.
- 22- Mohammad AR., et al. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in the management of institutionalised geriatric patients with chronic periodontitis. *Gerodontology* 2005; 22; 1: 37-43.
- 23- Górska R, Nedzi-gora M The effect of the initial treatment phase of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and mmp-8, mmp-9 and timp-1 levels in the saliva and peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp* 2006; 54: 419-426.
- 24- Payne JB., et al. Subantimicrobial dose doxycycline effects on alveolar bone loss in post-menopausal women. *J Periodontol* 2007; 34; 9: 776-87.
- 25- Preshaw PM, Novak MJ, Mellonig M, et al. Modified-release subantimicrobial dose doxycycline enhances scaling and root planning in subjects with periodontal disease. *J Periodontol* 2008; 79:440-452.
- 26- Gapski R, et al. Systemic MMP inhibition for periodontal wound repair: results of a multi-centre randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2009; 36; 2: 149-56.
- 27- Preshaw PM, et al. Subantimicrobial dose doxycycline enhances the efficacy of scaling and root planning in chronic periodontitis: a multicenter trial. *J Periodontol* 2004; 75; 8: 1068-76.
- 28- Emingil G, et al. Effectiveness of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid laminin-5 γ 2 chain levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75; 10: 1387-96.
- 29- Emingil G, et al. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75; 1: 106-15.
- 30- Emingil G et al. Adjunctive low-dose doxycycline therapy effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid tissue plasminogen activator levels in chronic periodontitis. *Inflamm Res* 2006; 55; 12: 550-8.
- 31- Gurkan A, Emingil G, Cinarcik S, Berdeli A. Post-treatment effects of subantimicrobial dose doxycycline on clinical parameters and gingival crevicular fluid growth factor-beta1 in severe, generalized chronic periodontitis. *Int J Dent Hyg* 2008; 6: 84-92.
- 32- Emingil G, et al. Subantimicrobial-dose doxycycline and cytokine-chemokine levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 2011; 82; 3: 452-61.
- 33- Golub LM, et al. Subantimicrobial-dose doxycycline modulates gingival crevicular fluid biomarkers of periodontitis in postmenopausal osteopenic women. *J Periodontol* 2008; 79; 8: 1409-18.
- 34- Payne JB, et al. The effect of subantimicrobial-dose doxycycline periodontal therapy on serum biomarkers of systemic inflammation: a randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *J Am Dent Assoc*, 2011; 142; 3: 262-
- 35- Caton JG, et al. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planning in patients with adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71; 4: 521-32.
- 36- Needleman I, et al. A randomized-controlled trial of low-dose doxycycline for periodontitis in smokers *J Clin Periodontol* 2007; 34; 4: 325-333.
- 37- Gilowski L, et al. Efficacy of short-term adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in diabetic patients – randomized study. *Oral Dis* 2012; 18; 8: 763-70.
- 38- Engebretson SP, Hey-Hadavi J. Sub-antimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: A pilot study. *Farmacol Res* 2011; 64: 624-629.
- 39- Thomas J, Walker C, Bradshaw M. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J Periodontol* 2000; 71; 9: 472-83.
- 40- Walker C, et al. Long-term treatment with subantimicrobial dose doxycycline exerts no antibacterial effect on the subgingival microflora associated with adult periodontitis. *J Periodontol*, 2000; 71; 9: 1465-71.
- 41- Walker C, et al. Subantimicrobial dose doxycycline effects on osteopenic bone loss: microbiologic results. *J Periodontol* 2007; 78; 8: 1590-601.
- 42- Walker C, et al. Long-term treatment with sub-antimicrobial dose doxycycline has no antibacterial effect on intestinal flora. *J Clin Periodontol*. 2005; 32; 11: 1163-9

Endereço para correspondência:
Marcelo Cavalcante Marinho
Av. José Luiz Ferraz, 295 – apt. 1509 – Recreio dos bandeirantes
CEP: 22790-587 – Rio de Janeiro – RJ
E-mail: marcelocmarinho@hotmail.com