

# MODULADORES DA RESPOSTA DO HOSPEDEIRO COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL

Modulators of the host response as adjuvants in the treatment of periodontal disease

Marcella Goetz Moro<sup>1</sup>, Cesar Jarandilla Villacorta<sup>2</sup>, Marinella Holzhausen<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Doutoranda em Periodontia, Faculdade de Odontologia – Universidade de São Paulo (FO-USP), São Paulo, Brasil.*

<sup>2</sup> *Especialista em Periodontia, Fundação Faculdade de Odontologia (FUNDECTO); Graduado em Odontologia, Universidad Privada del Valle, Bolívia.*

<sup>3</sup> *Professora Doutora, Departamento de Estomatologia, Disciplina de Periodontia, Faculdade de Odontologia – Universidade de São Paulo (FO-USP), São Paulo, Brasil.*

Recebimento: 25/04/17 - Correção: 26/06/17 - Aceite: 30/08/17.

## RESUMO

Durante anos, o tratamento periodontal esteve voltado apenas para remoção do agente etiológico principal. No entanto, visto que o sistema imunoinflamatório do hospedeiro (patogênese da doença periodontal) é o principal responsável por promover a destruição dos tecidos periodontais, o uso de agentes que modulem essa resposta foi introduzido com o objetivo de melhores resultados no controle da doença. Dentre os Moduladores da Resposta do Hospedeiro (MRH), destacam-se a doxiciclina em dose subantimicrobiana, os anti-inflamatórios não esteroidais, bifosfonatos, agentes inibidores de citocinas, os moduladores da síntese de óxido nítrico e as lipoxinas. Desta forma, diante da grande importância que os MRH podem ter no controle da doença periodontal, o objetivo desta revisão é abordar diversas características e peculiaridades dos principais MRH adjuvantes no tratamento da doença periodontal, a fim de viabilizar seu uso na prática clínica.

**UNITERMOS:** Doxiciclina, Anti-inflamatórios não esteroides, Doenças periodontais. R Periodontia 2017; 27: 57-68.

## INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é caracterizada pela presença de microorganismos gram-negativos na superfície dental (Preshaw *et al.*, 2004). No entanto, as bactérias são responsáveis por apenas 20% da expressão da doença, sendo o maior componente para destruição tecidual a ativação da resposta imunoinflamatória do hospedeiro, que acaba por afetar os tecidos de suporte do dente (Grossi *et al.*, 1994; Page & Kornman, 1997; Rizzo *et al.*, 2010; Tariq *et al.*, 2012).

A partir dos lipopolissacarídeos (LPS), a resposta do hospedeiro inicia-se com o recrutamento e ativação de neutrófilos polimorfonucleares (PMN), e a liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Delima & Van Dyke, 2003; Yoshie *et al.*, 2007). Ao mesmo tempo, citocinas pró-inflamatórias são secretadas, como interleucina (IL) -1 $\beta$  e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), promovendo o recrutamento de células imunes, e maior ativação de PMN, além da liberação de enzimas proteolíticas, como

metaloproteinases de matriz (MMP) (Sorsa *et al.*, 1988; Offenbacher, 1996; Van Dyke & Serhan, 2003; Kantarci *et al.*, 2006; Rizzo *et al.*, 2010; Sculley, 2014). Produtos que modulam a vasodilatação, como prostaglandinas (PGs), e a permeabilidade vascular, como leucotrienos (LTs) também são liberados (Meghji *et al.*, 1988; Gallwitz *et al.*, 1993; Garcia *et al.*, 1996).

Dessa forma, visto que as bactérias representam o início da DP, seu tratamento objetiva obter uma superfície radicular biocompatível por meio da raspagem e alisamento radicular (RAR), sendo este considerado o tratamento periodontal básico (TPB) (Paquette & Williams, 2000). No entanto, ainda é considerado um grande desafio devido à alta resistência das bactérias, as quais podem permanecer nos sítios mesmo após o TPB (Tariq *et al.*, 2012).

Assim, baseado nas descobertas a respeito da patogênese da DP, novas estratégias de tratamento foram implantadas para viabilizar a modulação da resposta do hospedeiro, surgindo assim os Moduladores da Resposta do Hospedeiro (MRH) (Preshaw *et al.*, 2004; Tariq *et al.*, 2012).

O objetivo dessa terapia é alterar a resposta do hospedeiro, reduzindo os níveis de destruição tecidual, podendo ser usada como adjuvante no tratamento (Tariq *et al.*, 2012; Gokhale & Padhye, 2013). Dentre os MRH, destacam-se a doxiciclina em dose subantimicrobiana, anti-inflamatórios não esteroidais, bifosfonatos, agentes inibidores de citocinas, moduladores da síntese de óxido nítrico, mediadores lipídicos (lipoxinas), entre outros (Tariq *et al.*, 2012; Barbato *et al.*, 2015).

Portanto, diante da grande importância que os MRH podem ter no controle da doença periodontal, esta revisão de literatura tem como objetivo abordar diversas características e peculiaridades dos principais MRH adjuvantes no tratamento da doença periodontal, a fim de viabilizar seu uso na prática clínica.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Dose subantimicrobiana de Doxiciclina

As MMPs são produzidas por diferentes células. Quando o tecido periodontal está saudável, sua produção ocorre a partir de fibroblastos (MMP-1 ou colagenase-1), e são responsáveis por controlar a renovação de colágeno. Por outro lado, na presença de inflamação, a partir dos PMN, há uma excessiva produção de MMP-8 e MMP-9 (Golub *et al.*, 1995; Golub *et al.*, 1998a), os quais degradam colágeno tipo 1, predominante na gengiva e ligamento periodontal (Mariotti, 1993). Além do mais, a expressão de MMP-13, derivada de tecido ósseo, também está aumentada e provoca a proliferação de epitélio no tecido conjuntivo (Uitto *et al.*, 1998; Ejeil *et al.*, 2003). Desta forma, como as MMPs promovem destruição do tecido periodontal, um medicamento que atue sobre as mesmas pode ser importante no controle da DP.

No início dos anos 80, por meio de experimentos com ratos diabéticos, foi visto que os mesmos apresentavam alta atividade de colagenase na gengiva, sendo suposto que o processo estava ocorrendo devido às bactérias presentes no local (Ramamurthy & Golub, 1983). No entanto, por meio da administração de minociclina para combater as bactérias, a mesma acabou provocando uma redução nos níveis de colagenase (Golub *et al.*, 1983). Desta forma, para comprovar o efeito do fármaco sobre a colagenase, o mesmo foi utilizado em animais livres de bactéria, e a minociclina continuou por atuar nos níveis de colagenase, sendo confirmada a efetividade das tetraciclina em inibir a atividade colagenolítica (MMP) e a destruição do tecido conjuntivo (Golub *et al.*, 1984; Sorsa *et al.*, 2016).

Desta forma, a partir da metade dos anos 80, as tetraciclina passaram a ser reconhecidas como um tratamento alternativo para DP (Burns *et al.*, 1989; Golub *et*

*al.*, 1991). Dentre as tetraciclina, a doxiciclina foi escolhida por apresentar menor concentração inibitória (Burns *et al.*, 1989), além de ser mais efetiva em bloquear MMP-8, sendo considerada segura e interferindo na colagenase sem interferir com a renovação de tecido conjuntivo normal (Golub *et al.*, 1995; Smith *et al.*, 1999).

A doxiciclina pode inibir a atividade de MMP por um mecanismo dependente de cálcio e zinco, ou inibir a produção de ROS provenientes de PMN (Wasil *et al.*, 1988; Golub *et al.*, 1998), o que contribui com suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias (Ramamurthy *et al.*, 1993; Ryan & Ashley, 1998). Pode ainda inibir a produção de células epiteliais derivadas de MMP (Nip *et al.*, 1993), além de contribuir com a diminuição da quebra de tecido conjuntivo pela diminuição da expressão de mediadores pró-inflamatórios e citocinas, aumentar a produção de colágeno e a atividade osteoblástica e, conseqüentemente, a formação óssea (Milano *et al.*, 1997; Golub *et al.*, 1998).

No entanto, apesar de seus benefícios, seu uso durante um longo período acaba por provocar resistência bacteriana (Kornman & Karl, 1982). Para resolver este problema, seu uso em dose subantimicrobiana foi introduzido, sendo utilizada atualmente na dose de 20 mg, duas vezes ao dia, durante um período que varia entre 3 a 9 meses (Caton *et al.*, 2000; Gokhale & Padhye, 2013). Considerada até o momento como o único MRH aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da DP, a dose subantimicrobiana de doxiciclina (DSD) ao ser administrada durante 2 semanas por pacientes com periodontite crônica, reduziu a atividade da colagenase em 60–80% no tecido gengival (Golub *et al.*, 1990), sendo o mesmo fato comprovado por estudos posteriores, indicando que a mesma previne a progressão da doença sem provocar resistência microbiana (Golub *et al.*, 1994).

Em estudo realizado com sujeitos com periodontite crônica (PC) submetidos ao TPB seguido pelo uso de placebo ou DSD (2 meses, intervalo de 2 meses, uso por mais 2 meses), foi visto que a DSD provoca melhora significativa na profundidade de sondagem (PS) e no nível clínico de inserção (NCI), além de reduzir a atividade de colagenase (Crout *et al.*, 1996). Outro estudo demonstrou que o uso de DSD promove uma redução na atividade de MMP com concomitante redução dos níveis de degradação de colágeno (Golub *et al.*, 1997). Ainda, após 4 anos, o mesmo grupo, ao submeter pacientes ao TPB com o uso de DSD ou placebo (12 semanas, intervalo de 12 semanas, uso por mais 12 semanas), observou redução nos níveis de colagenase, confirmando os achados prévios (Golub *et al.*, 2001).

Com relação aos parâmetros clínicos periodontais,

estudos mostraram que o uso de DSD adjunto ao TPB resulta em maior número de sítios com resolução da inflamação (Caton *et al.*, 2000; Caton *et al.*, 2001). Quarenta e seis por cento (46%), das bolsas de 4-6 mm passaram a ter 3 mm ou menos de PS após 9 meses em comparação a apenas 34% do grupo placebo. Além do mais, o uso de DSD previne que sítios percam inserção ao longo do tratamento. Em ensaio clínico randomizado (ECR) ficou demonstrado que o uso de DSD durante 6 meses após TPB em pacientes com periodontite severa generalizada reduz a PS e previne seu aumento com o passar do tempo (Novak *et al.*, 2002). Ainda, ao indicar uso de DSD durante 6 meses após cirurgia de retalho, foi encontrada uma cicatrização significativamente melhor em comparação ao placebo com relação a PS (Gapski *et al.*, 2004).

Para identificar a interferência da DSD no crescimento bacteriano, um estudo realizado com pacientes submetidos ao TPB com placebo ou DSD, concluiu por meio da coleta de placa subgengival que a terapia não provoca crescimento bacteriano ou aparecimento de bactérias oportunistas (Thomas *et al.*, 1998). Outro estudo encontrou redução de espiroquetas e bacilos e aumento de cocos, indicando a presença de microbiota associada com saúde periodontal (Walker *et al.*, 2000).

Com relação aos seus efeitos colaterais, o uso de DSD é bem tolerado, sem diferença em relação ao placebo (Caton *et al.*, 2000), sendo dor de cabeça e resfriado os efeitos adversos mais frequentes (Preshaw *et al.*, 2004). A American Dental Association mostrou que RAR sozinha e RAR combinada com DSD são considerados os tratamentos mais eficientes e seguros, sendo a DSD responsável por uma melhora de 71% no NCI comparada a RAR sozinha (Golub *et al.*, 2016).

### Anti-inflamatórios não esteroidais

O ácido araquidônico pode ser metabolizado por duas vias: ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase (LOX). A enzima COX dá origem a duas isoformas, as quais produzem prostanóides, como PGs, prostacilinas (PGI<sub>2</sub>) e tromboxanos (TXs); já a LOX produz os LTs. COX-1 (constitutiva) é expressa na maioria das células e tecidos e assegura a homeostase dos mesmos; já a COX-2 (patológica) está presente, principalmente, quando há inflamação (Paquette & Williams, 2000; Morton & Dongari-Bagtzoglou, 2001; Salvi & Lang, 2005b).

Neste sentido, foi proposto que o processo de reabsorção óssea pode ocorrer a partir de PGs, PGI<sub>2</sub> e LTs (Klein & Raisz, 1970; Goldhaber, 1971; Goodson *et al.*, 1974; Salvi & Lang, 2005a). Estudos encontraram um considerável aumento nos níveis de PGE<sub>2</sub> em pacientes com periodontite (Goodson *et al.*, 1974; ElAttar *et al.*, 1976), estando os níveis mais elevados

em pacientes com perda de inserção em comparação aos pacientes estáveis (Offenbacher *et al.*, 1986). Visto isso, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) bloqueiam a formação de metabólitos do ácido araquidônico, seu uso pode ser benéfico no tratamento da DP, sendo classificados como não seletivos (atuam sobre COX-1 e COX-2) e seletivos para COX-2, também chamados de coxibes (FitzGerald & Patrono, 2001).

A primeira descoberta que comprovou a eficiência dos AINEs foi com o uso da aspirina, onde a mesma inibiu a produção de PGs pelo bloqueio da COX (Vane, 1971). Já o primeiro estudo *in vivo*, realizado em cães com DP durante 12 meses, ao comparar o uso de flurbiprofeno com placebo em associação com o TPB, observou que o uso de AINE diminuiu significativamente a perda óssea (Williams *et al.*, 1984; Williams *et al.*, 1985). Em outros experimentos *in vitro*, o uso de indometacina esteve relacionado com uma redução maior que 50% na reabsorção óssea (Goldhaber *et al.*, 1973), chegando a bloquear mais de 90% do processo (Gomes *et al.*, 1976). Ainda, a mesma foi capaz de suspender a resposta inflamatória aguda, e diminuir a reabsorção óssea em cães (Nyman *et al.*, 1979), além de suprimir a densidade osteoclástica em macacos com DP (Weeks-Dybvig *et al.*, 1982).

Ao avaliar a prevalência da DP em pacientes usuários de AINEs para tratamento de outras doenças em comparação com não usuários, foi constatado que seu uso está relacionado com menor inflamação gengival e bolsas mais rasas (Waite *et al.*, 1981). Ainda, pacientes que receberam flurbiprofeno duas vezes ao dia, durante 2 anos, tiveram menor perda óssea em comparação ao grupo placebo (Williams *et al.*, 1989); além do fato de que o uso de naproxeno (2 vezes ao dia, 3 meses) adjunto ao TPB em casos de periodontite de rápida progressão promoveu uma significativa diminuição na perda óssea (Jeffcoat *et al.*, 1991).

Para comparar a eficácia de AINEs seletivos e não seletivos, ratos com DP experimental receberam indometacina (não seletivo) ou meloxicam (seletivo) durante 7 dias. Como resultado, ambos os fármacos provocaram inibição da perda óssea e inflamação. No entanto, meloxicam provocou menor dano gástrico (Bezerra *et al.*, 2000). Ainda, seguindo o mesmo modelo de estudo, foi observado que a administração de celecoxibe (seletivo para COX-2) promoveu uma diminuição na resposta inflamatória aguda e na perda óssea alveolar (Holzhausen *et al.*, 2002). Por outro lado, ao incluir o uso de antibiótico após cirurgia periodontal, o mesmo promoveu maior ganho de inserção, ao passo que o ibuprofeno não apresentou efeito benéfico no parâmetro periodontal (Haffajee *et al.*, 1995), sendo o mesmo resultado encontrado com o uso de flurbiprofeno na cicatrização tecidual após cirurgia de

retalho, o qual apresentou os mesmos efeitos que o placebo, tanto no nível ósseo, como na PS e NCI (Bragger *et al.*, 1997).

No entanto, embora os AINEs possam ter efetividade no controle da DP, seu uso fica restrito em virtude de seus efeitos colaterais. O bloqueio de COX-1 provoca danos gastrointestinais. Além disso, problemas renais também podem ocorrer, pois tanto PGE<sub>2</sub> como PGI<sub>2</sub> são responsáveis pelo controle do fluxo sanguíneo renal e excreção de sal e água. Já em relação ao bloqueio de COX-2, o mesmo pode provocar sérios problemas cardiovasculares (Salvi & Lang, 2005a).

### Bifosfonatos

Osteoprotegerina (OPG) e receptor ativador de NF- $\kappa$ B ligante (RANKL) são moléculas que regulam a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea. Enquanto RANKL induz a diferenciação e ativação de osteoclastos, OPG inibe o mesmo (Liu *et al.*, 2003; Valverde *et al.*, 2004; Belibasakis *et al.*, 2005). Para controlar esse processo de reabsorção, o uso de bifosfonatos pode ser feito em pacientes com DP.

Este fármaco representa uma classe de compostos químicos estruturalmente relacionados ao pirofosfato, produto do metabolismo humano com propriedades quelantes de cálcio. No entanto, ao contrário do pirofosfato, o bifosfonato é um composto estável e resistente (Rodan, 1998; Rogers *et al.*, 2000). Os bifosfonatos, devido à alta afinidade com cristais de hidroxiapatita, impedem o crescimento dos mesmos, o que aumenta a diferenciação dos osteoblastos e inibe a atividade osteoclástica (Fleisch, 1997). Além do mais, estudos *in vitro* apontam que o mesmo ainda interfere com a atividade de MMP (Teronen *et al.*, 1999; Nakaya *et al.*, 2000).

Experimentos em modelo animal também comprovaram sua eficácia. No entanto, dois estudos mostraram que, embora tenha ocorrido diminuição da perda óssea, os sinais da inflamação e a PS não foram afetados (Brunsvold *et al.*, 1992; Reddy *et al.*, 1995). Em estudos com humanos, ainda há uma divergência de resultados (Salvi & Lang, 2005).

Porém, de maneira negativa, o uso de bifosfonatos pode provocar osteonecrose nos maxilares, afetando com maior prevalência a mandíbula. A partir do desenvolvimento desse processo, o osso da região fica exposto, podendo provocar mobilidade dentária e até mesmo a perda do mesmo, além de o osso poder ficar comprometido (Giannobile 2008; Preshaw 2008).

### Agentes inibidores de citocinas

Citocinas são proteínas regulatórias que controlam as funções celulares. No entanto, como uma citocina pode compensar a perda de outra, seu bloqueio não assegura que

uma resposta não seja ativada por vias alternativas (Salvi & Lang, 2005). Desta forma, visto que na patogênese da DP as citocinas promovem a destruição dos tecidos, combater a inflamação controlando esses mediadores vem a ser uma alternativa na terapia de MRH (Graves & Cochran, 2003). Esse grupo farmacológico atua neutralizando citocinas que estão agindo de maneira inadequada, principalmente IL-1 e TNF $\alpha$ , pela utilização de anticorpos monoclonais ou receptores proteicos (Elliott *et al.*, 1995; Dinarello, 2004; Levine, 2004).

O uso de terapias anti-citocinas já foi aprovado para algumas doenças inflamatórias crônicas, no entanto, na DP, pesquisas ainda estão sendo realizadas (Wooley *et al.*, 1993). Em modelo animal, o fármaco bloqueou a progressão da inflamação, o recrutamento de osteoclastos, a perda de inserção alveolar, e a perda óssea (Salvi & Lang, 2005). Desta forma, como IL-1 e TNF- $\alpha$  são essenciais para destruição, seu bloqueio facilita a cicatrização dos tecidos; no entanto, seu uso prolongado provoca efeitos adversos deletérios (Gokhale & Padhye, 2013).

Os fármacos disponíveis são Infliximabe, Etanercepte e Anakinra, estando apenas os dois primeiros disponíveis no Brasil. Infliximabe é considerado um anticorpo monoclonal IgG, o qual neutraliza a atividade de TNF $\alpha$ . Ao avaliar a condição periodontal de pacientes com artrite reumatóide submetidos ao tratamento com Infliximabe, concluiu-se que os mesmos apresentavam menor perda de inserção clínica (Pers *et al.*, 2008). Já o Etanercepte é uma proteína fusionada que liga o receptor de TNF solúvel ao componente Fc de IgG1. Ao avaliar sua eficácia em ratos com DP experimental, foi observado que o fármaco reduz a inflamação e a injúria tecidual, infiltração de PMN, liberação de óxido nítrico (NO) e apoptose (Di Paola *et al.*, 2007). Por outro lado, Anakinra é um receptor antagonista de IL1, bloqueando a atividade de IL-1 durante a inflamação (Waykole *et al.*, 2009).

#### Moduladores da síntese de óxido nítrico

NO é uma molécula presente na homeostase tecidual relacionada com diversos processos biológicos, sendo produzida por isoenzimas óxido nítrico sintase (NOS) induzidas (iNOS) em grandes concentrações em resposta a estímulos pró-inflamatórios (Southan & Szabo, 1996; Brennan *et al.*, 2003). Em altas concentrações, juntamente com seu produto, peroxinitrito, passa a ser citotóxica para bactérias, além de estimular a liberação de mais citocinas, provocando condições inflamatórias (Boughton-Smith *et al.*, 1993; Middleton *et al.*, 1993).

Neste sentido, o uso de um inibidor de iNOS, promoveu redução na perda óssea alveolar e na inflamação gengival, confirmando que a modulação de NO pode prevenir a destruição do periodonto (Lohinai *et al.*, 2001). Ainda,

ratos com deficiência de NO, submetidos ao modelo de periodontite experimental, apresentaram menor perda óssea em comparação com o controle (Herrera *et al.*, 2011). Dentre os fármacos, Guanidina Alquil Mercapto (GAM) bloqueia a indução da síntese de NO (Lohinai *et al.*, 1998; Lohinai *et al.*, 2001). Desta forma, concluiu-se que inibidores de NOS protegem a reabsorção óssea e o processo inflamatório em ratos (Leitão *et al.*, 2005), podendo se revelarem como potenciais agentes MRH. No entanto, mais estudos em humanos são necessários para avaliar os efeitos colaterais e o benefício terapêutico (Gokhale & Padhye, 2013).

### Análogos de lipoxinas

Estudos no início do século XXI apontaram as lipoxinas como uma classe de eicosanóides envolvida na regulação de respostas inflamatórias. No entanto, ao contrário das moléculas vistas anteriormente, as lipoxinas facilitam a resolução da inflamação, tendo importante papel como MRH, podendo bloquear a migração de PMN para região (Van Dyke & Serhan, 2003; Kantarci & Van Dyke, 2003).

As lipoxinas provêm da cascata do ácido araquidônico, sendo rapidamente sintetizadas e degradadas. Dessa forma, análogos da lipoxina metabolicamente estáveis foram investigados (Serhan *et al.*, 1995), sendo capazes de bloquearem a secreção de IL-1 $\beta$  a partir de PMN estimulados por TNF- $\alpha$ , reduzir a migração dos mesmos, e aumentar os níveis de IL-4. Além do mais, seu uso em camundongos após introdução de *Porphyromonas gingivalis* promoveu um bloqueio na migração de PMN, além da redução nos níveis de PGE<sub>2</sub> (Pouliot *et al.*, 2000). Ainda, por meio do uso de coelhos expressando altas quantidades de lipoxina e coelhos normais, ambos com periodontite experimental, a presença de lipoxina esteve diretamente relacionada com menor perda óssea e inflamação (Serhan *et al.*, 2003).

## DISCUSSÃO

O uso de MRH na Odontologia foi introduzido como um importante auxiliar para combater a progressão da DP, representando assim um avanço considerável tanto para os clínicos bem como para os pacientes (Preshaw 2008) (Tabela 1).

Tendo seu benefício amplamente comprovado por meio de ensaios clínicos (Preshaw *et al.* 2004; Salvi and Lang 2005; Preshaw 2008; Reddy *et al.* 2003), até o momento, o único modulador aprovado como adjuvante no tratamento periodontal é a DSD (Salvi and Lang 2005; Preshaw *et al.* 2004; Preshaw 2008). A partir do início do tratamento periodontal básico, o paciente com periodontite crônica, de moderada a

severa, deve iniciar o tratamento com o fármaco na dose de 20 mg, via oral, duas vezes ao dia, 1 hora antes ou 2 horas após a refeição, durante pelo menos 3 meses (Gokhale and Padhye 2013).

De acordo com os resultados encontrados por Górska e Nedzi-Góra (2006), em casos de periodontite severa e bolsas com PS maior que 6 mm, o TPB sozinho não consegue eliminar quantidade suficiente de bactéria para promoção de saúde. Desta forma, para evitar a necessidade de cirurgia periodontal, o uso de DSD foi realizado. Seu uso promoveu melhoras significativas nos parâmetros clínicos em relação ao grupo que foi apenas submetido ao tratamento básico, como índice de sangramento (IS), índice de placa (IP) e redução na PS (Gorska and Nedzi-Gora 2006). Concordando com os resultados, outros estudos também mostraram que o uso da DSD promove melhoras no NCI e na PS (Crout *et al.* 1996; Caton *et al.* 2000, 2001; Novak *et al.* 2002). Ainda, autores demonstraram que além de o seu uso promover melhoras no NCI e na PS, a DSD também melhora o IS e o IP (Emingil *et al.* 2004; Choi *et al.* 2004; Lee *et al.* 2004). Em revisão sistemática conduzida por Smiley *et al.* (2015), por meio do teste estatístico de meta-análise, foi possível concluir que administração de DSD em associação com RAR é melhor significativamente que a RAR sozinha (Smiley *et al.* 2015).

Como alternativas ao uso da DSD, AINEs e bifosfonatos poderiam ser indicados. Porém, ambos estão relacionados com efeitos adversos significativos aos usuários. Estudos mostram que o uso de AINEs pode provocar diversos problemas gastrointestinais (Preshaw *et al.* 1998; Heasman *et al.* 1993; Heasman and Hughes 2014).

Em estudo clínico conduzido em pacientes com doença periodontal, os mesmos foram submetidos à RAR em associação com o uso de loxoprofeno (AINE seletivo para COX-2) durante 28 dias. Como resultado, quando bolsas com PS maior que 7 mm foram analisadas, o grupo que usou o AINE foi mais efetivo na redução da PS, podendo o mesmo ser considerado efetivo no tratamento da DP (Pinho Mde *et al.* 2008). Ainda, em estudo realizado com pacientes com DP apresentando ao menos 4 sítios com PS entre 4 e 6 mm, os mesmos foram submetidos ao TPB e concomitantemente, fizeram uso de AINE (tenoxicam) 1 vez ao dia, durante 10 dias. No entanto, como resultado, não foram encontradas diferenças entre o grupo que recebeu o fármaco e o grupo que recebeu apenas TPB. Desta forma, diante da ausência de efeitos complementares significativos no tratamento periodontal, bem como o fato de seu uso estar relacionado com complicações no sistema gastrointestinal, sua prescrição ao paciente periodontal deve ser questionada (Ozgoren *et al.* 2014).

Com relação ao uso de bifosfonatos, o mesmo esteve relacionado com a ocorrência de osteonecrose na maxila e/ou mandíbula, sendo mais frequente na mandíbula. Esse quadro é caracterizado pela exposição de osso na região, o qual não consegue cicatrizar no período de oito semanas, podendo levar a perda do elemento dentário, bem como do osso em questão (Giannobile 2008; Preshaw 2008).

Em alguns estudos clínicos, a partir do uso de bifosfonatos em associação com a RAR, foi encontrada uma melhora significativa nos valores de PS, mobilidade dentária e cicatrização periodontal (Rocha *et al.* 2001; Takaishi *et al.* 2003; Lane *et al.* 2005). Rocha *et al.* avaliaram os efeitos do alendronato em pacientes diabéticos e mulheres após a menopausa. Como resultado, nesses indivíduos que apresentam maior susceptibilidade à doença periodontal, além de apresentarem uma cicatrização prejudicada, o uso do fármaco pode ter um pequeno benefício adicional, porém significativo (Rocha *et al.* 2001).

De forma complementar, embora estudos realizados em humanos tenham mostrado que o uso de bifosfonatos pode interferir positivamente sobre a perda óssea alveolar (El-Shinnawi and El-Tantawy 2003; Jeffcoat *et al.* 2007), outro estudo mostrou que injeções intramusculares de 12,5 mg de neridronato, uma vez por semana, durante 12 semanas, como complemento ao TPB não tiveram benefício complementar em relação ao TPB isolado (Graziani *et al.* 2009). Desta forma, até o presente momento, não há indicação e aprovação de bisfosfonatos para o uso como adjuvantes no tratamento da doença periodontal (Preshaw 2008).

No que se refere aos agentes inibidores de citocinas, ainda não há estudos clínicos voltados especificamente para seu uso na DP, estando os estudos relacionados em sua maioria com pacientes portadores de artrite reumatóide (Heasman and Hughes 2014). Neste sentido, ao estudar pacientes que fizeram uso de Infiximabe, foi encontrado que o mesmo pode inibir a reabsorção óssea em pacientes que apresentam risco de desenvolver DP, no entanto, as PS não diferiram (Pers *et al.* 2008). Ainda, em outro estudo conduzido em pacientes com artrite reumatoide, o uso de infliximabe provocou menor sangramento à sondagem (SS) nos pacientes, e menores valores de PS quando comparados com pacientes com artrite que não receberam tratamento (Mayer *et al.* 2009; Mayer *et al.* 2013). Concordando com os resultados, Nilsson e Kopp, mostraram que altos níveis de TNF-alfa circulantes estavam associados com gengivite e periodontite (Nilsson and Kopp 2008).

No entanto, embora esse grupo possa apresentar resultados promissores, o clínico deve avaliar sua atuação com cautela, pois estudos que avaliaram o efeito do fármaco

no tecido ósseo são escassos e, além disso, o medicamento tem um custo consideravelmente alto (Mayer *et al.* 2009).

Com o objetivo de comparar a eficácia de um AINE (Diclofenaco de sódio) e de um inibidor de NOS (Cloridrato de aminoguanidina) na inibição da perda óssea alveolar em ratos, Jagadish e Mehta (2014) encontraram como resultado que ambos os fármacos foram efetivos em inibir a reabsorção óssea em comparação ao grupo controle (Jagadish and Mehta 2014). Outro grupo de pesquisadores comparou ainda, durante 5 dias, o uso de inibidor de NOS seletivo com um não seletivo em camundongos que foram inoculados com *P. gingivalis*. Como conclusão, ambos foram efetivos em reduzir os níveis de NO. No entanto, as consequências de seu uso ainda devem ser estudadas (Nemec *et al.* 2010).

Neste sentido, por meio de estudos recentes, tem-se visto que análogos das lipoxinas podem vir a ser os novos MRH de destaque. Foi demonstrado, por meio de estudos em modelo animal, que os mesmos são eficazes na prevenção e tratamento da DP. Além disso, esses análogos podem acelerar a resolução da inflamação, restaurando a homeostase tecidual, porém, isso ainda precisa ser demonstrado em ensaios clínicos em humanos (Van Dyke 2008; Preshaw 2008; Salvi and Lang 2005; Kantarci *et al.* 2006; Serhan 2008).

A partir de periodontite experimental induzida por *P. gingivalis* em ratos, a resolvina E1, depois de aplicada localmente durante 6 semanas, mostrou-se efetiva na resolução da inflamação, com redução da PS e reestabelecimento da perda óssea alveolar (Hasturk *et al.* 2006). Ainda, em estudos realizados com coelhos que expressavam maiores concentrações de lipoxinas, concluíram que estes possuíam menor inflamação local e perda óssea em modelo de periodontite experimental induzida por *P. gingivalis*. Sendo esse mesmo resultado encontrado quando coelhos receberam análogos de lipoxina (Serhan *et al.* 2003).

Ainda, a resolvina E1 promove a resolução da inflamação e consegue regular o remodelamento ósseo (Gao *et al.* 2013; Zhu *et al.* 2013), sendo a mesma capaz de regenerar o periodonto, bem como promover o desaparecimento da *P. gingivalis* sem terapia mecânica e antimicrobiana (Hasturk *et al.* 2007). No estudo de Lee *et al.* (2016), realizado em ratos, o uso da resolvina E1 esteve associado com a regeneração do osso alveolar, redução da inflamação e uma mudança na microbiota gengival (Lee *et al.* 2016).

Ao estudar neutrófilos, *in vitro*, de pacientes com periodontite agressiva, na presença da resolvina E1, as anormalidades das células foram revertidas (Fredman *et al.* 2011). Da mesma forma, Hasturk *et al.* concluíram que os neutrófilos desses pacientes respondem às resolvinas, mas não às lipoxinas (Hasturk *et al.* 2006; Van Dyke 2017).

De maneira geral, os estudos em modelo animal têm demonstrado resultados promissores na prevenção da inflamação gengival e perda óssea em periodontite experimental. Neste sentido, o uso de análogos das lipoxinas

pode vir a oferecer, futuramente, vantagens terapêuticas como adjuvantes no tratamento periodontal básico de pacientes acometidos pela doença periodontal (Preshaw 2008; Salvi and Lang 2005; Van Dyke 2008).

TABELA 1. PRINCIPAIS RESULTADOS CLÍNICOS DO USO DE MRH.

| Autor, data   | Resultados   |
|---|--|
| Górska e Nedzi–Góra, 2006   | DSD + RAR > RAR: parâmetros clínicos, como IS, IP e PS.<br>20 mg, duas vezes ao dia, durante 3 meses.  |
| Novak <i>et al.</i> , 2002  | DSD: melhor NCI e PS.<br>20 mg, durante 6 meses.   |
| Emingil <i>et al.</i> , 2004<br>Choi <i>et al.</i> , 2004<br>Lee <i>et al.</i> , 2004 | DSD: melhor NCI, PS, IS e IP<br>20 mg, duas vezes ao dia, durante 3 meses/ 4 meses/ 9 meses.   |
| Ozgoren <i>et al.</i> , 2014  | TPB + AINE (tenoxicam) = TPB isolado.<br>20 mg, uma vez ao dia, durante 10 dias.   |
| Lane <i>et al.</i> , 2005   | Bifosfonato + RAR: melhor PS e cicatrização periodontal, menor mobilidade dentária.<br>Aledronato 10 mg/ dia e risedronato 5 mg/dia, durante 12 meses.                               |
| Takaishi <i>et al.</i> , 2003   | Bifosfonato + RAR: redução mobilidade dentária e PS.<br>Etidronato 200 mg/ dia, administrado oralmente durante 2 semanas, com intervalo de 3 a 6 meses, em um período de 4 a 5 anos. |
| Rocha <i>et al.</i> , 2001  | Bifosfonato (alendronato) em pacientes diabéticos: pequeno benefício adicional, porém significativo, nos parâmetros periodontais.<br>Aledronato 10 mg/dia, durante 6 meses.          |
| Pers <i>et al.</i> , 2008   | Infliximabe: inibir reabsorção óssea em pacientes com risco de desenvolver DP.<br>Infusão 3 mg/kg a cada 6 semanas, duração de 22 meses ou mais.                                     |
| Mayer <i>et al.</i> , 2013  | Pacientes com artrite reumatoide: infliximabe provocou menor SS e PS.<br>Infusão 3 mg/kg a cada 8 semanas.   |

## CONCLUSÃO

Dentre os diferentes MRH, o uso de DSD, até então o único modulador aprovado pela FDA, tem se mostrado benéfico como adjuvante no tratamento da DP. Por outro lado, devido aos efeitos colaterais deletérios, o uso de AINEs e bifosfonatos torna-se limitado. Além disso, estudos clínicos randomizados ainda são necessários para que o clínico possa usar com segurança os fármacos disponíveis.

## ABSTRACT

For a long time, periodontal treatment was only focused on removal of the main etiologic agent. However, since the host immunoinflammatory system (pathogenesis of

periodontal disease) is the main responsible for promoting the destruction of periodontal tissues, the use of agents that modifies its response was introduced to obtain better results on disease control. Among the modulators of the host response (MHR), stand out subantimicrobial dose doxycycline, non-steroidal anti-inflammatory drugs, bisphosphonates, cytokine inhibitors, nitric oxide synthesis modulators and lipoxins. Thus, in view of the great importance that MHR may have on control of periodontal disease, the purpose of this review is to address several characteristics and peculiarities of the main adjuvant MHRs to treat periodontal disease, in order to make than feasible to use in clinical practice.

**UNITERMS:** Doxycycline, Anti-inflammatory agents, non-steroidal, Periodontal diseases.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker C, Bradshaw MH. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. A review. *J Clin Periodontol* 2004;31(9):697-707.
- 2- Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, *et al.* Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994;65(3):260-7.
- 3- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000;14:9-11.
- 4- Rizzo A, Paolillo R, Guida L, Annunziata M, Bevilacqua N, Tufano MA. Effect of metronidazole and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells. *Int Immunopharmacol* 2010;10(7):744-50.
- 5- Tariq M, Iqbal Z, Ali J, Baboota S, Talegaonkar S, Ahmad Z, *et al.* Treatment modalities and evaluation models for periodontitis. *Int J Pharma Investig* 2012;2(3):106-22.
- 6- Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000;31:55-76.
- 7- Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol* 2000;43:102-32.
- 8- Sorsa T, Uitto VJ, Suomalainen K, Vauhkonen M, Lindy S. Comparison of interstitial collagenases from human gingiva, sulcular fluid and polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontal Res* 1988;23(6):386-93.
- 9- Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontology / AAP* 1996;1(1):821-78.
- 10- Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dental Res* 2003;82(2):82-90.
- 11- Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol* 2000;40:144-63.
- 12- Sculley DV. Periodontal disease: modulation of the inflammatory cascade by dietary n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Periodontal res* 2014;49(3):277-81.
- 13- Meghji S, Sandy JR, Scutt AM, Harvey W, Harris M. Stimulation of bone resorption by lipoxygenase metabolites of arachidonic acid. *Prostaglandins* 1988;36(2):139-49.
- 14- Gallwitz WE, Mundy GR, Lee CH, Qiao M, Roodman GD, Raftery M, *et al.* 5-Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid stimulate isolated osteoclasts to resorb calcified matrices. *J Biol Chem* 1993;268(14):10087-94.
- 15- Garcia C, Boyce BF, Gilles J, Dallas M, Qiao M, Mundy GR, *et al.* Leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1996;11(11):1619-27.
- 16- Paquette DW, Williams RC. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontol* 2000;24:239-52.
- 17- Gokhale SR, Padhye AM. Future prospects of systemic host modulatory agents in periodontal therapy. *Br Dent J* 2013;214(9):467-71.
- 18- Barbato L, Francioni E, Bianchi M, Mascitelli E, Marco LB, Tonelli DP. Periodontitis and bone metabolism. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12(2):174-7.
- 19- Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, *et al.* Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol* 1995;22(2):100-9.
- 20- Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res* 1998;12(2):12-26.
- 21- Mariotti A. The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontol* 2000;3:39-63.
- 22- Uitto VJ, Airola K, Vaalamo M, Johansson N, Putnins EE, Firth JD, *et al.* Collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) expression is induced in oral mucosal epithelium during chronic inflammation. *Am J Pathol* 1998;152(6):1489-99.
- 23- Ejeil AL, Igondjo-Tchen S, Ghomrasseni S, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol* 2003;74(2):188-95.
- 24- Ramamurthy NS, Golub LM. Diabetes increases collagenase activity in extracts of rat gingiva and skin. *J Periodontal Res* 1983;18(1):23-30.
- 25- Golub LM, Lee HM, Lehrer G, Nemiroff A, McNamara TF, Kaplan R, *et al.* Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. Preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodontal Res* 1983;18(5):516-26.
- 26- Golub LM, Ramamurthy N, McNamara TF, Gomes B, Wolff M, Casino A, *et al.* Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J Periodontal Res* 1984;19(6):651-5.
- 27- Sorsa T, Gursoy UK, Nwhator S, Hernandez M, Tervahartiala T, Leppilahti J, *et al.* Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontol* 2000;70(1):142-63.
- 28- Burns FR, Stack MS, Gray RD, Paterson CA. Inhibition of purified collagenase from alkali-burned rabbit corneas. *Invest Ophthalmol VisSci* 1989;30(7):1569-75.
- 29- Golub LM, Ramamurthy NS, McNamara TF, Greenwald RA, Rifkin BR. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown: new therapeutic implications for an old family of drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991;2(3):297-321.
- 30- Smith GN, Jr, Mickler EA, Hasty KA, Brandt KD. Specificity of inhibition



- of matrix metalloproteinase activity by doxycycline: relationship to structure of the enzyme. *Arthritis Rheum* 1999;42(6):1140-6.
- 31- Wasil M, Halliwell B, Moorhouse CP. Scavenging of hypochlorous acid by tetracycline, rifampicin and some other antibiotics: a possible antioxidant action of rifampicin and tetracycline? *Biochem Pharmacol* 1988;37(4):775-8
- 32- Golub LM, Ryan ME, Williams RC. Modulation of the host response in the treatment of periodontitis. *Dent Today* 1998;17(10):102-6, 8-9.
- 33- Ramamurthy NS, Vernillo AT, Greenwald RA, Lee HM, Sorsa T, Golub LM, *et al*. Reactive oxygen species activate and tetracyclines inhibit rat osteoblast collagenase. *J Bone Min Res* 1993;8(10):1247-53.
- 34- Ryan ME, Ashley RA. How do tetracyclines work? *Adv Dent Res* 1998;12(2):149-51.
- 35- Nip LH, Uitto VJ, Golub LM. Inhibition of epithelial cell matrix metalloproteinases by tetracyclines. *J Periodontal Res* 1993;28(5):379-85.
- 36- Milano S, Arcoletto F, D'Agostino P, Cillari E. Intraperitoneal injection of tetracyclines protects mice from lethal endotoxemia downregulating inducible nitric oxide synthase in various organs and cytokine and nitrate secretion in blood. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(1):117-21.
- 37- Kornman KS, Karl EH. The effect of long-term low-dose tetracycline therapy on the subgingival microflora in refractory adult periodontitis. *J Periodontol* 1982;53(10):604-10.
- 38- Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, *et al*. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J Periodontol* 2000;71(4):521-32.
- 39- Golub LM, Ciancio S, Ramamurthy NS, Leung M, McNamara TF. Low-dose doxycycline therapy: effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. *J Periodontal Res* 1990;25(6):321-30.
- 40- Golub LM, Wolff M, Roberts S, Lee HM, Leung M, Payonk GS. Treating periodontal diseases by blocking tissue-destructive enzymes. *J Am Dent Assoc* 1994;125(2):163-9; discussion 9-71.
- 41- Crout RJ, Lee HM, Schroeder K, Crout H, Ramamurthy NS, Wiener M, *et al*. The "cyclic" regimen of low-dose doxycycline for adult periodontitis: a preliminary study. *J Periodontol* 1996;67(5):506-14.
- 42- Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, Ryan ME, Sorsa T, Salo T, *et al*. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res* 1997;46(8):310-9.
- 43- Golub LM, McNamara TF, Ryan ME, Kohut B, Blieden T, Payonk G, *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.
- 44- Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, *et al*. Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing: post-treatment effects. *J Clin Periodontol* 2001;28(8):782-9.
- 45- Novak MJ, Johns LP, Miller RC, Bradshaw MH. Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis. *J Periodontol* 2002;73(7):762-9.
- 46- Gapski R, Barr JL, Sarment DP, Layher MG, Socransky SS, Giannobile WV. Effect of systemic matrix metalloproteinase inhibition on periodontal wound repair: a proof of concept trial. *J Periodontol* 2004;75(3):441-52.
- 47- Thomas JG, Metheny RJ, Karakiozis JM, Wetzel JM, Crout RJ. Long-term sub-antimicrobial doxycycline (Periostat) as adjunctive management in adult periodontitis: effects on subgingival bacterial population dynamics. *Adv Dent Res* 1998;12(2):32-9.
- 48- Walker C, Thomas J, Nango S, Lennon J, Wetzel J, Powala C. 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.
- 49- Golub LM, Elburki MS, Walker C, Ryan M, Sorsa T, Tenenbaum H, *et al*. Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases. *Int Dent J* 2016;66(3):127-35.
- 50- Morton RS, Dongari-Bagtzoglou AI. Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 2001;72(4):461-9.
- 51- Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2005;32 Suppl 6:108-29.
- 52- Klein DC, Raisz LG. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinol* 1970;86(6):1436-40.
- 53- Goldhaber P. Tissue culture studies of bone as a model system for periodontal research. *J Dent Res* 1971;50(2):278-87.
- 54- Goodson JM, Dewhirst FE, Brunetti A. Prostaglandin E2 levels and human periodontal disease. *Prostaglandins* 1974;6(1):81-5.
- 55- Salvi GE, Lang NP. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non-selective) on the treatment of periodontal diseases. *Curr Pharm Des* 2005;11(14):1757-69.
- 56- ElAttar TM. Prostaglandin E2 in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins* 1976;11(2):331-41.
- 57- Offenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodontal Res* 1986;21(2):101-12.
- 58- FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345(6):433-42.
- 59- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971;231(25):232-5.
- 60- Williams RC, Jeffcoat MK, Wechter WJ, Johnson HG, Kaplan ML, Goldhaber P. Non-steroidal anti-inflammatory drug treatment of periodontitis in beagles. *J Periodontal Res* 1984;19(6):633-7.

- 61- Williams RC, Jeffcoat MK, Kaplan ML, Goldhaber P, Johnson HG, Wechter WJ. Flurbiprofen: a potent inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *Sci* 1985;227(4687):640-2.
- 62- Goldhaber P, Rabadjija L, Beyer WR, Kornhauser A. Bone resorption in tissue culture and its relevance to periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1973;87(5):1027-33.
- 63- Gomes BD, Hausmann E, Wienfeld N, De Luca C. Prostaglandins: bone resorption stimulating factors released from monkey gingiva. *Calcif Tissue Res* 1976;19(4):285-93.
- 64- Nyman S, Schroeder HE, Lindhe J. Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. *J Periodontol* 1979;50(9):450-61.
- 65- Weaks-Dybvig M, Sanavi F, Zander H, Rifkin BR. The effect of indomethacin on alveolar bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontal Res* 1982;17(1):90-100.
- 66- Waite IM, Saxton CA, Young A, Wagg BJ, Corbett M. The periodontal status of subjects receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Periodontal Res* 1981;16(1):100-8.
- 67- Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Rolla A, Stubbs D, Teoh KW, *et al.* Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol* 1989;60(9):485-90.
- 68- Jeffcoat MK, Page R, Reddy M, Wannawisute A, Waite P, Palcanis K, *et al.* Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontal Res* 1991;26(5):415-21.
- 69- Bezerra MM, de Lima V, Alencar VB, Vieira IB, Brito GA, Ribeiro RA, *et al.* Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2000;71(6):1009-14.
- 70- Holzhausen M, Rossa Junior C, Marcantonio Junior E, Nassar PO, Spolidorio DM, Spolidorio LC. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol* 2002;73(9):1030-6.
- 71- Haffajee AD, Dibart S, Kent RL, Jr, Socransky SS. Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. *J Clin Periodontol* 1995;22(8):618-27.
- 72- Bragger U, Muhle T, Fourmousis I, Lang NP, Mombelli A. Effect of the NSAID flurbiprofen on remodelling after periodontal surgery. *J Periodontal Res* 1997;32(7):575-82.
- 73- Liu D, Xu JK, Figliomeni L, Huang L, Pavlos NJ, Rogers M, *et al.* Expression of RANKL and OPG mRNA in periodontal disease: possible involvement in bone destruction. *Int J Molec Med* 2003;11(1):17-21.
- 74- Valverde P, Kawai T, Taubman MA. Selective blockade of voltage-gated potassium channels reduces inflammatory bone resorption in experimental periodontal disease. *J Bone Mineral Res* 2004;19(1):155-64.
- 75- Belibasakis GN, Johansson A, Wang Y, Chen C, Kalfas S, Lerner UH. The cytolethal distending toxin induces receptor activator of NF-kappaB ligand expression in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *Infect Immun* 2005;73(1):342-51.
- 76- Rodan GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:375-88.
- 77- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2961-78.
- 78- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis--an update. *Horm Metab Res* 1997;29(3):145-50.
- 79- Teronen O, Heikkila P, Kontinen YT, Laitinen M, Salo T, Hanemaaijer R, *et al.* MMP inhibition and downregulation by bisphosphonates. *Ann N.Y. Acad Sci* 1999;878:453-65.
- 80- Nakaya H, Osawa G, Iwasaki N, Cochran DL, Kamoi K, Oates TW. Effects of bisphosphonate on matrix metalloproteinase enzymes in human periodontal ligament cells. *J Periodontol* 2000;71(7):1158-66.
- 81- Brunsvold MA, Chaves ES, Kornman KS, Aufdemorte TB, Wood R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol* 1992;63(10):825-30.
- 82- Reddy MS, Weatherford TW 3rd, Smith CA, West BD, Jeffcoat MK, Jaks TM. Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol* 1995;66(3):211-7.
- 83- Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003;74(3):391-401.
- 84- Elliott MJ, Feldmann M, Maini RN. TNF alpha blockade in rheumatoid arthritis: rationale, clinical outcomes and mechanisms of action. *Int J Immunopharmacol* 1995;17(2):141-5.
- 85- Dinarello CA. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4(4):378-85.
- 86- Levine SJ. Mechanisms of soluble cytokine receptor generation. *J Immunol* 2004;173(9):5343-8.
- 87- Wooley PH, Dutcher J, Widmer MB, Gillis S. Influence of a recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor FC fusion protein on type II collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol* 1993;151(11):6602-7.
- 88- Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008;79(9):1645-51.
- 89- Di Paola R, Mazzone E, Muia C, Crisafulli C, Terrana D, Greco S, *et al.* Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *Br J Pharmacol* 2007;150(3):286-97.
- 90- Waykole YP, Doiphode SS, Rakhewar PS, Mhaske M. Anticytokine therapy for periodontal diseases: Where are we now? *J Indian Soc*

- Periodontol 2009;13(2):64-8.
- 91- Southan GJ, Szabo C. Selective pharmacological inhibition of distinct nitric oxide synthase isoforms. *BiochemPharmacol* 1996;51(4):383-94.
- 92- Brennan PA, Thomas GJ, Langdon JD. The role of nitric oxide in oral diseases. *Arch Oral Biol* 2003;48(2):93-100.
- 93- Boughton-Smith NK, Evans SM, Hawkey CJ, Cole AT, Balsitis M, Whittle BJ, *et al.* Nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Lancet* 1993;342(8867):338-40.
- 94- Middleton SJ, Shorthouse M, Hunter JO. Increased nitric oxide synthesis in ulcerative colitis. *Lancet* 1993;341(8843):465-6.
- 95- Lohinai Z, Stachlewitz R, Virag L, Szekely AD, Hasko G, Szabo C. Evidence for reactive nitrogen species formation in the gingivomucosal tissue. *J Dent Res* 2001;80(2):470-5.
- 96- Herrera BS, Martins-Porto R, Campi P, Holzhausen M, Teixeira SA, Mendes GD, *et al.* Local and cardiorenal effects of periodontitis in nitric oxide-deficient hypertensive rats. *Arch Oral Biol* 2011;56(1):41-7.
- 97- Lohinai Z, Benedek P, Feher E, Gyorfí A, Rosivall L, Fazekas A, *et al.* Protective effects of mercaptoethylguanidine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in ligature-induced periodontitis in the rat. *Br J Pharmacol* 1998;123(3):353-60.
- 98- Leitao RF, Ribeiro RA, Chaves HV, Rocha FA, Lima V, Brito GA. Nitric oxide synthase inhibition prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2005;76(6):956-63.
- 99- Kantarci A, Van Dyke TE. Lipoxins in chronic inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(1):4-12.
- 100-Serhan CN, Maddox JF, Petasis NA, Akritopoulou-Zanze I, Papayianni A, Brady HR, *et al.* Design of lipoxin A4 stable analogs that block transmigration and adhesion of human neutrophils. *Biochem* 1995;34(44):14609-15.
- 101-Pouliot M, Clish CB, Petasis NA, Van Dyke TE, Serhan CN. Lipoxin A(4) analogues inhibit leukocyte recruitment to *Porphyromonas gingivalis*: a role for cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. *Biochem* 2000;39(16):4761-8.
- 102-Serhan CN, Jain A, Marleau S, Clish C, Kantarci A, Behbehani B, *et al.* Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J Immunol* 2003;171(12):6856-65.
- 103-Preshaw, P. M. 2008. Host response modulation in periodontics. *Periodontol* 2000 48:92-110.
- 104-Reddy, M. S., N. C. Geurs, and J. C. Gunsolley. 2003. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 8 (1):12-37.
- 105-Gorska, R., and M. Nedzi-Gora. 2006. The effects of the initial treatment phase and 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 (Warsz)* 54 (6):419-426.
- 106-Crout, R. J., H. M. Lee, K. Schroeder, H. Crout, N. S. Ramamurthy, M. Wiener, and L. M. Golub. 1996. The "cyclic" regimen of low-dose doxycycline for adult periodontitis: a preliminary study. *J Periodontol* 67 (5):506-514.
- 107-Caton, J. G., S. G. Ciancio, T. M. Blieden, M. Bradshaw, R. J. Crout, A. F. Hefti, J. M. Massaro, A. M. Polson, J. Thomas, and C. Walker. 2000. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J Periodontol* 71 (4):521-532.
- 108-Emingil, G., G. Atilla, T. Sorsa, H. Luoto, L. Kirilmaz, and H. Baylas. 2004. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 75 (1):106-115.
- 109-Choi, D. H., I. S. Moon, B. K. Choi, J. W. Paik, Y. S. Kim, S. H. Choi, and C. K. Kim. 2004. Effects of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8, and gingival tissue MMP-9, TIMP-1 and IL-6 levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 39 (1):20-26.
- 110-Lee, J. Y., Y. M. Lee, S. Y. Shin, Y. J. Seol, Y. Ku, I. C. Rhyu, C. P. Chung, and S. B. Han. 2004. Effect of subantimicrobial dose doxycycline as an effective adjunct to scaling and root planing. *J Periodontol* 75 (11):1500-1508.
- 111-Smiley, C. J., S. L. Tracy, E. Abt, B. S. Michalowicz, M. T. John, J. Gunsolley, C. M. Cobb, J. Rossmann, S. K. Harrel, J. L. Forrest, P. P. Hujuel, K. W. Noraian, H. Greenwell, J. Frantsve-Hawley, C. Estrich, and N. Hanson. 2015. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc* 146 (7):508-524 e505.
- 112-Preshaw, P. M., B. Lauffart, P. Brown, E. Zak, and P. A. Heasman. 1998. Effects of ketorolac tromethamine mouthrinse (0.1%) on crevicular fluid prostaglandin E2 concentrations in untreated chronic periodontitis. *J Periodontol* 69 (7):777-783.
- 113-Heasman, P. A., D. K. Benn, P. J. Kelly, R. A. Seymour, and D. Aitken. 1993. The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non-surgical management of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 20 (6):457-464.
- 114-Heasman, P. A., and F. J. Hughes. 2014. Drugs, medications and periodontal disease. *Br Dent J* 217 (8):411-419.
- 115-Pinho Mde, N., L. B. Pereira, S. L. de Souza, D. B. Palioto, M. F. Grisi, A. B. Novaes, Jr., and M. Taba, Jr. 2008. Short-term effect of COX-2 selective inhibitor as an adjunct for the treatment of periodontal disease: a clinical double-blind study in humans. *Braz Dent J* 19 (4):323-328.
- 116-Ozgoren, O., H. Develioglu, G. Guncu, A. Akman, and E. Berker. 2014. The adjunctive effect of tenoxicam during non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and gingival crevicular fluid levels of MMP-8 and TNF-alpha in patients with chronic periodontitis - randomized, double-blind clinical trial. *Adv Clin Exp Med* 23 (4):559-565.

- 117-Giannobile, W. V. 2008. Host-response therapeutics for periodontal diseases. *J Periodontol* 79 (8 Suppl):1592-1600.
- 118-Rocha, M., L. E. Nava, C. Vazquez de la Torre, F. Sanchez-Marin, M. E. Garay-Sevilla, and J. M. Malacara. 2001. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol* 72 (2):204-209.
- 119-Takaishi, Y., T. Ikeo, T. Miki, Y. Nishizawa, and H. Morii. 2003. Suppression of alveolar bone resorption by etidronate treatment for periodontal disease: 4- to 5-year follow-up of four patients. *J Int Med Res* 31 (6):575-584.
- 120-Lane, N., G. C. Armitage, P. Loomer, S. Hsieh, S. Majumdar, H. Y. Wang, M. Jeffcoat, and T. Munoz. 2005. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 76 (7):1113-1122.
- 121-El-Shinnawi, U. M., and S. I. El-Tantawy. 2003. The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *J Int Acad Periodontol* 5 (1):5-10.
- 122-Jeffcoat, M. K., G. Cizza, W. J. Shih, R. Genco, and A. Lombardi. 2007. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 9 (3):70-76.
- 123-Graziani, F., S. Cej, A. Guerrero, F. La Ferla, M. Vano, M. Tonetti, and M. Gabriele. 2009. Lack of short-term adjunctive effect of systemic neridronate in non-surgical periodontal therapy of advanced generalized chronic periodontitis: an open label-randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 36 (5):419-427.
- 124-Pers, J. O., A. Saraux, R. Pierre, and P. Youinou. 2008. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 79 (9):1645-1651.
- 125-Mayer, Y., A. Balbir-Gurman, and E. E. Machtei. 2009. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 80 (9):1414-1420.
- 126-Mayer, Y., R. Elimelech, A. Balbir-Gurman, Y. Braun-Moscovici, and E. E. Machtei. 2013. Periodontal condition of patients with autoimmune diseases and the effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Periodontol* 84 (2):136-142.
- 127-Nilsson, M., and S. Kopp. 2008. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 79 (9):1689-1696.
- 128-Jagdish, R., and D. S. Mehta. 2014. Comparative evaluation of the efficacy of the cyclooxygenase pathway inhibitor and nitric oxide synthase inhibitor in the reduction of alveolar bone loss in ligature induced periodontitis in rats: An experimental study. *J Indian Soc Periodontol* 18 (1):59-64.
- 129-Nemec, A., Z. Pavlica, M. Petelin, D. A. Crossley, M. Sentjurc, A. Jerin, D. Erzen, I. Zdovc, T. Hitti, and U. Skaleric. 2010. Systemic use of selective iNOS inhibitor 1400W or non-selective NOS inhibitor L-NAME differently affects systemic nitric oxide formation after oral *Porphyromonas gingivalis* inoculation in mice. *Arch Oral Biol* 55 (7):509-514.
- 130-Van Dyke, T. E. 2008. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol* 79 (8 Suppl):1601-1608.
- 131-Kantarci, A., H. Hasturk, and T. E. Van Dyke. 2006. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol* 2000 40:144-163.
- 132-Serhan, C. N. 2008. Controlling the resolution of acute inflammation: a new genus of dual anti-inflammatory and proresolving mediators. *J Periodontol* 79 (8 Suppl):1520-1526.
- 133-Hasturk, H., A. Kantarci, T. Ohira, M. Arita, N. Ebrahimi, N. Chiang, N. A. Petasis, B. D. Levy, C. N. Serhan, and T. E. Van Dyke. 2006. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J* 20 (2):401-403.
- 134-Serhan, C. N., A. Jain, S. Marleau, C. Clish, A. Kantarci, B. Behbehani, S. P. Colgan, G. L. Stahl, A. Merched, N. A. Petasis, L. Chan, and T. E. Van Dyke. 2003. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J Immunol* 171 (12):6856-6865.
- 135-Gao, L., D. Faibish, G. Fredman, B. S. Herrera, N. Chiang, C. N. Serhan, T. E. Van Dyke, and R. Gyurko. 2013. Resolvin E1 and chemokine-like receptor 1 mediate bone preservation. *J Immunol* 190 (2):689-694.
- 136-Zhu, M., T. E. Van Dyke, and R. Gyurko. 2013. Resolvin E1 regulates osteoclast fusion via DC-STAMP and NFATc1. *FASEB J* 27 (8):3344-3353.
- 137-Hasturk, H., A. Kantarci, E. Goguet-Surmenian, A. Blackwood, C. Andry, C. N. Serhan, and T. E. Van Dyke. 2007. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol* 179 (10):7021-7029.
- 138-Lee, C. T., R. Teles, A. Kantarci, T. Chen, J. McCafferty, J. R. Starr, L. C. Brito, B. J. Paster, and T. E. Van Dyke. 2016. Resolvin E1 Reverses Experimental Periodontitis and Dysbiosis. *J Immunol* 197 (7):2796-2806.
- 139-Fredman, G., S. F. Oh, S. Ayilavarapu, H. Hasturk, C. N. Serhan, and T. E. Van Dyke. 2011. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by Resolvin E1. *PLoS One* 6 (9):e24422.
- 140-Van Dyke T. 2017. Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Mol Aspects Med*.

Endereço para correspondência:

Marinella Holzhausen

Avenida Professor Lineu Prestes, 2227

Departamento de Estomatologia – Disciplina de Periodontia

CEP: 05508-000 – Faculdade de Odontologia – Universidade de São

Paulo – São Paulo, Brasil

Tel.: +55 11 2648-8051

E-mail: marinella@usp.br