

A doxíciclina como adjuvante no tratamento da periodontite

The doxycycline as adjunctive in the periodontal treatment

Dennia Perez de Andrade¹

Débora Pallos²

Lilibeth Ferraz de Brito Penna Forte³

Lucilene Hernandez Ricardo⁴

1- Doutoranda em Biopatologia Bucal –
Universidade do Estado de São Paulo –
UNESP

2- Profa. Dra. Disciplina de Periodontia –
UNITAU

3- Doutoranda em Biopatologia Bucal –
Universidade do Estado de São Paulo –
UNESP

4- Pesquisador visitante doutor do
programa de mestrado em odontologia
da subárea Periodontia da UNITAU

RESUMO

O objetivo do tratamento periodontal é a redução ou remoção de espécies periodontopatogênicas das superfícies dentárias, isso pode ser alcançado através do tratamento mecânico e em alguns casos por meio do uso adjunto de terapia química. As tetraciclina possuem uma boa absorção via oral, sendo que a doxíciclina é melhor absorvida do que o cloridrato de tetraciclina. A proposta desse estudo foi por meio de revisão da literatura, avaliar o uso da doxíciclina, uma tetraciclina semi-sintética, como terapia adjunta no tratamento periodontal. A doxíciclina pode ser administrada topicamente ou via sistêmica, em doses terapêuticas ou em baixas dosagens. A administração sistêmica mostrou-se eficaz em casos de periodontite agressiva, abscesso periodontal e periodontite crônica. O uso local mostrou-se benéfico em pacientes com periodontite crônica, pacientes em manutenção, periodontite agressiva e ainda superfícies de difícil acesso para raspagem. Baixas doses de doxíciclina por via sistêmica demonstraram eficácia na periodontite crônica quando associada à raspagem e alisamento radicular. Porém, recomenda-se o uso prudente de antibióticos para que seja evitada a seleção de cepas resistentes.

Palavras-chave: Doxíciclina; Antibióticos; Periodontite

ABSTRACT

Periodontal treatment objective is the reduction or removal of periodontal species of dental surfaces; this can be achieved through mechanical treatment and in some cases through chemical adjunct therapy. The tetracyclines have a good oral absorption, and doxycycline is better absorbed than tetracycline hydrochloride. The proposal that study was through the literature review to evaluate the use of doxycycline, a semi-synthetic tetracycline, as adjunctive treatment in periodontal management programs. Tetracycline have a satisfactory oral absorptions, anti-inflammatory and bacteriostatic properties. They are a large spectrum antibiotic and have clinical efficacy against anaerobic, aerobic, cocos, gram-positive and gram-negative bacteria. The administration of doxycycline can be topic or systemic, with sub-antimicrobial or usual therapeutic dosage. The systemic administration has been shown effective in aggressive periodontitis and periodontal abscess. Local administration has been shown effective in adult periodontitis, periodontitis and difficult access for scaling and root planning. Low dosage of systemic doxycycline has showed effective in adult periodontitis, when associated with scaling and root planning. Therefore, the prudent use of antibiotics is suggested in order to prevent the development of drug resistant bacterial strains.

Key words: Doxycycline; Antibiotic; Periodontitis

Correspondência:

Rua Professor Roberval Froes, 390,
ap 193-B – Jardim Esplanada II
São José dos Campos-SP / CEP 12220-
260 Tel: 12 9106 1150/ 12 3922 3939
e-mail: dennia@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A doença periodontal tem como fator etiológico o biofilme dental o qual deposita-se sobre superfícies dentárias atingindo indivíduos geneticamente suscetíveis. Vários microorganismos compõem o biofilme na doença periodontal, dentre eles destacam-se *Agregatbacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tanerella forsythus*, *Campylobacter rectus* entre outras¹. O objetivo do tratamento

periodontal é a redução ou remoção dessas espécies periodontopatogênicas das superfícies dentárias.

A terapia utilizada no tratamento para conter a infecção localizada ou generalizada da doença periodontal constitui os meios mecânicos ou químicos. Os meios mecânicos de controle incluem o uso do fio dental e escova dentária, ambos praticados pelo paciente, e a raspagem dental e o alisamento radicular feitos por um profissional. Segundo Ishikawa e Baehni (2004)² o tratamento mecânico deve ser

visto como a pedra fundamental da terapêutica periodontal e deve ser considerado o padrão ouro para comparação entre os tratamentos. Os meios químicos incluem a administração de drogas seja por via sistêmica, irrigação subgengival ou por meios de bochechos com colutórios ou enxaguatórios bucais.

O interesse no uso do antibiótico complementando a terapia iniciou-se com a "hipótese de placa específica"³. Um dos antibióticos mais utilizados no tratamento periodontal é a tetraciclina e suas formas semi-sintéticas, a doxiciclina e a minociclina.

As tetraciclinas possuem uma boa absorção via oral, sendo que a doxiciclina é melhor absorvida do que o cloridrato de tetraciclina. São bacteriostáticas, inibem a síntese protéica bacteriana, possuem largo espectro e apresentam-se eficazes contra Gram-positivos e Gram-negativos, cocos, aeróbios e anaeróbios e possuem a capacidade de interagir com tecidos dentários⁴. Recentemente tem sido relatada propriedade antiinflamatória das tetraciclinas, inibindo a matriz de metaloproteinases e outras enzimas colagenolíticas que destroem o colágeno, estrutura básica do periodonto e podem facilitar a aderência de fibronectina à superfície radicular, o que facilita a regeneração de ligamento periodontal⁵. Além disso, as tetraciclinas inibem a reabsorção óssea *in vitro*⁶.

Os efeitos adversos mais frequentes causados pelas tetraciclinas e suas formas semi-sintéticas são os distúrbios gastrointestinais, incluindo anorexia, vômito, náuseas e diarreia, ulcerações na boca, irritação da região perianal e reação de fotossensibilidade, entre outros⁷. Portanto o objetivo desta revisão da literatura é de discutir os benefícios adicionais do uso de doxiciclina como adjunto ao tratamento periodontal convencional (terapia mecânica).

REVISÃO DE LITERATURA

A tetraciclina, a doxiciclina e a minociclina são frequentemente empregadas no tratamento de infecções clínicas humanas tanto na medicina quanto na odontologia⁸⁻¹¹. Na medicina, o uso da tetraciclina tem sido promissor no tratamento da osteoporose¹², e osteoartrite avançada¹⁰. Acredita-se que compostos modificados de tetraciclina – CMTs- podem inibir um colapso celular em casos de câncer¹¹ enfim, desordens médicas

caracterizadas por excessiva atividade de metaloproteinase⁹.

Na doença periodontal, o antibiótico seria administrado com intuito de agir na placa bacteriana subgengival, fator etiológico local primário. Grenier et al (2002)¹³ sugeriram que a doxiciclina e os CMTs, têm potencial para inibir proteinases bacterianas, as quais contribuem para degradação tecidual durante a periodontite.

Para se evitar um antagonismo entre os antibióticos, deve-se evitar o uso concomitante entre bactericidas – penicilinas e os bacteriostáticos – tetraciclinas¹⁴. As tetraciclinas são bacteriostáticas, inibindo a síntese protéica bacteriana através de ligação aos ribossomos 30S, e não aos 50S como os macrolídeos e lincosaminas^{7,14-16}. Se houver comprometimento do sistema imunológico, é aconselhável o uso de uma droga bactericida¹⁷.

As tetraciclinas possuem uma boa absorção por via oral, sendo que a doxiciclina (100%) e a minociclina (95%) são melhor absorvidas do que o cloridrato de tetraciclina (75%)^{16,17}. Alguns cuidados devem ser tomados por parte do paciente ao ingerir a tetraciclina; sua ingestão deve ser feita com o estômago vazio, uma vez que sua absorção pode ser prejudicada se esta recomendação não for seguida. No entanto, a doxiciclina e a minociclina não sofrem influência da administração de comida ou leite¹⁴. A inibição da absorção das tetraciclinas pode ocorrer se, juntos a estas, forem administrados antiácidos à base de alumínio, cálcio, ou magnésio, preparações contendo ferro ou sais de bismuto, carbonato de lítio, fenitoína e digoxina^{7, 16}.

As tetraciclinas são distribuídas à maioria dos fluidos orgânicos, podendo localizar-se nos ossos, fígado, baço e dentes. Atingem nível sérico dentro de 2 a 4 horas, atravessam a barreira placentária e são excretadas pelo leite⁷. A doxiciclina é eliminada pelas fezes enquanto outras tetraciclinas são excretadas por filtração glomerular nos rins. Estão contra-indicadas para mulheres grávidas, crianças menores de 12 anos, pacientes com doenças hepáticas, insuficiência renal e lúpus eritematoso⁷.

Interações medicamentosas como a potencialização dos efeitos dos anticoagulantes cumarínicos, diminuição de eficácia dos anticoncepcionais contendo estrogênio, aumento da biodisponibilidade de digoxina, produção de efeitos anticoagulantes da heparina e interferência

nos efeitos bactericidas das penicilinas⁷ podem ser observados com a administração das tetraciclina.

A administração de antibióticos pode auxiliar como terapia adjunta, não substituindo a drenagem, raspagem e alisamento radicular e outros procedimentos periodontais¹⁷. Porém há críticas quanto ao uso indiscriminado de antibióticos por se criar uma microbiota resistente. Goodson e Tanner (1992)¹⁸ avaliaram a resistência de antimicrobianos após o tratamento com tetraciclina. Os principais microrganismos resistentes foram cocos Gram-positivos compatíveis com a saúde gengival. Após um mês, os níveis de microrganismos resistentes eram compatíveis aos de antes do tratamento. Nenhum bastonete Gram-negativo foi encontrado. Feres et al. (1990)¹⁹ em outra pesquisa, verificaram que, após 14 dias de administração de doxiciclina, os pacientes apresentaram aumento na proporção de *Streptococcus* e redução na proporção de *Actinomyces* durante a administração do antibiótico. Cessada a terapia antibiótica, as espécies voltaram a seus níveis de proporção inicial, mostrando (no caso dos *Streptococcus*) uma resistência rapidamente reversível. Patógenos periodontais não foram significativamente alterados pela administração oral da dosagem terapêutica convencional da doxiciclina. Alguns estudos foram realizados para se determinar os efeitos dos regimes de baixas doses no desenvolvimento de resistência bacteriana na microbiota subgengival e observaram que não houve desenvolvimento de resistência microbiana²⁰. Entretanto o uso indiscriminado de antibióticos para profilaxia e tratamento de infecções bacterianas tem levado ao aumento de patógenos resistentes^{8, 20, 21}. Van Winkelhoff et al (2000)²¹ relataram que grandes diferenças têm sido observadas entre os países europeus em se tratando do uso sistêmico de drogas. Portanto, o uso de antibióticos não pode ser cegamente defendido como rotina básica no tratamento da periodontite do adulto, considerando-se o risco de desenvolvimento de bactérias resistentes.

Entretanto, alguns autores como Ingman et al (1996)²² enfatizaram a importância da doxiciclina como possível substância adjunta no tratamento da periodontite do adulto pelo fato de baixos níveis de inibidores de matriz de metaloproteinase e inibidores endógenos estarem presentes no FCG de pacientes com este tipo de periodontite.

Rodrigues et al (2004)²³ observaram que as tetraciclina administradas local ou sistemicamente resultam na seleção de cepas transitoriamente resistentes a essas drogas.

Além dos aspectos relacionados à resistência, outra preocupação freqüente é a que envolve os efeitos colaterais causados pelo uso de antibióticos; estes devem ser considerados para que se cause o menor transtorno possível ao paciente. Dentre os efeitos colaterais, os principais são as náuseas, vômitos, diarreia e efeitos gastrointestinais, anorexia, secura de boca, glossite, estomatite, insuficiência renal. Reações de fotossensibilidade, urticária, anemia hemolítica entre outros, também podem estar presentes¹⁴.

As tetraciclina usadas na odontologia podem ser administradas de duas maneiras: uso sistêmico (inclusive baixas doses administradas sistemicamente) ou uso local.

Vários estudos foram desenvolvidos usando-se as tetraciclina por via sistêmica e geralmente foram realizados em pacientes com periodontite agressiva, periodontite refratária, abscesso periodontais²⁴⁻²⁷. Quando administradas em pacientes refratários, a doxiciclina mostrou-se eficaz na redução de microrganismos como *Agregatbacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, mas após sete meses de tratamento não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo placebo e o antibiótico²⁵.

Segundo Walker et al (1993)²⁸ o paciente era considerado como refratário quando continuava a apresentar perda de inserção, apesar de inúmeras intervenções periodontais como debridamento e terapia cirúrgica, sendo nestes casos de grande valor terapêutico o uso de tetraciclina e outros antibióticos. De acordo com Golub et al (1994)⁶ a liberação lenta da doxiciclina pela superfície radicular na sua forma ativa, (substância) prolonga sua atividade antimicrobiana e pode alterar as propriedades adesivas bacterianas, modificando a sua colonização.

Em relação a periodontite agressiva, a prescrição recomendada para tratamento foi de 100mg de doxiciclina ao dia, por 14 a 21 dias²⁴. Low e Ciancio (1990)²⁴ observaram que, no caso de periodontite agressiva, a atividade das collagenases era inibida quando da administração da doxiciclina em conjunto com terapia periodontal convencional.

Regimes de drogas em série foram estudados em periodontite e até o momento incluem administração inicial de doxiciclina sistêmica seguida por amoxicilina + ácido clavulânico²⁹ ou metronidazol^{30, 31}. O uso seqüencial de drogas supera o risco potencial de antagonismo entre antibióticos bacteriostáticos e bactericidas. Alguns estudos foram realizados usando-se a administração da doxiciclina mais amoxicilina/ clavulanato de potássio em pacientes com periodontite recorrente e progressiva. Observaram que a redução na profundidade de bolsa foi obtida com maior êxito naqueles pacientes que receberam o uso seqüencial de antibióticos, demonstrando vantagens deste em relação ao uso de somente um medicamento³¹.

A eficácia da doxiciclina seguida da administração do metronidazol também foi observada em pacientes com periodontite recorrente. Aitken et al (1992)³⁰ em seus estudos, concluíram que o metronidazol pode prevenir a doença recorrente em pacientes que receberam tratamento prévio com a doxiciclina.

Vários estudos relataram a administração sistêmica inicial de 200mg de doxiciclina, seguidas de 100mg ao dia durante 14 a 21 dias^{7,17,25-27}. A dosagem no primeiro dia apresentou variação: alguns autores prescreveram 100mg como dose inicial^{19,24}.

O uso de uma dose maior num período mais curto foi defendido por Haffajee et al (1988)³² por verificarem, neste caso, uma diminuição de bactérias Gram negativas e um menor número de espécies resistentes em relação aos pacientes que receberam uma dose menor num período mais longo.

Alguns autores recomendaram baixas dosagens de doxiciclina – BDD – por um longo período com intuito de inibir a ação das collagenases do hospedeiro^{6, 33, 34, 36}. Preshaw et al (2008)³⁷ afirmaram que o uso adjunto de baixas doses de doxiciclina à raspagem e alisamento radicular pôde melhorar significativamente a saúde periodontal em pacientes com doença periodontal quando comparados com os que receberam apenas raspagem e alisamento radicular.

Ciancio e Ashley (1998)³⁶ em seus experimentos verificaram que o uso adjunto de BDD (20mg) é uma terapêutica efetiva e bem tolerada, a qual pode trazer melhoras nos índices periodontais e à saúde periodontal. A utilização de BDD (20mg) pode inibir a destruição tecidual devido a

sua ação antiinflamatória⁸, aumentar a saúde periodontal em pacientes com periodontite do adulto, e ainda reduzir o nível do fluido crevicular e prevenir a perda de inserção em periodontite do adulto.³⁵ Foi constatado que, no tratamento com baixas dosagens de doxiciclina, as alterações microbianas na microbiota associada à periodontite do adulto se devem às propriedades anti-colagenases e não aos seus efeitos antimicrobianos²⁸.

Emingil et al (2008)³⁸ concluíram que a terapia com baixas doses de doxiciclina – 20mg (SDD) em combinação com Raspagem e Alisamento Radicular (RAR) reduziram os níveis de matriz de metaloproteinase induzida no fluido crevicular gengival e melhoraram os parâmetros clínicos periodontais em pacientes com periodontite crônica quando comparados com RAR + placebo.

Genco (1991)³⁹ concluiu que o uso tópico do antimicrobiano poderia ser eficaz quando administrado adjunto ao debridamento ou à terapia regenerativa, mas que poderia ser questionável em caso de periodontite refratária. Greenstein e Polson (1998)⁴⁰ em revisão de literatura, concluíram que a droga local poderia ser usada adjunta ao tratamento convencional, principalmente em casos de periodontite recorrente ou refratária e ainda em superfícies de difícil acesso para a raspagem e alisamento radicular. Newman et al. (1994)⁴¹ analisaram pacientes em manutenção periodontal que necessitavam de tratamento para periodontite recorrente. Observaram que aqueles pacientes que foram tratados com raspagem e alisamento radicular mais fibra de tetraciclina demonstraram maior ganho de inserção e significativa diminuição no sangramento à sondagem comparada à raspagem e alisamento radicular sozinhos. Concluíram, portanto, que sistemas de administração local com diferentes agentes antimicrobianos (fibras de tetraciclina, polímeros de doxiciclina, chip de clorexidina, gel de metronidazol e gel de minociclina) podem aumentar a saúde periodontal⁴⁰. Afirmaram ainda, que esses medicamentos tinham a capacidade de liberar altas concentrações de antimicrobianos nos sítios periodontais infeccionados ocupando importante papel no tratamento das periodontites oferecendo, portanto, ao dentista método adicional no controle das doenças periodontais.

O tratamento com polímeros de doxiciclina (consiste numa mistura de pó e

líquido de hyclato de doxiciclina que é injetado no sulco gengival na forma de gel e que em contato com fluido crevicular gengival ou na saliva se solidifica) não resultou em grandes mudanças na proporção de bactérias resistentes no biofilme subgengival ou saliva, mas reduziu significativamente o número de bactérias anaeróbias no biofilme. A aplicação local de agentes antimicrobianos pareceu ser mais apropriada para tratamento de periodontite recorrente ou refratária e ainda, superfície de difícil acesso para raspagem e alisamento radicular⁴⁰.

Grupta et al (2008)⁴² observaram que o tratamento com gel de hyclato de doxiciclina 10% e gel de clorexidina como adjuvante a RAR melhoraram os níveis de inserção clínica e reduziram a profundidade de sondagem de forma mais efetiva do que somente a RAR no tratamento de pacientes com periodontite crônica.

Os benefícios observados pelo uso da administração local de doxiciclina não são uma unanimidade encontrada entre os pesquisadores. Tomasi et al (2008)⁴³ observaram que o gel de doxiciclina a 8,8% como adjunto no retratamento de bolsas periodontais patológicas persistentes não melhorou significativamente os resultados em termos de redução na profundidade de sondagem e ganho de inserção relativa comparado ao debridamento mecânico sozinho. Em 2008, Bogren et al.⁴⁴ com o objetivo de avaliar os parâmetros clínicos e microbiológicos no tratamento mecânico associado a gel de doxiciclina 8,8% acompanharam 128 pacientes com ao menos 4 dentes com bolsas periodontais $\geq$ 5mm que foram divididos em dois grupos: 1)Teste: tratamento mecânico associado a gel de doxiciclina 8,8% aplicados no *baseline*, aos 3 meses, 1 e 2 anos e 2)Controle: tratamento mecânico nos mesmos períodos do Teste. As avaliações clínicas e microbiológicas foram realizadas no *baseline*, 3 meses, 1 e 2 anos. Os autores concluíram que apesar de na avaliação de 3 meses benefícios nos parâmetros clínicos terem sido observados no grupo teste, aplicações repetidas uma vez por ano não demonstraram benefícios nos mesmos e nos parâmetros microbiológico melhores do que aqueles observados no tratamento mecânico subgengival (controle).

Ao se decidir pelo uso de antibióticos no tratamento periodontal, três fatores devem ser considerados: a classificação da doença periodontal, os prováveis microrganismos envolvidos e as possíveis condições sistêmicas do hospedeiro. Segundo Mylotte (1990)¹⁷, a escolha do antibiótico também deve levar em consideração o microrganismo causador, a sua suscetibilidade e a toxicidade comparada entre os diversos agentes a serem utilizados. Apesar disso, insucessos na terapia antimicrobiana podem ocorrer e podem estar relacionadas à escolha inadequada do antibiótico, falha no cálculo da dosagem do mesmo, incapacidade do antibiótico penetrar nos sítios da infecção, fatores locais desfavoráveis, limitada vascularização local ou diminuição do fluxo sanguíneo, falta de colaboração do paciente e custo do tratamento¹⁵.

Em 1999⁴⁵, em simpósio para classificação internacional das doenças periodontais as diferentes formas de doenças periodontais foram re-classificadas em Doença gengival induzida ou não pela placa bacteriana, periodontite crônica, periodontite agressiva, doença periodontal necrosante e abscesso periodontal. Em se tratando de uma revisão de literatura cujo objetivo é o uso de antibióticos no tratamento da doença periodontal tais conceitos devem ficar claros para que heterogeneidades nas terminologias não venham acarretar implicações clínicas.

De acordo com revisão de literatura a administração da doxiciclina via sistêmica mostrou-se eficaz no tratamento da periodontite agressiva (periodontite juvenil, periodontite refratária, periodontite de progressão rápida da antiga classificação da doença periodontal), abscesso periodontal e periodontite crônica. A administração de baixas doses de doxiciclina demonstrou eficácia na periodontite crônica quando associada à raspagem e alisamento radicular. Já o uso local da doxiciclina mostrou-se benéfico no tratamento da periodontite crônica, paciente em manutenção, periodontite agressiva e ainda, superfícies de difícil acesso para a raspagem.

Alguns estudos demonstraram o benefício no uso das tetraciclina no tratamento da periodontite do adulto, contudo, em testes onde placebo foi utilizado como controle negativo, apenas uma pequena diferença pode ser notada na média da profundidade de sondagem e nível

DISCUSSÃO

de inserção clínica entre os pacientes que receberam tetraciclina ou placebo como adjuvante ao tratamento mecânico^{46,47} logo, nesses casos, o uso de antibiótico sistêmico pode e deve ser evitado em pacientes com periodontite crônica devendo ser limitado àqueles casos de doença avançada ou progressiva.

Como visto anteriormente as tetraciclina são bacteriostáticas, inibem a síntese protéica bacteriana, possuem largo espectro e apresentam-se eficazes contra Gram-positivos e Gram-negativos, cocos, aeróbios e anaeróbios.⁴ Os microrganismos predominantes na doença periodontal são *Aggregatbacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tanarella forsythus* e bastonetes móveis como o *Campylobacter rectus*¹. Os gram-positivos isolados são principalmente *estreptococos*, *actinomyces* e *peptoestreptococos* portanto microrganismos que fazem parte do espectro de ação das tetraciclina.

A doença periodontal está localizada no sulco gengival/bolsa periodontal, logo, a capacidade de penetração do antibiótico no local da infecção deve ser considerada, sendo que a concentração sérica atingida é tão importante quanto à concentração do medicamento no fluido gengival. Tetraciclina e metronidazol apresentam uma boa penetração no fluido do sulco gengival, sendo que as tetraciclina conseguem atingir uma concentração mais alta no fluido em relação à concentração sérica, tanto em dentes naturais quanto em implantes⁴⁸. Golub et al.(1994)⁶ relataram que a concentração das tetraciclina no fluido gengival é maior do que no sangue. Em contrapartida, Sakelari et al. (2000)⁴⁹, avaliando a concentração de três tetraciclina (tetraciclina, minociclina e doxiciclina), no fluido crevicular gengival (FCG), plasma e saliva, constataram que a concentração mais alta foi atingida no plasma seguido pelo FCG e saliva. Em ambos os fluidos examinados, a doxiciclina foi a que obteve maiores concentrações, enquanto a tetraciclina, as menores, contudo é importante salientar que testes *in vitro* podem não refletir exatamente as condições encontradas nas bolsas periodontais.

CONCLUSÃO

O uso de antibióticos pode auxiliar como terapia adjunta no tratamento periodontal não substituindo a drenagem, raspagem e alisamento radicular e outros procedimentos periodontais. Com base em revisão de literatura, pode-se concluir que a administração da doxiciclina via sistêmica mostrou-se eficaz no tratamento da periodontite agressiva, abscesso periodontal e periodontite crônica. A administração de baixas doses de doxiciclina demonstrou eficácia na periodontite crônica quando associada à raspagem e alisamento radicular. Já o uso local da doxiciclina mostrou-se benéfico no tratamento da periodontite crônica, paciente em manutenção, periodontite agressiva e ainda, superfícies de difícil acesso para a raspagem. No entanto, há um consenso de que o uso indiscriminado destes medicamentos poderia levar a seleção de cepas resistentes. Logo, recomenda-se o uso prudente de antibióticos prevenindo o aparecimento de microrganismos resistentes os quais poderiam complicar a terapia infecciosa.

REFERÊNCIAS

1. Slots J, Rams TE. Microbiology of periodontal disease. In: Slots J, Taubman MA. Contemporary oral microbiology and immunology. St. Louis: Koogan, 1992.
2. Ishikawa I, Baehni P. Nonsurgical periodontal therapy: Where do we stand now? Periodontol 2000 2004; 36: 9-13.
3. Loesche LJ. Clinical and microbiological aspects of chemotherapeutic agents used according to the specific plaque hypothesis. J Dent Res 1979; 58: 2404-14.
4. Bjorvatn K. In vitro study by fluorescence microscopy and microradiography of tetracycline tooth interaction. Scand Dent Res 1985; 91: 417-24.
5. Terranova VP, Franzetti LC, Hic S, DiFlorio RM, Lyall RM, Wikesjö UM, et al. A biochemical approach to periodontal regeneration: tetracycline tetracycline treatment of dentin promotes fibroblast adhesion and growth. J Periodontol Res 1986; 21: 330-37.
6. 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; 125:163-71.
7. Seymour RA, Heasman PA. Tetracycline in the management of periodontal disease. A review. J Clin Periodontol 1995; 22:22-35.
8. Greenstein G. Clinical significance of bacterial resistance to tetracycline in the treatment of periodontal disease. J Periodontol 1995; 66: 925-32.
9. Hanemaaijer R, Visser H, Koolwijk P, Sorsa T, Salo T, Golub LM et al. Inhibition of MMP synthesis by doxycycline and chemically modified tetracycline (CMTs) in human endothelial cell. Adv Dent Res 1998; 12: 114-18.
10. Israel HA, Ramamurthy NS, Greenwald R, Golub L. The potential role of doxycycline in the treatment of osteoarthritis of the temporomandibular joint. Adv Dent Res 1998; 12:51-5.

11. Liu Y, Ramamurthy N, Marecek J, Lee HM, Chen JL, Ryan ME et al. The lipophilicity, pharmacokinetics and cellular uptake of different chemically-modified tetracycline (CMTs). *Curr Med Chem* 2001; 8:243-52.
12. Payne JB, Reinhardt RA. Potential application of low-doses doxycycline to treat periodontitis in post menopausal women. *Adv Dent Res* 1998; 12:166-69.
13. Grenier D, Plamondon P, Sorsa T, Lee HM, McNamara T, Ramamurthy NS et al. Inhibition of proteolytic, serpinolytic and progelatinase-b activation activities of periodontopathogens by doxycycline and non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives. *J Periodontol* 2002; 73: 79-85.
14. Hussar DA. Interaction involving drugs used in dental practice. *J Am Dent Assoc* 1973; 87:349-58.
15. Pallasch TJ. Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy. *Periodontol* 2000 1996; 10: 5-11.
16. Dias de Andrade E. Terapêutica medicamentosa em odontologia: procedimentos clínicos e uso de medicamentos nas principais situações da prática odontológica. Rio de Janeiro: Artes Médicas, 2000.
17. Mylotte JM. General principles of antiinfective therapy. In: Genco RJ, Goldman HM, Cohen DW. *Contemporary periodontics* St Louise: The CV Mosby Company, 1990.
18. Goodson JM, Tanner A. Antibiotic resistance of the subgingival microbiota following local tetracycline therapy. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7:113-17.
19. Feres M, Haffajee AD, Goncalves C, Allard KA, Som S, Smith C et al. Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (II). Effect on antibiotic resistance of subgingival species. *J Clin Periodontol* 1999; 26:784-92.
20. Greenstein G, Polson A. The role local drug delivered in the management of periodontal diseases: A comprehensive review. *J Periodontol* 1998; 69:507-20.
21. Van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison between the Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* 2000; 27:79-86.
22. Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1996; 23:1127-32.
23. Rodrigues RM, Gonçalves C, Souto R, Feres-Filho EJ, Uzeda M, Colombo AP. Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy. *J Clin Periodontol* 2004; 31:420-7.
24. Low SB, Ciancio SG. Reweaving nonsurgical periodontal therapy. *J Am Dent Assoc* 1990;121:467-70.
25. Kulkarni GV, Lee WK, Aitken S, Birek P, McCulloch CAG. A randomized, placebo-controlled trial of doxycycline: effects on microflora of recurrent periodontitis lesions in high risk patients. *J Periodontol* 1991; 62: 197-02.
26. Lee W, Aitken S, Kulkarni G, Birek P, Overall CM, Sodek J et al. Collagenase activity in recurrent periodontitis: relationship to disease progression and doxycycline therapy. *J Periodontal Res* 1991; 26: 479-85.
27. Dias da Rocha LE. A doxiciclina no tratamento da periodontite de progressão rápida [dissertação]. Rio de Janeiro: Faculdade Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 1997.
28. Walker CB, Gordon JM, Magnusson I, Clark WB. A role for antibiotics in the treatment of refractor periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64: 772-81.
29. Abu-Fanas SH, Druker DB, Hull PS. Amoxycillin with clavulanic acid and tetracycline in periodontal therapy. *J Dent* 1991; 19: 97-99.
30. Aitken S, Birek P, Kulkarni GV, Lee W, McCulloch CAG. Serial doxycycline and metronidazole in prevention of recurrent periodontitis in high-rise patients. *J Periodontol* 1992; 63: 877-92.
31. Matisko MW, Bissada NF. Short-term sequential administration of amoxicillin/clavulanate potassium and doxycycline in the treatment of recurrent / progressive periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64: 553-58.
32. Haffajee AD, Dzind JL, Socransky SS. Effect of modified Widman flap surgery and systemic tetracycline on the subgingival microbiota of periodontal lesion. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 255-62.
33. Crout RJ, Lee HM, Schoroder K. The "cyclic" regimen of low doses doxycycline for adult periodontitis: a preliminary study. *J Periodontol* 1996; 67: 506-14.
34. Chang KM, Ramamurthy NS, McNamara TF, Evans RT, Klausen B, Murray PA et al. Tetracyclines inhibit *Porphyromonas gingivalis* - induced alveolar bone loss in rats by a non-antimicrobial mechanism. *J Periodontal Res* 1994; 29: 242-49.
35. Golub LM, McNamara TF, Ryan ME. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 146-56.
36. Ciancio S, Ashley R. Safety and efficacy of sub-antimicrobial-dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis. *Adv Dent Res* 1998; 12: 27-31.
37. Preshaw PM, M. Novak MJ, Mellonig J, Magnusson I, Polson A, Giannobile WV et al. Modified-Release Subantimicrobial Dose Doxycycline Enhances Scaling and Root Planing in Subjects With Periodontal Disease. *J Periodontol* 2008; 79: 440-52.
38. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Tervahartiala T. The effect of adjunctive subantimicrobial dose doxycycline therapy on GCF EMMPRIN levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79: 469-76.
39. Genco RJ. Using antimicrobial agents to manage periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1991; 122: 31-38.
40. Greenstein G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 1580-92.
41. Newman MG, Kornman KS, Doherty FM. A 6-month multi-center evaluation of tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planning in maintenance patients; Clinical results. *J Periodontol* 1994; 65: 685-91.
42. Gupta R, Pandit N, Aggarwal S, Verma A. Comparative evaluation of subgingivally delivered 10% doxycycline hyclate and xanthan-based chlorhexidine gels in the treatment of chronic periodontitis. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9: 25-32.
43. Tomasi C, Koutouzis T, Wennström JL. Locally delivered doxycycline as an adjunct to mechanical debridement at retreatment of periodontal pockets. *J Periodontol* 2008; 79: 431-39.
44. Bogren A, Teles RP, Torresyap G, Haffajee AD, Socransky SS, Wennstrom JL. Locally delivered doxycycline during supportive periodontal therapy: A 3 year study. *J Periodontol* 2008; 79: 827-35.
45. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4(1):1-6.
46. Scopp IW, Froum SJ, Sullivan M, Kazandjian G, Wank D, Fine A. Tetracycline: a clinical study to determine its effectiveness as long-term adjuvant. *J Periodontol* 1980; 51: 328-30.

47. Lindhe J, Liljenberg B, Adielson B. Effect of long term tetracycline therapy on human periodontal disease. J Clin Periodontol 1983; 10: 590-601.
48. Ciancio S, Mather ML, McMullen JA. An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease. J Periodontol 1980; 51: 530-34.

49. Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. J Clin Periodontol 2000; 27: 53-60.