

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA - UNICAMP**



TCE/UNICAMP
M913t
FOP



UNICAMP

**“ TETRACICLINA NA TERAPÊUTICA DA
DOENÇA PERIODONTAL ”**

Fábio de Almeida Muller

*Monografia para obtenção do título de
especialista em Periodontia na F. O. P.
UNICAMP - 1994 .*

ORIENTADOR : Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum

MONOGRAFIA :

TETRACICLINA NA TERAPÊUTICA DA DOENÇA PERIODONTAL .

1- INTRODUÇÃO

2- CONCEITOS FARMACOLÓGICOS

3- FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

3-1 Características das tetraciclina que favorecem seu uso na terapêutica periodontal

3-2 Propriedade Anti-colagenase das Tetraciclina

4- TETRACICLINA NA TERAPÊUTICA DA PERIODONTITE JUVENIL

5- TETRACICLINA NA TERAPÊUTICA DAS PERIODONTITES CONVENCIONAIS (Periodontite Crônica em adultos)

6- TETRACICLINA NA TERAPÊUTICA DAS PERIODONTITES REFRATÁRIAS

7- COMPARAÇÃO ENTRE TETRACICLINA , DOXICICLINA E MINOCICLINA

8- USO TÓPICO DAS TETRACICLINAS - DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO LOCAL CONTROLADA

9- CONCLUSÕES

1.1 INTRODUÇÃO.

Desde que se considere placa bacteriana como sendo o maior agente etiológico da doença periodontal inflamatória , pode-se considerar o controle de placa como sendo a essência da terapia periodontal . Sendo a placa constituída em sua maior parte por microrganismos , muitos autores concluíram que a quimioterapia dirigida contra a flora microbiana poderia aparecer como um conceito viável para o tratamento periodontal . Tem-se algumas evidências , atualmente , que podem dar suporte a um efeito benéfico complementar para quimioterapia , quando usada conjuntamente (como coadjuvante) com procedimentos de terapia (tratamento) cirúrgica ou não e para casos específicos .

No caso da tetraciclina , podemos afirmar que ela , durante muitos anos , foi experimentada como terapia , até mesmo isoladamente ,para resolução de problemas periodontais ou como coadjuvante para outras formas terapêuticas ; todavia , o que se pode concluir atualmente é que a tetraciclina possui grande importância como coadjuvante na terapêutica de alguns casos e doenças periodontais específicas , devido não somente à sua atividade antimicrobiana , mas também às suas propriedades "anti-colagenase" e também , segundo alguns autores , por uma possível redução na reabsorção óssea .

Este estudo pretende revisar as principais utilizações das tetraciclinas e suas propriedades , dentro da terapêutica periodontal , abordando também considerações entre uso local (tópico) e uso sistêmico constatando suas vantagens e desvantagens .

2 - CONCEITOS FARMACOLÓGICOS

As tetraciclinas constituem um grupo de antibióticos naturais ou semi-sintéticos ,com atividade bacteriostática .Os primeiros antibióticos deste grupo foram obtidos em culturas de actinomicetos do gênero *Streptomyces* . A tetraciclina *princeps* foi isolada em 1948 , a partir de culturas de *Streptomyces aureofaciens* , tendo recebido o nome de clortetraciclina (aureomicina). Em 1950 foi isolada a oxitetraciclina (terramicina) ,produzida por *Streptomyces rimosus* .Com a evidência de que esses dois antibióticos apresentavam um núcleo comum ,tornou-se possível sintetizar a tetraciclina (tetraciclina-base) .O isolamento químico do núcleo das tetraciclinas proporcionou a possibilidade de síntese de novos produtos , que poderiam apresentar vantagens , em relação aos antibióticos do grupo já conhecidos , quanto à rapidez de absorção , via de administração , aumento de difusão tecidual , e ação antibiótica , menor toxicidade e alargamento do espectro de atividade . Foram obtidas no período de 1957 a 1962 as seguintes tetraciclinas : demetilclortetraciclina (demeclociclina) , metaciclina , rolitetraciclina (pirrolidinometiltetraciclina) , doxiciclina e minociclina .

As tetraciclinas naturais são representadas por clortetraciclina (aureomicina) , oxitetraciclina (terramicina) e demecociclina , e as semi- sintéticas por rolitetraciclina (pirrolidinometiltetraciclina) , metaciclina , doxiciclina e minociclina . A tetraciclina-base foi originalmente obtida semi-sinteticamente a partir da clortetraciclina .

3- FARMACOCINÉTICA e FARMACODINÂMICA .

As tetraciclinas são absorvidas de forma parcial no tubo digestivo , sendo variáveis os índices de absorção intestinal , maiores (mais de 80%) para o cloridrato e o fosfato complexo de tetraciclina , a doxiciclina e a minociclina . As tetraciclinas devem ser administradas nos intervalos das refeições e não acompanhadas de leite , hidróxido de alumínio , bicarbonato de sódio , sais de cálcio e de magnésio e de medicamentos que contenham ferro . Essa influência , porém , não ocorre em relação à minociclina e à doxiciclina , que , ao contrário , são melhor absorvidas quando administradas junto com alimentos .

Usadas segundo os intervalos recomendados , observa-se para todos os componentes do grupo , em particular para doxiciclina e a minociclina , um efeito cumulativo (Neto , A. , 1985) .

As tetraciclinas ganham acesso à célula bacteriana pela combinação dos processos de difusão passiva através dos poros da membrana externa e transferência ativa utilizando uma bomba energia - dependente na membrana interior . As drogas atuam , então , pela inibição da síntese proteica nas superfícies dos ribossomos .

Tetraciclina , por si só , tem sido o mais comumente investigado membro deste grupo no tratamento periodontal , ainda que , minociclina e doxiciclina tenham sido investigadas , mais recentemente . A dose oral para tetraciclina é 1 g/ dia , o qual deve ser administrado como tabletes de 250 mg em intervalos de 6 horas . A concentração plasmática de pico ocorre após 2-4 horas e a vida média está entre 6-10 horas . As vidas médias da minociclina e doxiciclina estão entre 16-18 horas , as quais permitem uma menor dose inicial e administrações menos frequentes dali em diante , quando em comparação às tetraciclinas .

Tetraciclina , minociclina e doxiciclina são detectáveis no fluido crevicular após dosagem oral e suas concentrações podem alcançar níveis 10 vezes e 5 vezes daqueles no soro (Bader and Goldhaber 1965 ; Ponitz *et al* . 1970 ; Ciancio *et al* . 1976 ; Gordon *et al* . 1980 ,1981 ; Paascale *et al* . 1986) . Isto é de particular importância quando as drogas são usadas no tratamento de doença periodontal .Tetraciclina é excretada na urina e não deve ser administrada para pacientes os quais a função renal é

comprometida . Doxíciclina é excretada nas fezes e conseqüentemente não acumula no sangue dos pacientes com doenças renais . A excreção de minociclina é, também , inafetada pelo estado da função renal , assim como a droga parece ser metabolizada no fígado e depois excretado nas fezes .

3-1 Características que favorecem o uso das tetraciclina na terapêutica periodontal

De acordo com o conceito clássico de quimioterapia proposto , primeiramente , pelo cientista alemão Ehrlich , na virada do século , o provável efeito quimioterapêutico pode ser julgado pela relação entre a mínima concentração inibitória do patógeno e a concentração da droga encontrada " in vivo " . É amplamente conhecido que concentrações locais no sítio de infecção pode ser bastante diferente em relação aos níveis do sangue ou aos do soro . Para um antibiótico ser efetivo no tratamento periodontal , ele tem que ter boa penetração no fluido gengival e ser encontrado em concentrações maiores do que as concentrações inibitórias mínimas para o patógeno suspeito .

As tetraciclina são únicas no fato de que elas são a única classe de antibióticos até o momento que apresentou níveis no fluido gengival maiores que os níveis sanguíneos , como já foi dito ; sendo que um mecanismo provável para explicar este efeito de concentração único é o de que estes antibióticos podem se aderir à superfície radicular e quando são liberados ainda estão biologicamente ativos (Baker , P. J., 1983). Esta propriedade ajuda criar um reservatório de antibiótico ativo , o qual não é facilmente eliminado das bolsas periodontais pelo fluxo do fluido gengival . Nas concentrações encontradas no fluido gengival , várias investigações têm mostrado que 90 a 95% da flora subgengival é susceptível "in vitro " (Genco , R. J., 1981 ; Cianco , S. G., et al , 1982 ; Sutter , V. L., et al , 1983 ; O'Connor , B. C., 1990) ; e que , "in vitro " , a maioria dos isolados são mais susceptíveis à minociclina e doxíciclina do que ao hidróclorato de tetraciclina .(Gordon , J. M. , Walker , C. B. , 1993)

Em resumo , temos que as principais vantagens as quais levam ao uso das tetraciclina na terapêutica periodontal são : 1) sua eficiência em suprimir organismos periodontopatogênicos Gram negativos anaeróbicos na placa subgengival (Slots , J. , Rosling , B. G. , 1983 ; Slots , J. , et al , 1979) ; 2) sua capacidade de permanecer em níveis de concentrações substancialmente maiores no fluido crevicular gengival do que as encontradas no soro (Ciancio , S. G. , Mather , M. L. , et al , 1980 ; Goodson , Socransky , S.S. , 1981) ; e sua capacidade de se ligar à superfície dos dentes e então ser lentamente liberada em sua forma ativa , uma propriedade que prolonga sua eficiência terapêutica (Baker, P. , Evans , R. , et al , 1983) . Em adição à estas propriedades , as tetraciclina possuem propriedades não antimicrobianas que parecem modular as respostas do hospedeiro , resultando nos seguintes ganhos terapêuticos :

- 1) As tetraciclina promovem a inserção de fibroblastos e de tecido conjuntivo , favorecendo a regeneração da inserção periodontal perdida durante a doença (Terranova , V.P. , Fanzetti , L.C. , et al , 1986 ; Somerman , M.J. , Foster , R.A. , et al , 1988) ;
- 2) As propriedades antinflamatórias “ putativas ” das tetraciclina (Galber ,W.L. , Creamer , H.R. , 1991) parecem efetivas no tratamento de doenças cutâneas específicas não relacionadas com etiologia bacteriana . O valor no tratamento dessas doenças deve estar relacionado à supressão da função dos neutrófilos pelas tetraciclina ; inibição da atividade da fosfolipase A₂ (Pruzanski , W. , Greenwald , R.A. , et al , 1992) , vasculhamento das espécies oxigênio reativas produzidas pelos polimorfonucleares os quais são relevantes para destruição tecidual e inflamação (Galber , W.L. , Creamer , H. R. , 1991 ; Akamatsu , H. , Asada , M. , et al , 1992) ; assim como inibição da atividade da matriz metaloproteinase .
- 3) As tetraciclina inibem atividade da proteína neutral metal-dependente , colagenase . As tetraciclina também inibem a função da principal célula de reabsorção óssea , os osteoclastos (Rifkin , B. , Golub , L. , et al , 1992) .

3-2 Outras propriedades associadas às tetraciclina e sua ação anti-colagenase .

As tetraciclina podem , também , apresentar melhoras nos resultados dos tratamentos periodontais através de outros mecanismos além da direta eliminação dos de patógenos periodontais . Concentrações sub- inibitórias têm mostrado reduzir aderência e co-agregação de determinadas espécies bacterianas incluindo *B. gingivalis* e *B. intermedius* (Peros , W.J. , Etherden , I. , et al , 1985 ; Lantz , M.S. , Ray , T. , et al , 1987) . As tetraciclina podem aumentar as chances de reinserção ou regeneração através do aumento da inserção e dilatação dos fibroblastos (Somerman , M.J. , Foster , R.A. , et al , 1988) e condicionamento da superfície radicular (Terranova , V.P. , Franzetti , L.C. , et al , 1986) . Porém , de particular importância devem ser os achados de que as tetraciclina inibem a ação da collagenase .

Golub e coautores realizaram a observação de que as tetraciclina inibem a atividade da collagenase e , a partir disto , criou-se o interesse corrente nas suas propriedades não antimicrobianas (Golub , L.M. , et al , 1983 ; Golub , L.M. , et al , 1984 ; Golub , L.M. , Wolff , M. , et al , 1985 ; Golub , L.M. , McNamara , T. F. , et al , 1987 ; Golub , L. M. , Ramamurthy , T. F. , et al , 1991 ; Golub , L.M. , Suomalainen , K. , Sorsa , T. , 1992) . Seus estudos mostraram que : 1) ratos diabéticos severamente hiperglicêmicos tinham , níveis elevados , reproduzíveis , de atividade de collagenase na gengiva (e pele) ; e 2) este aumento na atividade da enzima provavelmente levou ao colapso periodontal severo . Além disso , assim como um aumento provável resultou , pelo menos em parte , a partir de uma mudança na microflora Gram negativa na placa subgengival com aumento de concentração destas endotoxinas bacterianas no sulco gengival . A penetração das endotoxinas no tecido conjuntivo subepitelial poderia então estimular as células do hospedeiro ; fibroblastos , macrófagos e queratinócitos a produzirem collagenase (Chang , K. , Ramamurth , N. , et al , 1988) .

Golub e coautores modificaram seu protocolo experimental de diabetes utilizando terapia com tetraciclina e ratos “ geerm-free ” (sem contaminação) para determinar se a microflora Gram negativa aumentava os níveis de collagenase . Administração oral diária , “in vivo”, da tetraciclina semi-sintética , minociclina ,

reduziu (em aproximadamente dois terços) a atividade collagenolítica da gengiva dos ratos diabéticos expostas na cultura de tecidos . Num experimento chave utilizando ratos “ germ-free ”, o tratamneto com minociclina reduziu a atividade da collagenase gengival “in vitro” em aproximadamente 70% , confirmando que as tetraciclinas , aparentemente , reduziram a atividade da collagenase nos tecidos . Em função destes efeitos em ratos “ germ-free ” , estes investigadores propuseram que as tetraciclinas poderiam inibir a collagenase extracelular por um mecanismo não dependente da eficiência antibacteriana da droga .

Atualmente , as tetraciclinas são conhecidas por inibir as collagenases (e algumas outras , porém não todas , matrizes metaloproteinases ou MMPs , ver tabela A) .de uma variedade de células : neutrófilos , macrófagos , osteoblastos , condrócitos e uma extensa classe de tecidos : pele , gengiva córnea , cartilagem e sinóvia reumática (Golub , L.M. , Ramamurth , N.S. , et al , 1991; Greenwald , R. , Golub , L. , et al , 1987 ; Greenwald , R. , Simonson , B. , et al , 1988 ; Ramamurth , N. , Vernilo , A. , et al , 1990 ; Burns , F. , Stack , M. , et al , 1989) . Estas MMPs dividem algumas propriedades comuns : 1) secreção das células numa forma latente (proenzima) com sua ativação subsequente no espaço extracelular ; 2) conter o cátio de zinco nos sítios ativos ; 3) são inibidas por quelantes de cálcio (EDTA) e zinco (1, 10 , phenastrolina) são inibidas por inibidores tissulares de metaloproteinases (TIMP) ; e 5) degradam , pelo menos um componente da matriz extracelular (collagenase) . Interessantemente , collagenase fibroblástica humana (MMP-1) parece ser relativamente resistente ao tratamento de tetraciclina .(Lee , H. , Golub , L. , et al , 1991 ; Sorsa , T. , Ingman , T. , et al , 1992) Mesmo que os neutrófilos (PMN) provavelmente sejam os fornecedores da principal fonte e collagenase (MMP-8) por destruição tecidual , durante a doença periodontal (apesar e que isto não deva ser o caso quando da periodontites juvenis localizadas , LJP) , collagenase fibroblástica deve ser exigida para a remodelação do tecido conjuntivo normal . (Sorsa ,T. , Uitto , V.J. , et al , 1988 ; Suomalainem , K. , Sorsa , T. , et al , 1991) A sensibilidade diferencial entre PMN e collagenases fibroblásticas ao tratamento com tetraciclina pode apreseentar beneficios terapêuticos substanciais . (Sorsa , T. , Ingman , T. , et al , 1992) Nesta consideração , concetrações farmacológicas podem inibir a

atividade dos PMN , mas não a enzima fibroblástica . Tal qual uma inibição seletiva deva reduzir a atividade colagenolítica e destruição tissular durante a inflamação , mas não o “turnover” de colágeno normal requerido pela manutenção da integridade tissular.

É evidente para nós agora , o fato de que os membros da família das tetraciclina diferem também na inibição da atividade da colagenase extracelular . As tetraciclina semi-sintéticas , doxiciclina e minociclina são mais potentes que o composto de tetraciclina HCl . Baseado em estudos com colagenase purificada a partir da córnea de coelhos , (Burns , F. , Stack , M. , et al , 1989) a IC₅₀ para doxiciclina , minociclina e tetraciclina foram reportados como sendo 15 , 190 e 350 μ M , respectivamente . O maior efeito da doxiciclina foi relatado aparentemente em função e sua grande capacidade de ligar o cátion de Zn²⁺ ao sítio ativo da enzima .

Em seus estudos iniciais sobre as tetraciclina , Golub e colaboradores encontraram que doses regulares destas drogas (doxiciclina , minociclina , ou tetraciclina) , administradas para ambos diabéticos e não diabéticos com periodontite adulta , reduziram a atividade excessiva da colagenase no fluido da bolsa periodontal . As tetraciclina semi-sintéticas lipofílicas , minociclina e doxiciclina , pareceram ser mais efetivos do que tetraciclina por si só , na redução da atividade das colagenases no fluido crevicular . Todavia , em função dos efeitos colaterais da administração de tetraciclina(s) , assim como seleção de microrganismos resistentes quando estes antibióticos são utilizados em concentrações elevadas , estudos recentes (Golub , L.M. , Ramamurthy , N.S. , et al , 1991 ; Golub , L.M. , Suomalainen , K. , et al , 1992 ; Golub , L.M. , Ciancio , S. , et al , 1990 ; Schroeder , K. , Lee , H. , et al , 1990 ; Bouwsma , O. , Payonk , G. , et al , 1992) tem testado a eficiência da terapia com pequenas doses de doxiciclina . Este regime consiste na administração de cápsulas especialmente formuladas cada uma contendo menos que 20% (20 mg) em relação às cápsulas de doxiciclina disponíveis no comércio (100 mg) e tem sido verificado que elas promovem inibição significativa na atividade da colagenase patologicamente excessiva no tecido gengival e no fluido crevicular de pacientes adultos com periodontite sem

resultar no aparecimento de microrganismos resistentes à tetraciclina .

Golub e coautres (Golub , L.M. , Ciancio , S. , et al , 1990) relataram que seres humanos com periodontite adulta moderada , para os quais foram administradas cápsulas com pequenas doses de doxiciclina durante duas semanas , exibiram atividade reduzida da coolagenase no extrato dos seus tecidos gengivais obtidos durante cirurgia , ainda quando a severidade da inflamação gengival não aparente ser afetada por este de curto prazo da terapia com tetraciclina . Doxiciclina deve inibir diretamente a atividade da collagenase extracelular ; todavia , a capacidade das tetraciclinas em remexer ou inibir a produção de espécies reativas ao oxigênio , produzidos pelos neutrófilos , também deve ser importante . Num estudo “duplo-cego” (ao acaso) mais recente , com um grupo placebo-controlado e outro usando um regime “cíclico” com pequenas doses de doxiciclina (20 mg duas vezes ao dia , diariamente , por 3 meses , depois mais 3 meses sem a droga etc.) após um período de 9 meses , a perda de inserção em pacientes com periodontite adulta foi prevenida . Schroeder e colaboradores (Schroeder , K. , Lee , H., et al , 1990 ; Schroeder , K. , Ramamurthy , N.S. et al , 1992) obtiveram resultados benéficos similares em relação à perda de inserção com pequenas doses de doxiciclina . Além disso , estes pacientes não desenvolveram microrganismos antibiótico-resistentes nas respectivas placas subgengivais .

TABELA 1.A - Classificação das Matrizes Metaloproteinases (MMPs) * e Sumário de Suas Respostas às Tetraciclinas (TCs)

<i>Enzima</i>	<i>Nomenclatura</i>	<i>Substrato da Matriz</i>
<i>Colagenase Intersticial tipo-Fibroblasto</i>	MMP-1	Colágenos I , II , III , VII , VIII , X e gelatina **
<i>Gelatinase tipo-PMN</i>	MMP-8	Semelhante a MMP-1**
<i>72 kDa</i>	MMP-2	Gelatina , colágeno IV , V , VII , X , XI elastina , fibronectina ***
<i>92 kDa</i>	MMP-9	Gelatina , colágeno IV , V , elastina
<i>Stromelisina -1</i>	MMP-3	Proteoglican (PG) centro poteína , fibronectina , colágeno IV , V , IX , X , elastina #

<i>Stromelisina -2</i>	MMP-10	Semelhante ao MMP-3@
PUMP-1 (MMP putativo)	MMP-7	Fibronectina , laminina , colágeno IV , gclatina , procollagenase , PG centro proteína
Outros : MMP-4 , MMP-5 , MMP-6 @		

* Adaptado a partir de Nagase et al.

** Apesar de MMP-1e MMP-2 produzidas por em cultura por fibroblastos parecerem relativamente resistentes à inibição por tetraciclina , estas MMPs produzidas por outras fontes celular / tissular (condrócitos , osteoblastos , células epiteliais , células tumorais -também em extratos de gengiva inflamada , sinóvia reumatóide , cartilagem osteoartrítica , pele diabética) são prontamente inibidas , tal como MM-8 , por concentrações farmacológicas destas drogaas .

*** Apesar da atividade da collagenase ser inibida in vitro pelas Tcs ainda não está claro se há uma diferençana resposta das duas formas moleculares destas drogas .

Atividade não inibida in vittro pelas Tcs .

@ Não determinadas .

A atividade da collagenase no fluido crevicular gengival dos pacientes com diabetes foi inibida pela doxíciclina , ao passo que nenhum efeito foi observado com periodontite juvenil localizada (LJP) . Estudos prévios têm mostrado que acolagenase dos neutrófilos era sensível à inibição por tetraciclinas , ao passo que a collagenase fibroblástica era relativamente resistente . Por conseguinte , foi concluído que a fonte da collagenase nos pacientes com LJP eram , provavelmente , os fibroblastos . De fato , o IC₅₀ para doxíciclina no GCF dos pacientes com LJP era de 310 µM ao passo que este correspondia a apenas 15 µM para os pacientes diabéticos , consistindo nos fibrblastos , a princípio , como sendo a fonte e mais tarde passando a ser os PMNs .

De interesse especial é o relato de Lee e colaboradores (Lee , W. , Aitken , S. , et al , 1991) no qual um regime de 3 semanas de doses regulares com cápsulas de doxíciclina reduziram a perda de inserção em pacientes com periodontite refratária 7 meses após o “término”(parada) do tratamento . Apesar de melhoramentos clínicos terem ocorrido , a atividade da collagenase permaneceu elevada durante o período do estudo . A razão para a necessidade de um efeito anti-collagenase não está bem esclarecida , mas deve refletir diferenças na técnica de mensuração da collagenase no GCF . Além disso , collagenase do GCF em doenças periodontais diferentes devem ser originárias de diferentes fontes celulares . Por coonsequente , as diferenças na eficiência das

tetraciclina como inativadores de colagenase em várias doenças periodontais vai requerer mais estudos (Rifkin , B.R. , Vernilo , A.T. , et al , 1993) .

4-TETRACICLINA NA TERAPÊUTICA DA PERIODONTITE JUVENIL

O papel dos antibióticos , melhor documentado no tratamento de problemas periodontais é aquele que se refere ao uso das tetraciclina no tratamento da periodontite juvenil localizada (LJP) . Num estudo bem controlado de tratamemnto desta doença , um grupo de 17 pacientes com LJP foram tratados utilizando-se tetraciclina como coadjuvante ou um placebo . (Genco , R.J. 1981 ; Genco , R.J. , Cianciolla , J.J. , Rosling , B. , 1981) Tetraciclina foi administrada em 9 pacientes 250 mg , 4 vezes ao dia por 2 semanas . Este regime foi repetido a cada 8 semanas por 18 meses . Os outros 8 pacientes com LJP receberam um placebo . Ambos os grupos foram raspados no início do estudo e depois continuaram mensalmente . No grupo tratado com antibiótico , nenhuma perda óssea adicional foi detectada e um terço dos defeitos demonstraram algum aumento nos níveis ósseos . Em contraste , um quarto dos defeitos continuaram a perder osso e nenhum apresentou " ganho " de osso no grupo que utilizou placebo .

Lindhe e Liljenberg (Lindhe , J. , Liljenberg , B. , 1984) investigaram o uso de tetracilcina 250 mg , 4 vezes ao dia , por 14 dias , combinados com cirurgia para o tratamento da LJP . Dezesesseis pacientes com LJP foram tratados e acompanhados por 5 anos . Vinte e cinco por cento dos pacientes mostraram nenhuma perda adicional de inserção durante o período que se seguiu . Quatro dos pacientes demonstraram progressão adicional de suas doenças em 6 sítios durante o primeiro ano que se seguiu ao tratamento . Estes quatro pacientes foram tratados com sucesso através de cirurgia adicional e tetraciclina .

O sucesso do debridamento mecânico e uso de tetraciclina como coadjuvante é muito provavelmente realizado pela eliminação de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* , um microrganismo bastante associado com a LJP . Este microrganismo é susceptível aos níveis de tetraciclina encontrados no fluido gengival , mas que , geralmente , é resistente à eritromicina , metronidazole , clindamicina e assim como mais de 50% dos estranhos podem também ser resistentes às penicilinas (Walker , C.B. , Pappas , J.D. , et al , 1985 ; O' Connor , B.C. ,

Newman , H.N. , et al , 1990 ; Slots , J. , Evan , R.T. , et al , 1980 ; Hoffer , Y. , Niederau , W. , et al , 1980) .

Slots e Rosling (Slots , J. , Rosling , B.G. , 1983) investigaram o efeito da raspagem e alisamento radicular e tetraciclina sistêmica na flora microbiana e parâmetros clínicos , em 6 pacientes com LJP . Raspagem e alisamento radicular mostraram-se ineficientes na eliminação de *A. actinomycetemcomitans* . Tetraciclina 250 mg 4 vezes ao dia por 14 dias foram então administradas e todos os sítios selecionados para o estudo possuíam níveis indetectáveis destes organismos , no período imediato após ao acabamento do tratamento com o antibiótico . Todavia , 9 sítios , dentre 20 sítios profundos , foram recolonizados com *A. a.* no período de 38 semanas seguintes . Perda progressiva de inserção foi associada à presença de *A. actinomycetemcomitans* e ganho na sondagem da inserção foi associada com uma ausência destes organismos no período que se seguia ao tratamento . As pesquisas também observaram que quanto maiores os níveis de contagem bacteriana de *A. actinomycetemcomitans* existentes primariamente ao tratamento antibiótico , maior seria o tempo necessário para a tetraciclina suprimir estes organismos até níveis mais baixos de detecção . Além do mais , sítios nos quais *A. actinomycetemcomitans* apareceram novamente no período seguinte ao tratamento , tomaram tempo mais longo para tetraciclina eliminar estes organismos . Baseado nestas observações , os autores sugeriram que o tratamento deveria ser realizado com tetraciclina por 3 semanas , ao invés de 2 semanas.

Outros estudos suportam o uso de tetraciclinas no tratamento de LJP . Korman e Robertson (Korman , K.S. , Robertson , P.B. , 1985) trataram 8 pacientes e observaram que raspagem e alisamento radicular apenas tiveram pequeno efeito positivo nos parâmetros clínicos e microbiológicos . Raspagem e tetraciclina , 1 g por dia num período de 28 dias foi efetivo na eliminação dos *A. actinomycetemcomitans* melhorando os parâmetros clínicos . Cirurgia e tetraciclina , todavia , foram mais efetivas nos sítios infectados com *A. actinomycetemcomitans* e " black-pigmented *Bacteroides* " . Mandell e coautores (Mandell , R.L. , Tripoli , L.S. , et al , 1986) compararam o tratamento da LJP com liberação local de tetraciclina com fibras monolíticas , 2 semanas de doxiciclina sistêmica apenas e cirurgia combinada com 2 semanas

de doxicilina . Apenas o último tratamento foi efetivo na supressão ou eliminação dos *A. actinomycetemcomitans* . Num último estudo , 8 pacientes com LJP foram tratados com cirurgia e doxicilina (200 mg no primeiro dia e 100 mg dia por 13 dias adicionais) . Após todos os resultados de 1 ano este tratamento pôde ser considerado como positivo , exceto por recorrências de *A. actinomycetemcomitans* em 2 de 22 sítios monitorados . Estes dois sítios foram encontrados em 2 dos 8 pacientes incluídos neste estudo . Novak e coautores (Novak , M.J. , Stamatelakys , C. , et al , 1991) reportaram que 6 semanas de terapia com tetraciclina sistêmica sem nenhum debridamento subgengival foi efetivo em estacionar perda adicional de inserção em 4 pacientes seguidos por 1 a 4 anos .Em contraste a esses achados , Christersson e coautores (Christersson , L.A. , Zambon , J.J. , et al , 1986) observaram que seguido um período de administração de tetraciclina de 8 semanas , sem debridamento , completa eliminação ou supressão de *A. actinomycetemcomitans* à níveis abaixo dos limites de detecção ocorreram em apenas , aproximadamente , metade dos sítios infectados. Este estudo envolveu 6 pacientes que foram monitorados , por 1 ano , após tratamento com antibiótico .

Estes estudos , quando considerados coletivamente , sugerem bastante que as tetraciclina são coadjuvantes efetivos para o debridamento mecânico. Todavia , o tratamento da LJP sem a utilização de antibióticos pode , algumas vezes , ser efetivo, (Waerhaug , J. , 1977 ; Christersson , L.A. , Slots , J. , et al 1985) , porém , os estudos mencionados acima apresentam grande evidência de que o uso das tetraciclina facilita a eliminação dos *A. a.* e realização de um de um trabalho com resultado clínico de sucesso . O estudo feito por Kornman e Robertson e outros estudos que incluem cirurgia sugerem que a combinação entre cirurgia e tetraciclina deve ser o tratamento mais efetivo . A recorrência dos *A. actinomycetemcomitans* , apesar de tetraciclina , em alguns pacientes , sugere a possibilidade de que : 1) estes organismos de sítios não instrumentados possam infectar sítios tratados ; 2) houve duração insuficiente duração do tratamento antibiótico ; ou 3) esforço dos *A. actinomycetemcomitans* tetraciclina resistentes esteve presente .Com intenção de diminuir as duas primeiras possibilidades , as tetraciclina devem ser administradas por , no mínimo , duas semanas de duração e todos

os sítios profundos devem receber cirurgia , os sítios rasos devem ser raspados e alisados , durante o período de cobertura antibiótica . A presença de *A. actinomycetemcomitans* resistentes à tetraciclina podem ser detectados por teste de suscetibilidade de cultura antibiótica antes ou depois do tratamento e podem ser subjulgadas pela seleção de um regime antibiótico alternativo (por exemplo , metronidazole e amoxicilina / clavulanato de potássio) .

5- TETRACICLINA NA TERAPÊUTICA DAS PERIODONTES CONVENCIONAIS (Periodontite Crônica em adultos)

Aceita-se , geralmente , que as modalidades de tratamento periodontais convencionais , incluindo raspagem e alisamento radicular , procedimentos cirúrgicos seguidos de manutenção periodontal são efetivos no tratamento das periodontites adultas convencionais . O uso de tetraciclina como coadjuvante nestes pacientes não tem mostrado ter nenhum benefício clínico ou microbiológico significativo . Isto está ilustrado por um estudo que comparou 2 grupos de 6 pacientes adultos com periodontite (Listgarten , M.A. , Lindhe , J. , et al , 1978 ; Hellden , L.B. , Listgarten , M.A. , et al , 1979) . Em cada paciente foi raspado metade da boca ; para um grupo foi dado tetraciclina e para o outro grupo um placebo . Foi realizada então uma avaliação de 6 meses dos efeitos da raspagem sozinha , raspagem mais tetraciclina , apenas tetraciclina , e placebo , nos parâmetros clínicos e microbiológicos , onde se constatou que o tratamento utilizando-se tetraciclina somente apresentou uma melhora transitória na saúde periodontal e na eliminação da flora microbiana . Raspagem com ou sem tetraciclina foi constatado como sendo o tratamento mais eficiente e que não havia nenhuma vantagem significativa na utilização de tetraciclina como coadjuvante . Similarmente , Scopp (Scopp , I.W. , Froum , S.J. , et al , 1980) não encontrou vantagens na utilização de tetraciclina associada à raspagem quando comparadas à raspagem somente . Levine e coautores demonstraram não haver nenhuma vantagem significativa na utilização de tetraciclina com cirurgia quando comparadas à cirurgia somente , no tratamento de periodontite em adultos (Gordon , J.M. , Walker , C.B. , 1993) .

6-TETRACICLINA NA TERAPÊUTICA DAS PERIODONTITES REFRATÁRIAS

Periodontite refratária é considerada por vários autores como sendo uma modalidade de doença separada, que é descrita quando um paciente em particular, o qual possui múltiplos sítios, assim como alguns sítios individuais, os quais não respondem às modalidades de tratamento periodontal convencional. Estes pacientes continuam a demonstrar perda de inserção e de osso alveolar, apesar de tratamento periodontal frequente que inclui intervenções cirúrgicas, raspagem e alisamento radicular e muitas vezes administração sistêmica de tetraciclina. (Walker, C.B., Gordon, J.M., et al, 1993)

As tetraciclina têm sido, e provavelmente ainda são, os agentes antimicrobianos mais extensivamente usados no tratamento da doença periodontal destrutiva. Vários estudos têm demonstrado alguns efeitos benéficos em seguida ao uso desta droga, os quais não podem ser obtidos apenas por terapias convencionais. Em função do benefício adicional das tetraciclina, elas tem se tornado a droga de primeira escolha na terapia periodontal, quando uma resposta favorável não pode ser obtida apenas pelos métodos convencionais. Todavia, vários investigadores têm relatado a falta de uma resposta positiva em seguida ao uso de tetraciclina como coadjuvante, assim como outros antibióticos administrados de maneira sistêmica (Hirschfeld, L., Wassermann, B., 1978; McFall, W.T., 1982; Genco, R.J., 1981; Scopp, I.W., Froum, S.M., et al, 1980; Listgarten, M.A., Lindhe, J., et al, 1978). Algumas pesquisas têm considerado a síndrome da doença periodontal que falha na resposta às terapias convencionais, incluindo o uso de tetraciclina, como sendo indicativas da presença de periodontite refratária. A porcentagem exata da população adulta com periodontite, que podem ter esta condição ou síndrome é desconhecida. Todavia, Magnusson (Magnusson, I., Marks, R.G., et al, 1991) estima que ela deva ser de aproximadamente 4 a 8%, baseado na incidência dos grupos "extremamente ladeira abaixo" (pacientes que continuaram perdendo inserção e osso alveolar em grande quantidade, por conseguinte apresentaram perda de vários elementos dentais) descritos nos dois estudos separados de Hirschfeld e Wasserman e MacFall. Haffajee e colaboradores

levantaram a questão de até que ponto casos refratários realmente existem ou se as circunstâncias relatadas possam, ou não estar associadas à instrumentação incorreta, ou à escolha incorreta da terapia (Haffajee, A.D., Socransky, S.S., et al, 1988). Isto e a falta de uma correta manutenção, provavelmente, contribuem para uma maioria dos casos de doença periodontal recorrente. Todavia, isto não explica o caso do paciente periodontal que possui vários sítios, que continuam a demonstrar perda de inserção e osso alveolar, apesar da terapia ser aparentemente apropriada, seguida por manutenção periodontal regular. Este último caso é característico de periodontite "refratária" e não deveria ser defendido como caso de paciente com uma incidência recorrente da doença, que ocorre em função da falta de uma manutenção continuada. Nós, assim como outros investigadores nesta área, tendemos a ver periodontite refratária como um paciente específico, antes de um sítio específico.

As tetraciclina têm sido investigadas e utilizadas com sucesso em alguns pacientes que não respondem ao tratamento convencional (Slots, J., Mashimo, P., et al, 1979; Kornman, K.S., Karl, E.H., 1982; Lundstrum, A., Johansson, L.A., et al, 1984; Bragdt, L., Wikstrom, M., et al, 1985; Fiehn, N.E., Westegaard, J., 1989; McCulloch, C.A.G., Birek, P., et al, 1990; Rams, T.E., Keyes, P.H., et al, 1985; Haffajee, A.D., Dzink, J.L., et al, 1988). Slots e coautores demonstraram melhoramentos clínicos e microbiológicos após a administração de tetraciclina em 2 pacientes "refratários" que não haviam respondido apenas às raspagens sucessivas. Kornman e Karl investigaram pacientes os quais foram considerados como "refratários" e foram tratados com pequenas doses de tetraciclina por um longo período (250 mg / dia). Este regime foi eficiente para manutenção destes pacientes os quais deveriam continuar "encosta abaixo" caso eles tivessem parado de tomar tetraciclina. Enquanto estes pacientes estavam sob cobertura das tetraciclina eles puderam experimentar níveis estáveis de inserção, a despeito dos altos níveis de organismos resistentes às tetraciclina. Infelizmente, quando o tratamento com tetraciclina foi cessado, a flora patogênica retornou rapidamente e a perda de inserção continuou. Este regime não é empregado correntemente para o tratamento de pacientes refratários, devido ao risco de promover resistência mediada por plasmídios por tratamentos e antibióticos

mútiplos quando administrados em pequenas doses por longa duração .

7- COMPARAÇÃO ENTRE TETRACILCINA , DOXICICLINA E MINOCICLINA

Minociclina e doxiciclina apresentam algumas características diferentes das tetraciclina clássicas , fato que as transformou em efetivos avanços da antibióticoterapia . Por apresentarem maior lipossolubilidade que as outras tetraciclina , alcançam concentrações muito mais altas nos tecidos e líquidos orgânicos ; em função de sua farmacodinâmica , são usadas em doses menores e com intervalos mais largos . Além disso , podem ser adiministradas , por via oral , junto com alimentos .

A doxiciclina tem meia vida de 15 a 25 horas e índice de ligação às proteínas plasmáticas de 80 a 95 % , podendo ser administradas por via oral ou endovenosa . Além de possuir as outras propriedades terapêuticas das tetraciclina clássicas , a doxiciclina alcança níveis elevados nas vias urinárias (concentrando-se inclusive em parênquima renal lesado) , no tecido pulmonar e nas secreções do trato respiratório , no fígado , na próstata e no aparelho genital feminino (cérvix uterino , endométrio , miométrio e tubas de Falópio) ; atinge concentrações muito altas na bile e na parede da vesícula biliar . Aliando-se a essas vantagens , é eliminada por via bilidigestiva , sob a forma inativa , não se acumulando no sangue de doentes com insuficiência renal , aos quais pode ser adiministrada com segurança . A meia vida da doxiciclina também não se altera em doentes com insuficiência hepática ; apesar disso , seu uso deve ser evitado nesses pacientes .

Por via oral , para adultos , indica-se dose inicial de 200 mg , seguida de doses de 100 mg , adiministradas com intervalos de 12 ou 24 horas . Para crianças , a dose inicial é de 4,4 mg /kg , seguindo-se doses de 2,2 mg /kg de 12 em 12 ou de 24 em 24 horas . As mesmas doses e os mesmos intervalos são os adotados quando a doxiciclina é aplicada por via endovenosa .

A minociclina tem meia-vida de 12 a 15 horas e índice de ligação às proteínas plasmáticas de 75 a 90 % , podendo ser adiministrada por via oral e endovenosa . Não fosse sua toxicidade vestibular (causando vertigens , tonturas , náuseas , vômitos e cefaléia) , a minociclina ter-se-ia constituído em avanço da antibióticoterapia semelhante ao representado pela doxiciclina . Sua lipossolubilidade (e , portanto , sua capacidade de penetração

nos tecidos) é ainda maior que a da doxiciclina , fato responsável pela alta concentração que alcança nos tecidos e nos líquidos orgânicos . Além de atingir altas concentrações nos locais referidos para a doxiciclina , a minociclina - ao contrário do que se verifica com os demais antibióticos do grupo - chega a alcançar no líquido céfaloorraquidiano , em indivíduos com as meninges normais , níveis correspondentes a 30% da concentração sérica . Além disso , à semelhança da doxiciclina , a minociclina apresenta como vantagens sobre as tetraciclina clássicas seu mais amplo espectro de atividade e sua meia-vida maior , que possibilita administração das doses com intervalos mais largos . A meia-vida da minociclina não se altera na insuficiência hepática (mas não deve ser administrada aos hepatopatas) , mas sofre pequeno aumento em pacientes com insuficiência renal , o suficiente para elevar a incidência dos efeitos adversos associados à toxicidade vestibular .

Por via oral , para adultos , indica-se dose inicial de 200 mg de minociclina , seguida de doses de 100 mg de 12 em 12 horas . Para crianças , a posologia é de 4 mg / kg / dia . Administrada por via endovenosa , devem ser usadas as mesmas doses e os mesmos intervalos indicados para via oral .

As únicas tetraciclina investigadas no tratamento periodontal , até esta data , tem sido hidrocloreto de tetraciclina , doxiciclina e minociclina . Minociclina e doxiciclina oferecem algumas vantagens sobre a utilização das tetraciclina . A minociclina possui uma vida média maior no soro sanguíneo e uma taxa de excreção urinária mais lenta que a da tetraciclina e , acima de tudo , pode ser prescrita em doses menores e menos frequentes . Em seguida à uma dose de ataque de 200 mg , as doses de manutenção de doxiciclina são de 100 mg a cada 12 horas em comparação ao hidrocloreto de tetraciclina onde as doses são de 250 mg a cada 6 horas . Doxiciclina também possui vida média prolongada no soro o que permite ser conseguido níveis terapêuticos no sangue em seguida à uma dose de ataque de 200 mg e doses de manutenção de 100 mg administradas apenas uma vez por dia . Isto constitui uma vantagem prática desde que a colaboração do paciente provavelmente aumentará em função da droga ter que ser administrada menos vezes por dia.

Doxiciclina e minociclina possuem uma vantagem única sobre outras tetraciclina em função de suas absorções não serem

inibidas por alimentos ou produtos derivados de leite (Bornhart , E.R. , 1989) . Logo , instruções específicas para os pacientes evitarem refeições e certos alimentos ao ingerir tetraciclina não são necessárias para doxiciclina e minociclina . Doxiciclina também tem sido associada com menos efeitos colaterais gastrointestinais que o hidrocloreto de tetraciclina , em virtude da absorção mais completa e menores efeitos sobre a flora intestinal (Kucers , A. , Bennett , N.McK. , 1977 ; Hinton , N.A. , 1970) .

8- USO TÓPICO DAS TETRACICLINAS - DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO LOCAL CONTROLADA

O conhecimento sobre a etiologia microbiana das doenças periodontais surgiu nos anos 70 e 80 e partiu para um extenso interesse no uso de agentes antimicrobianos para tratar periodontite . O sistema de liberação controlada de antimicrobianos diretamente dentro da bolsa periodontal tem recebido grande interesse e aparece para segurar algumas promessas na terapia periodontal (Kornman , S. K. , 1993) .

O conceito de liberação local controlada de agentes terapêuticos , tais como agentes antiinflamatórios ou antimicrobianos , foi defendido e desenvolvido num conceito viável primeiramente pelo Dr. Max Goodson . Os primeiros dispositivos de liberação de Goodson (Goodson , J.M. , Haffajee , A.D. , et al , 1979 ; Lindhe , J. , Heijl , L. , et al , 1979) envolveram fibras ocas de acetato de celulose preenchidas com tetraciclina . Desde que estas liberavam tetraciclina num modelo exponencial com 95% da droga liberada nas primeiras duas horas , eles foram primeiramente dispositivos de liberação local com mínimo controle de liberação da droga . Todavia os níveis de tetraciclina no fluido crevicular gengival permaneceram nos limites terapêuticos por 24 horas e alguns efeitos sobre espiroquetas foi reportado ; o estudo deve ser visto primeiramente como uma avaliação da liberação da droga .

Os mais recentes dispositivos de liberação empregados em periodontia tem sido os sistemas de liberação controlada baseados , primeiramente , na tecnologia de polímeros . A maioria dos estudos em periodontia tem empregado uma droga dispersa dentro de uma matriz sólida de polímero na forma de pedaços (faixas) de acrílico , ou de fibras . Após notarem o pobre controle sobre a liberação de droga pelas fibras vazias (ocas), Goodson avaliou a liberação de tetraciclina incorporada dentro diferentes polímeros . Acetato vinil etileno (EVA) foi encontrado como sendo flexível e por manter liberação por mais de 9 dias (Goodson , J.M. , Holborow , D. , et al , 1983) . Num estudo mais detalhado sobre liberação de drogas , (Goodson , J.M. , Offenbacher , S. , et al , 1985) fibras vazias foram comparadas

às fibras monolíticas de EVA em 10 pacientes com periodontite por um período de mais de 10 dias . As fibras vazias , assim como fora reportado , liberavam altas concentrações inicialmente e depois reduziam para aproximadamente 15 micro-grama /ml de fluido crevicular e após 24 horas no local ,a liberação descia abaixo dos níveis terapêuticos . As fibras monolíticas mantiveram níveis de tetraciclina acima de 600 micro-grama / ml durante os 10 dias . As fibras monolíticas também reduziram os níveis bacterianos , apesar de que as diferenças não foram significantes em comparação ao aplainamento radicular. Este estudo suportou o conceito de que dispositivo de liberação controlada local de antimicrobianos deve ser eficiente nas periodontites . Estudos mais detalhados sobre liberação de drogas foram realizados , mais recentemente , por Tonetti e coautores (Tonetti , M. , Cugini , M.A. , et al , 1990) usando as fibras monolíticas de tetraciclina . Por estes estudos encontrou-se que as fibras liberam uma concentração média acima de 1,500 micro-grama / ml por um período de 10 dias e não exibiram nenhuma mudança até a remoção . Em seguida à remoção as concentrações de tetraciclina no fluido crevicular declinaram exponencialmente .

Em adição à avaliação extensiva da cinética da liberação de drogas a partir de fibras monolíticas , este sistema tem suportado testes bem controlados de sua eficiência como tratamento para doenças periodontais . Apesar dos estudos terem sido bem conduzidos e , aparentemente , bem controlados o que sugere sua eficiência clínica , o valor atual das fibras na terapia dos pacientes tem sido um tanto difícil de interpretar . Em 1985 (Goodson , J.M. , Hogan , P. , et al , 1985) fibras monolíticas foram colocadas em 10 pacientes por 10 dias e estes pacientes foram monitorados por 12 meses . Fibras foram colocadas sozinhas, ou em conjunto com raspagem e alisamento radicular e foram comparadas com raspagem e alisamento apenas , ou com regiões não tratadas . As fibras foram mantidas no lugar através de um "roupão" periodontal . Após o período do estudo , todos os grupos de tratamento melhoraram , sem nenhuma diferença evidente entre eles . Estes resultados foram atribuídos pelos autores ao aperfeiçoamento na higiene oral e à contaminação potencial dos grupos de tratamento como um resultado da tetraciclina na saliva.

Heijl e coautores (Heijl, L., Dahlen, G., et al, 1991) avaliaram a fibra EVA de tetraciclina em 10 pacientes periodontais. Um projeto de divisão da boca em regiões comparou a fibra de tetraciclina, raspagem e alisamento radicular apenas, tratamento nenhum e fibra mais raspagem e alisamento radicular, em quadrantes diferentes, em cada paciente. Todos os tratamentos subgengivais foram repetidos 10 dias após o primeiro tratamento. Limpeza supra-gengival foi realizada nestes pacientes e instruções sobre higiene oral foram ministradas e a terapia subgengival experimental não foi administrada antes de se obter uma condição ótima de higiene oral, mantida por não menos que um mês. Os pacientes foram monitorados por 42 dias, seguindo a segunda fase da terapia e durante o período de monitoração, placa supra-gengival foi controlada por bochechos diários com clorexidina e raspagem supra-gengival a cada 2 semanas. Todos os grupos de tratamento apresentaram melhoras durante o período experimental e foram significativamente diferentes em relação aos sítios não tratados. Apesar de que a maior redução nas medidas de profundidade de sondagem (tabela 1) ter sido encontrada nos sítios das fibras mais raspagem e alisamento radicular, não houve diferença significativa entre nenhum dos grupos de tratamento. A porcentagem da espécie de *Bacteroides* "black-pigmented" (pigmentados) foi reduzida por todos os tratamentos subgengivais e a redução foi estatisticamente significativa nos grupos de raspagem e raspagem mais fibras. É de interesse que, apesar de tetraciclina sistêmica ter sido extensivamente usada para o manejo (tratamento) de periodontite juvenil, as fibras de tetraciclina como sendo a única marginalmente efetiva na eliminação dos *A. a.* dos pacientes portadores de periodontite juvenil (Mandell, R., Tripodi, L., et al, 1985).

TABELA 1 - SISTEMA DE LIBERAÇÃO LOCAL CONTROLADA DE ANTIMICROBIANO :
MUDANÇAS NAS PROFUNDIDADES DE SONDAÇÃO

Referências	tempo (semanas)	sem terapia	raspagem e alisamento radicular	antimicrobianos*	raspagem e alisamento radicular + antimicrobianos
Heijl (36)	8	+0.02	-1.78	-1.98	-2.15
Goodson (38,39)	8	-0.45**	-0.74	-1.05	ND
Stabholz(55)	12	ND	+0.4	-1.5	ND
Mingale (60)	8	0	-2.0	-0.6	-2.8

*Antimicrobianos com liberação local controlada

** Medidas não incluem um decréscimo significativo de 1.18 mm resultante da limpeza supra-gengival prévia em relação à linha base e à terapia subgengival .

A avaliação mais extensiva dos sistemas de liberação local controlada de agentes antimicrobianos nas periodontites tem sido reportada , mais recentemente , por Goodson e coautores (Goodson , J.M. , Tanner , A. , et al , 1991 ; Maiden , M. , Tanner , A. , et al , 1991 ; Goodson , J.M. , Cugini , M.A. , et al , 1991 ; Goodson , J.M. , Cugini , M.A. , Kent , R.L. , et al , 1991) (tabela 1) . Numa triagem clínica “multicenter” (em vários locais) das fibras EVA de tetraciclina , (Goodson , J.M. , Cugini , M.A. , Kent , R.L. , et al , 1991) 107 pacientes adultos com periodontite foram monitorados por 60 dias em seguida à terapia. Num esquema onde dividiu-se a boca em regiões , sítios não adjacentes foram distribuídos ao acaso em cada paciente para qualquer tipo de tratamento tal como fibra de tetraciclina somente , ou fibras controle , ou raspagem e alisamento radicular somente , ou nenhum tratamento subgengival . As fibras controle eram de material do EVA sem tetraciclina . Índices clínicos de profundidade de sondagem , nível de inserção e sangramento durante a sondagem apresentaram melhoras em todos os sítios experimentais inclusive naqueles em que não se utilizou nenhuma terapia subgengival . O grupo das fibras de tetraciclina foi significativamente diferente em relação aos outros grupos e exibiu a maior melhoria na profundidade de sondagem (tabela 1) , nível de inserção e sangramento à sondagem . Não foi notada diferença significativa entre os outros grupos de tratamento . Apesar de alguns dos resultados , tais como a resposta do grupo “ sem tratamento ” e do grupo de raspagem e alisamento radicular , aparecerem confusas , um componente não tradicional do esquema experimental parece contribuir bastante para a confusão nos dados . Contrariando a maioria dos estudos prévios , Goodson e coautores (Goodson , J.M. , Cugini , M.A. , et al , 1991) trataram todos os pacientes até uma linha básica com raspagem supra gengival e forneceram instruções adicionais sobre higiene oral . Isto foi realizado intencionalmente para eliminar gengivite marginal primeiramente à avaliação das terapias subgengivais . Desde que a linha base para as mensurações comece após a resolução da gengivite marginal , e depois de uma diminuição

significante correspondente à 1.18 mm na profundidade das bolsas , os parâmetros clínicos , tais como profundidade de sondagem , tiveram um alcance muito menor do potencial de resposta em relação àquele reportado previamente na maioria dos estudos encontrados na literatura . O resultado “ líquido ” é o de que as mudanças medidas durante o período atual do estudo parecem ser um tanto menores do que poderia se esperar , especialmente para o grupo de raspagem e alisamento radicular . Quando os efeitos da terapia de raspagem supra gengival e higiene oral são incluídos na resposta de tratamento , a magnitude total das melhoras nos parâmetros clínicos estão bem dentro das expectativas . Também deve ser notado o fato de que o grupo “ sem tratamento ” recebeu , na ocasião , raspagem supra gengival e instruções sobre higiene oral . A resposta favorável dos sítios onde não foi realizada nenhuma terapia subgengival ou somente terapia supra gengival tem sido reportada previamente , (Goodson , J.M. , Hogan , P. , et al , 1985 ; Kaldhal , W.B. , Kalkwarf , K.L. , et al , 1990) e deve ser devido ao resultado das mudanças imunológicas resultantes da raspagem e alisamento radicular em outras áreas da boca (Chen , H.A. , Johnson , B.D. , et al , 1991) .

Extensiva análise microbiológica foi realizada como parte da triagem “multicenter” das fibras EVA de tetraciclina . Análise microbiológica foi primeiramente realizada por sondas de DNA com uma sub colocação dos pacientes analisados através , também , de cultura microbiológica . Ajustes entre a sonda de DNA e a detecção de culturas variaram entre espécies nos limites de ajustes de 35.6% a 77.2% . Estes ajustes estão dentro dos limites reportados por outros investigadores (Loesche , W.J. , Lopatin , D.E. , et al , 1992 , Kornman , K. , Jones , A. , et al , 1992) para tecnologias similares . Apesar de técnicas de detecção microbiológica diferentes venham nos dar resultados diferentes se uma tentar determinar a habilidade em eliminar um microrganismo específico , as duas técnicas mostraram tendências similares na triagem “multicenter” de Goodson . Em geral , ambos , fibras de tetraciclina somente e raspagem e alisamento somente reduziram com sucesso a totalidade das bactérias cultiváveis na amostra a partir dos níveis da linha base de aproximadamente 10^7 para níveis de 10^5 em seguida à terapia . O número de sítios infectados com a lista de 6 espécies microbianas alvo , diminuíram significativamente com ambas as terapias . Deve ser considerado

que amostras foram feitas imediatamente após a terapia ; e. g. , na remoção da fibra e não representaram respostas microbianas por maior período de tempo para a terapia . Sítios tratados com as fibras controle ou sem nenhuma terapia subgengival não apresentaram nenhuma mudança essencial nas contagens cultiváveis em relação à linha base e no número de sítios infectados com as espécies alvo .

Em geral o processo EVA “multicenter” de fibras de tetraciclina demonstrou eficiência clínica e microbiológica significativa . O processo foi planejado para avaliar , especificamente , a eficiência das fibras somente , em comparação à nenhuma terapia subgengival ou a uma fibra controle , sendo que , para este propósito , podemos considerar que ele foi bem sucedido . O efeito de aplicações repetidas , efeitos nas superfícies radiculares , (Morrison , S.L. , Cobb , C.M. , et al , 1992) e o papel desta terapia nos cuidados com os pacientes estão apenas começando a ser avaliados (Kornman , K.S. , 1993) .

Minociclina micro-encapsulada em polímeros , reabsorvíveis , de liberação lenta tem , recentemente , sido avaliada recentemente como terapia subgengival , em vários grupos de pacientes periodontais . Um grupo de pacientes baseados no fundamento de que os pacientes possuíam 1 bolsa com nível elevado e PGE_2 foram tratados através do uso de minociclina somente , minociclina mais raspagem e alisamento radicular , raspagem e alisamento radicular somente , ou então nenhuma terapia subgengival foi utilizada . Um projeto paralelo de estudo foi realizado com 47 indivíduos completando o estudo (Braswell , L. , Offenbacher , S. , et al , 1992) . Nenhuma redução na profundidade de sondagem foi constatada no grupo onde não foi utilizada nenhuma terapia (1,24 mm) ; porém reduções estatisticamente significantes nas profundidades de sondagem foram observadas nos pacientes do grupo onde foi utilizada somente minociclina (1,52 mm) , no grupo em que utilizou-se somente raspagem e alisamento radicular (1,67 mm) e no grupo onde foi utilizada minociclina mais raspagem e alisamento radicular (1,94 mm) . Níveis de inserção foram aperfeiçoados significativamente nos 3 grupos de tratamento também . Um modelo de estudo similar envolvendo o mesmo sistema de liberação de minociclina , mas pré selecionando sítios a serem tratados , baseando-se na presença de patógenos periodontais

suspeitos . (Jones , A. , Wood , et al , 1992) Cinquenta e um pacientes foram distribuídos aleatoriamente no modelo de estudo paralelo. A redução na profundidade de sondagem aos 3 meses , no grupo onde não foi realizado tratamento foi de 0,51 mm , em comparação à 0,79 mm para raspagem e alisamento radicular somente , 0,98 mm para minociclina somente e 1,30 mm para minociclina mais raspagem e alisamento radicular . Na marca dos 3 meses , minociclina mais raspagem e alisamento radicular foi significativamente diferente em relação a ambos os grupos ; raspagem e alisamento radicular somente e ao grupo onde não foi realizado nenhum tratamento . Diferenças entre os grupos aos 6 meses não foram estatisticamente significantes .

Os resultados microbiológicos do sistema de liberação de minociclina, tem sido reportado recentemente por Okuda e coautores (Okuda , K. , Wolff , L. , et al , 1992) .Em pacientes com sondagem de bolsa maior que 7 mm de profundidade , foram realizados raspagem e alisamento radicular e depois as bolsas foram tratadas ou com minociclina no polímero de liberação controlada , ou com polímero placebo de liberação controlada . Amostras microbiológicas foram obtidas e avaliadas aos 1 , 3 e 6 meses em seguida à terapia . Nos 1^o e 3^o meses os sítios de minociclina mostraram proporções significativamente menores de espiroquetas e proporções mais elevadas de cocus pela análise de campo escuro .Aos 6 meses não foram observadas diferenças entre os grupos . No primeiro mês a terapia com minociclina produziu níveis significativamente mais baixos de *Eikenella corrodens* , no total das espécies de *Bacteroides* pigmentados (em preto) e *Prevotella intermedia* , tal qual fora avaliado pela cultura . Aos 3 meses os níveis das espécies de *Bacteroides* pigmentados de preto e *P. intermedia* , permaneceram menores para o grupo da minociclina , quando em comparação ao grupo com placebo . Aos 6 meses , não haviam diferenças microbiológicas estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento . Deveria ser notado que nesta população especial os níveis de *Porphyromonas gingivalis* foram muito baixos .

9 - CONCLUSÕES

Desde que o uso de antibióticos foi receitado por Genco , na década passada , tem havido uma explosão de estudos clínicos investigando a eficiência do tratamento de doenças periodontais com antibióticos . Muitos estudos investigando as tetraciclina têm utilizado doxiciclina e minociclina , as quais oferecem várias vantagens em relação ao hidrocloreto de tetraciclina.

A partir da revisão desta literatura , consideramos um desafio em harmonizar os resultados dos estudos tal é a grande variedade dos modelos de estudo ; particularmente em relação as dosagens diferentes , combinação entre terapias diferentes tais como raspagem , cirurgia , ou nenhum debridamento mecânico , variações no período de controle (posterior) , floras microbianas diferentes ou desconhecidas , variações na não avaliação , na “ atividade da doença ” , complicando a interpretação dos resultados destes estudos . De todas essas variáveis , há necessidade de melhor documentação da “ atividade da doença ” antes dos antibióticos serem administrados que é a mais crítica .

Apesar destas limitações , uma conclusão muito importante pode ser tirada . Estudos clínicos envolvendo o uso de antibióticos têm distribuído o que os pesquisadores e clínicos tinham esperado para regimes que aumentam a eficiência do tratamento periodontal convencional . Baseado nestes estudos , podemos fazer as seguintes afirmações :

1) As tetraciclina são indicadas para o tratamento das periodontites juvenis localizadas e podem também ser benéficos no tratamento de outras doenças associadas aos *A. actinomycetemcomitans* tal como algumas das periodontites de progressão rápida . A terapia com tetraciclina deve ser associada (combinada) com debridamento mecânico para máxima eficiência clínica e microbiológica. As tetraciclina também devem ser administradas primeiramente para as profilaxias antibióticas convencionais e tratamento dental para pacientes portando *A. actinomycetemcomitans* os quais apresentem risco para endocardite bacteriana .

2) Para o caso dos pacientes adultos com periodontite típica , tratamento convencional consistindo de raspagem e alisamento radicular e procedimentos cirúrgicos são eficientes . Tratamento antibiótico para estes pacientes não tem sido mostrado ser

benéfico , com possível excessão do metronidazole em casos selecionados moderados e avançados .

3) Em pacientes que não responderam bem ao tratamento convencional , análise de cultura está bastante recomendada para que se possa selecionar o antibiótico apropriado . As tetraciclins , assim como vários outros antibióticos têm sido mostrados como sendo benéficos no tratamento de alguns destes pacientes . Todavia , o antibiótico apropriado só pode ser determinado pela identificação e teste de suscetibilidade da flora individual de cada paciente . Nenhum antibiótico irá tratar com sucesso todos os casos de doença recorrente ou refratária desde que esses pacientes se apresentem com perfis clínicos e microbiológicos diferentes . Tratar estes pacientes sem realizar teste microbiológico aumenta o risco de falha no tratamento e o potencial de causar um sobre-crescimento de patógenos resistentes e consequente exacerbação da doença .

4) Assim como para administração de qualquer droga , os pacientes devem ser informados sobre o potencial de efeitos colaterais e devem ser monitorados durante e depois da terapia antibiótica em função de algum efeito colateral (tabela 2 e 3) .

Ainda com relação ao uso das tetraciclins , podemos afirmar que a descoberta de suas propriedades não-antimicrobianas tem gerado novas possibilidades terapêuticas , não apenas para as doenças periodontais , mas também para um grupo notavelmente amplo de condições médicas .

Várias conclusões relativas ao atual estado do potencial para o futuro da liberação local controlada de antimicrobianos em periodontite parecem convenientes neste momento :

1. Apesar deste conceito terapêutico em periodontia ter sido amplamente discutido por 15 anos , a maioria dos trabalhos tem envolvido esforços no desenvolvimento prematuro na cinética dos sistemas de liberação de drogas e pequenos estudos tem sido realizados para demonstrar o valor deste princípio terapêutico particular .

2. A eficiência clínica da liberação local controlada de antimicrobianos tem sido avaliada em muito poucos processos (estudos) clínicos controlados e os dados destes estudos estão somente agora tornando-se acessíveis como artigos e pesquisas descritas .

3. Pesquisas clínicas controladas têm mostrado que liberação local de antimicrobianos pode representar benefício significativo no tratamento de periodontite . Pesquisas clínicas controladas com o sistema mais amplamente testado , fibras monolíticas com tetraciclina , têm demonstrado benefício clínico significativo quando utilizadas isoladamente , quando comparadas com nenhuma terapia subgengival , ou às fibras placebo . Pesquisas clínicas controladas envolvendo liberação local controlada de antibióticos em áreas de furca têm mostrado vantagens clínicas significantes sobre terapia convencional realizada de maneira isolada .

4. Estudos realizados sobre a relação da liberação local controlada de antibióticos para outras modalidades de terapia periodontal estão sendo investigadas apenas agora e provavelmente não estarão bem definidas por pelo menos alguns anos .

Atualmente , as tetraciclinas continuam sendo utilizadas com boa eficiência em várias formas terapêuticas como coadjuvante para tratamento periodontal convencional , todavia isto se deve principalmente às suas propriedades de inibição de colagenase promovendo , segundo vários autores, uma redução na destruição dos tecidos afetados pela doença e segundo alguns autores diminuindo a reabsorção óssea ; outra conclusão que se pode tirar através deste trabalho é de que a tendência para o futuro é a da utilização em maior número da doxiciclina e minociclina ao invés da tetraciclina (tetraciclina hidrocloreto) em função das vantagens acima citadas .

TABELA 2 CONTRA INDICAÇÕES E EFEITOS COLATERAIS (INDESEJADOS) .

ANTIBIÓTICO	CONTRA INDICAÇÕES	EFEITOS COLATERAIS
TETRACICLINAS	Pacientes com função renal diminuída ; gravidez ; crianças com menos de 12 anos	Desconforto abdominal , náuseas , vômitos , diarreia , vômitos , coitepseudomembranosa (raro) , manchas nos dentes , infecção por candida das membranas mucosas , atraso no "fechamento" das fontanelas . Tanto minociclina , quanto doxiciclina produzem menos efeitos colaterais nos rins e , por

isso , podem ser em pacientes com problemas renais .
Minociclina também pode induzir o aparecimento de vertigens , vômitos , tonturas , cefaléia , ataxia e náuseas .

TABELA 3 - Contraindicações e Efeitos Colaterais Comuns da Tetraciclina na Prática Odontológica

- Náusea ,distensão abdominal , diarreia e , ocasionalmente , vômitos são os efeitos colaterais mais comuns e isto pode ocorrer após dosagem oral num período tão curto quanto 48 horas .
 - As tetraciclinas podem causar disfunção hepática na gravidez
 - Todas as tetraciclinas são depositadas em dentes e ossos em desenvolvimento . Se o tratameto for prolongado , as unhas podem ficar manchadas .
 - O uso de tetraciclina durante o desenvolvimento dentário (última metade da gravidez , infância e meninice até a idade de 8 anos) pode resultar em descoloração permanente dos dentes .
 - Fotosensibilidade manifestada pela queimadura solar exagerada pode ocorrer pela exposição à luz solar ou à luz ultra-violeta .
 - As tetraciclinas , assim como outros antibióticos que inibem a síntese de proteínas , deve interferir com com a ação bactericida das penicilinas e essas duas classes de antibióticos não devem ser administradas simultaneamente (associadas) .
 - Tal como com qualquer antibiótico , super crescimento , ou superinfecção por organismos resistentes deve ocorrer após uma terapia prolongada . Todavia ,isto tende a ser mais comum com as tetraciclinas do que com os outros antibióticos .
-

* Extraído a partir de Walker CB

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKAMATSU , H. , ASADA , M. , et al . Effect of doxycycline on the generation of reactive oxygen species : A Possible mechanism of action of acne therapy with doxycycline . **Acta . Derm. Venereol.** (Stockh) 1992 , v. 72 , p. 178-179 .
- BADER , H. I. , GOLDHABER , P. . The passage of intravenously administered tetracycline into the gingival sulcus of dogs . **J. of Oral Therapeutic and Pharmacology** . 1965 , v. 2 , p. 324-329 .
- BAKER , P. J. , et al . Tetracycline and its derivatives strongly bind to and are released from the tooth surface in active form . **J. Periodontol.** . 1983 , v. 54 , p. 580-585 .
- BORNHART , E. R. **Physician's Desk Reference** 43rd edition . ORADELL , N. J. : *Medical Economics Company* , 1989 , p. 1626-1627 .
- BOUWSMA , O. , PAYONK , G. , et al . Low-dose doxycycline : effects on clinical parameters in adults periodontitis . **J. Dent. Res.** 1992 , v. 71 (spec. issue) , p. 1119A .
- BRAGD , L. , WIKSTROM , M. , SLOTS , J. . Clinical and microbiological study of "refractory" adult periodontitis . **J. Dent. Res.** 1985 , v. 64 (spec. issue) , p. 234 (Abstr. 538) .
- BRASWELL , L. , OFFENBACHER , S. , et al . Local delivery of Minocin^R to periodontal lesions in a slow-release polymer . **J. Dent. Res.** 1992 , v. 71 , p. 245 (Abstr. 1115) .
- BURNS , F. , STACK , M. , et al . Inhibition of purified collagenase from alkaline-burned rabbit corneas . **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 1989 , v. 30 , p. 1569-1557 .
- CHANG , K. , RAMAMURTHI , N. , et al . Infection with a Gram-negative organism stimulates gingival collagenase production in non-diabetic and diabetic germfree rats . **J. Periodont. Res.** 1988 , v. 23 , p. 239-244 .
- CHEN , H. A. , JOHNSON , B. D. , et al . Humoral immune responses to *Porphyromonas gingivalis* before and following therapy in rapidly progressive periodontitis patients . **J. Periodontol.** 1991 , v. 62 , p. 781-791 .

- CHRISTERSSON , L. A. , ZAMBON , J. J. , et al . The effects of systemic tetracycline alone on localized juvenile periodontitis . **J. Dent. Res.** 1986 , v. 65 (spec. issue) , p. 805 (Abstr. 718) .
- _____, SLOTS , J. , et al . Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis . **J. Clin. Periodontol.** 1985 , v. 12 , p. 465-476 .
- CIANCIO , S. , et al . Analysis of tetracycline in human gingival fluid : methodology and results . **Journal of Dental Research** . 1976 , v. 55 , B164 (abstr. 411) .
- _____, MATHER , M. L. , et al . An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease . **J. Periodontol.** 1980 , v. 51 , p. 530-534 .
- CIANCO , S. G. , et al . The effect of short-term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora . **J. Periodontol.** 1982 , v. 52 , p. 557-561 .
- FIEHN , N. E. , WESTGAARD , J. Recurrent periodontitis : Effect of doxycycline on the subgingival microflora . **J. Dent. Res.** 1989 , v. 68 (spec. issue) , p. 916 (Abstr. 400) .
- GALBER , W. L. , CREAMER , H. R. Supression of human neutrophil funtions by tetracyclines . **J. Periodont. Res.** 1991 , v.26 , p.52-58 .
- GENCO , R. J. Antibiotics in the treatment of human periodontal disease . **J. Periodontol.** 1981 , v. 52 , p. 545-558 .
- _____, CIANCIOLLA , J. J. , ROSLING , B. Treatment of localized juvenile periodontitis . **J. Dent. Res.** 1981 , v. 60 (spec. issue) , p. 527 (Abstr. 872) .
- GOLUB , L. M. , LEE , H. M. , et al . Minocycline reduces the collagenolytic activity during diabetes : preliminary observations and a proposed new mechanism of action . **J. Pperiodontol. Res.** 1983 , v. 18 , p.516-526 .
- _____, CIANCIO , S. , et al . Low-dose doxycycline therapy : effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans . **J. Periodont. Res.** 1990 , v. 25 , p.321-331 .
- _____, et al . Tetracycline inhibit tissue collagenase activity : A new mechanism in the treatment of periodontal disease . **J. Periodontol. Res.** 1984 , v. 19 , p. 651- 655 .
- _____, WOLFF , M. , et al . Further evidences that tetracyclines ihibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian sources . **J. Periodontol. Res.** 1985 , v. 20 , p. 12-23 .

- _____, MACNAMARA , T. F. , et al . A non-antimicrobial chemically-modified tetracycline inhibits mammalian collagenase activity . **J. Dent. Res.** 1987 , v. 66 , p. 1310-1314 .
- _____, RAMAMURTHI , N. S. , et al . Tetracyclines inhibit connective breakdown : New therapeutic implications for an old family of drugs . **Crit. Rev. Oral Biol. Med.** 1991 , v. 2 , p. 297-322 .
- _____, SUOMALAINEN , K. , et al . Host modulation with tetracycline and their chemically modified analogues . **Curr. Opin. Dent.** 1992 , v. 2 , p. 80-90.
- GOODSON , J. M. , SOCRANSKY , S. S. , et al . Tetracycline levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms . I. Concentrations in crevicular fluid after repeated doses . **J. Periodontol.** 1981 , v. 52 , p. 609-618.
- _____, HAFFAJEE , A. D. , et al . Periodontal therapy by local delivery of tetracycline . **J. Clin. Periodontol.** 1979 , v. 6 , p. 83-92 .
- _____, HOLBOROW , D. , et al . Monolithic tetracycline-containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets . **J. Periodontol.** 1983 , v. 54 , p. 575-579 .
- _____, TANNER , A. , et al . Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy : III. Microbiological response . **J. Periodont. Res.** 1991 , v. 26 , p. 440-451.
- _____, HOGAN , P. , et al . Clinical responses following periodontal treatment by local drug delivery . **J. Periodontol.** 1985 , v. 56 , p. 81-87 .
- _____, OFFENBACHER , S. , et al . Periodontal disease treatment by local drug delivery . **J. Periodontol.** 1985 , v. 56 , p. 265-272 .
- _____, CUGINI , M. A. , et al . Multi-center evaluation of tetracycline fiber therapy . I . Experimental fiber design . **J. Periodont. Res.** 1991 , v. 26 , p. 361-370 .
- _____, CUGINI , M. A. , KENT , R. L. , et al . Multi-center evaluation of tetracycline fiber therapy . II . Clinical response . **J. Periodont. Res.** 1991 , v. 26 , p. 361-370 .
- GORDON , J. M. , WALKER , C. B. . Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease . **J. Periodontol.** 1993 , v. 64 [Supplement] , p. 760-771 .
- _____, et al . Concentration of tetracycline in human crevicular fluid after single and multiple doses . **Journal of Dental Research** . 1980 , v. 57 (spec. iss. A), abstr. 977 .

- GREENWALD , R. , GOLUB , L. , et al . Tetracyclines inhibit human synovial collagenase in vivo and in vitro . **J. Rheumatol.** 1987 , v. 14 , p. 28-32 .
- _____, SIMONSON , B. , et al . Inhibition of epiphyseal cartilage collagenase by tetracyclines in low phosphate rickets in rats . **J. Orthop. Res.** 1988 , v. 6 , p. 695-703 .
- HAFFAJEE , A.D. , DZINK , J. L. , et al . Effect of modified Widman flap surgery and systemic tetracycline on the subgingival microbiota of periodontal lesions . **J. Clin. Periodontol.** 1988 , v. 15 , p.255-262.
- _____, SOCRANSKY , S. S. , et al . Clinical , microbiological and immunological features of subjects with refractory periodontal diseases . **J. Clin. Periodontol.** 1988 , v. 15 , p. 390-398 .
- HEIJL , L. , DAHLEN , G. , et al . A 4 quadrant comparative study of periodontal treatment using tetracycline containing drug delivery fibers and scaling . **J. Clin. Periodontol.** 1991 , v. 18 , p. 111-116 .
- HELLDEN , L. B. , LISTGARTEN , M. A. , et al . The effect of tetracycline and/ or scaling on human periodontal disease . **J. Clin. Periodontol.** 1979 , v. 6 , p. 222-230 .
- HINTON , N. A. The effect of oral tetracycline HCl and doxycycline on the intestinal flora . **Curr. Therapeutic Res.** 1970 , v. 12 , p. 341-352 .
- HOFFLER , Y. , NIEDERAU , W. , et al . Suscetibility of *Bacterium Actinomycetmcomitans* to 45 antibiotics . **Antimicrob. Agents. Chmother.** 1980 , v. 17 , p. 943-946 .
- JONES , A. , WOOD , R. , et al . Clinical effects of subgingival minocycline in periodontitis . **J. Dent. Res.** 1992 , v. 71 , p. 245 (Abstr. 1114) .
- KALDHAL , W. B. , KALKWARF , K. L. , et al . Responses of four tooth and site groupings to periodonal therapy . **J. Periodontol.** 1990 , 1991 , v. 61 , p. 173-179 .
- KORNMAN , K. S. , ROBERTSON , P. B. Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis . **J. Periodontol.** 1985 , v. 56 , p. 443-446 .
- _____, KARL , E. H. The effect of long-term , low-dose tetracycline therapy on the subgingival microflora in refractory adult periodontitis . **J. Periodontol.** 1982 , v. 53 , p.604-610 .
- _____, JONES , A. , et al . Culture , DNA probes and monoclonal antibodies for the detection of bacteria in periodontitis . **J. Dent. Res.** 1992 , v. 71 , p. 121 (Abstr. 126) .

- KUCERS , A. , BENNETT , N. McK. **The Use Of Antibiotics : A Comprehensive Review with Clinical Emphasis** , 2nd edition . London : William Heineman Medical Books ; 1977 , p.381-416 .
- LANTZ , M. S. , RAY , T. , et al . Subinhibitory concentration of tetracycline alter fibrogen binding by *Bacteroides intermedius* . **Antimicrob. Agents Cheother.** 1987 , v. 31 , p. 1915-1918 .
- LEE , W. , AITKEN , et al . Collagenase activity in recurrent periodontitis : relationship to disease progression and doxycycline therapy . **J. Periodont. Res.** 1991 , v. 26 , p. 479-485 .
- LINDHE , J. , LILJENBERG , B. Treatment of localized juvenile periodontitis . Results after 5 years . **J. Clin. Periodontol.** 1984 , v. 11 , p. 399-410 .
- , GOODSON , J. M. , et al . Local tetracycline delivery using hollow fiber devices in periodontal therapy . **J. Clin. Periodontol.** 1979 , v. 6 , p. 141-149 .
- LISTGARTEN , M. A. , LINDHE , J. , et al . Effect of tetracycline and /or scaling on human periodontal disease . Clinical , microbiological and histopathological observations . **J. Clin. Periodontol.** 1978 , v. 5 , p. 246-271 .
- LOESCHE , W. J. , LOPATIN , D. E. , et al . Comparison of various detection methods for periodontopathic bacteria : Can culture be considered the primary reference standard ? **J. Clin. Microbiol.** 1992 , v. 30 , p. 418-426 .
- LUNDSTRUM , A. , JOHANSSON , L. A. , et al . Effect of combined systemic antimicrobial therapy and mechanical plaque control in patients with recurrent periodontal disease . **J. Clin. Periodontol.** 1984 , v. 11 , p. 321-330 .
- MAIDEN , M. , TANNER , A. , et al . Tetracycline fiber therapy monitored by DNA probe and cultural methods . **J. Periodont. Res.** 1991 , v. 26 , p. 452-459 .
- MANDELL , R. L. , TRIPOLI , L. S. , et al . The effect on treatment on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis . **J. Periodontol.** 1986 , v. 57 , p.94-99 .
- MC'CULLOCH , C. A. G. , BIREK , P. , et al . Randomized controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high risk patients : Antimicrobial activity and collagenase inhibition . **J. Clin. Periodontol.** 1990 , v. 17 , p. 616-622 .
- MORRISON , S. L. , COBB , C. M. , et al . Root surfaces characteristics associated with subgingival placement of monolithic tetracycline-impregnated fibers . **J. Periodontol** 1992 , v. 63 , p. 137-143 .

- NETO , A. , et al . Indicações Terapêuticas dos Antibióticos . In :
Antibióticos na Prática Médica . 3 ; São Paulo : Sarvier
 , 1985 . cap. 6 , p. 57-114 .
- NOVAK , M. J. , STAMATELAKYS , C. , et al . Resolution of early
 lesions of juvenile periodontitis with tetracycline therapy alone : Long-
 term observation of four cases . **J. Periodontol.** 1991 , v. 62 , p. 628-
 633 .
- O'CONNOR , B. C. , NEWAN , H. N. , et al . Susceptibility and
 resistance of plaque bacteria to minocycline . **J. Periodontol.** 1990 ,
 v. 61 , p. 228-233 .
- OKUDA , K. , WOLFF , L. , et al . Minocycline slow-release
 formulation effect on subgingival bacteria . **J. Periodontol.** 1992 , v.
 63 , p. 73-79 .
- PASCALE , D. , et al . Concentration of doxycycline in human crevicular
 fluid . **Journal of Clinical Periodontology** . 1986 , v. 13 , p. 841-
 844 .
- PEROS , W. J. , ETHERDEN , I. , et al . Alteration of fibriation and
 cell hydrophobicity by sublethal concentration of tetracycline . **J.**
Periodont. Res. 1985 , v. 20 , p. 24-30 .
- PONITZ , D. P. , et al . Passage of orally administered tetracycline into
 the gingival crevice around natural teeth and around protruding
 subperiosteal implants abutments in man . **Dental Clinics of North**
America . 1970 , v. 14 , p. 125-136 .
- RAMAMURTH , N. , VERNILO , A. , et al . The effect of tetracyclines
 on collagenase activity in UMR 106-01 rat osteoblastic osteosarcoma
 cells . **Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.** 1990 , v. 70 , p.
 323-335 .
- RAMS , T. E. , KEYES , P. H. , et al . Long term effects of
 microbiologically modulated periodontal therapy on advanced adult
 periodontitis . **J. Am. Dent. Assoc.** 1985 , v. 111 , p. 429-441 .
- PRUZANSKY , W. , GREENWALD , R. A. , et al . Inhibition of
 enzymatic activity of phospholipases A₂ by minocycline and doxycycline .
Biochem. Pharmacol. 1992 , v. 44 , p. 1165-1170 .
- RIFIKIN , B. , GOLUB , L. , et al . Effects of tetracyclines on rat
 osteoblast collagenase activity and bone resorption in vitro . In :
 Davidovitch , Z. , Ed. **The Biological Mechanism of Tooth**
Movement and Craniofacial Adaptation . Birmingham : EBSCO
 media , 1992 , p. 85-90 .
- _____, VERNILO , A. T. , et al . Blocking periodontal disease by
 inhibiting tissue-destructive enzymes : A potential therapeutic role for

- tetracyclines and their chemically-modified analogs . **J. Periodontol.** 1993 , v. 64 (suppl.) , p. 819-827 .
- SCHROEDER , K. , LEE , H. , et al . Low-dose tetracycline decrease elastase and B-glucuronidase activities in gingival crevicular fluid . **J. Dent. Res.** 1990 , v. 69 (spec. issue) , p. 1119 A .
- _____, RAMAMURTHY , N. S. , et al . Low-dose doxycycline (LDD) prevents attachment loss in adult periodontitis . **J. Periodont. Res.** 1992 , v. 72 (spec. issue) , p. 1936 A .
- SCOPP , I. W. , FROUM , S. J. , et al . Tetracycline : A clinical study to determine the effectiveness as long-term adjunct . **J. Periodontol.** 1980 , v. 51 , p.328-330 .
- SLOTS , J. , EVAN , R. T. , et al . In vitro antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* . **Antimicrob. Agents Chemother.** 1980 , v. 18 , p. 9-12 .
- _____, ROSLING , B. G. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline . **J. Clin. Periodontol.** 1983 , v. 10 , p. 465-486 .
- _____, MASHIMO , P. , et al . Periodontal therapy in humans . I . Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing of adjunctive tetracycline therapy . **J. Periodontol.** 1979 , v. 50 , p. 495-509 .
- SOMERMAN , M. J. , FOSTER , R. A. , et al . Effects of minocycline on fibroblast attachment and spreading . **J. Periodont. Res.** 1988 , v. 23 , p. 154-159 .
- SUTTER , V. L. , et al . Antimicrobial susceptibilities of bacteria associated with periodontal disease . **Antimicrob. Agents Chemother.** 1983 , v. 23 , p. 483-486 .
- TERRANOVA , V. P. , FRANZETTI , L. C. , et al . A biochemical approach to periodontal to periodontal regeneration : tetracycline treatment of dentin promotes fibroblast adhesion and growth . **J. Periodont. Res.** 1986 , v. 21 , p. 330-337 .
- WAERHAUGH , J. Plaque control in the treatment of juvenile periodontitis . **J. Clin. Periodontol.** 1977 , v. 4 , p. 29-40 .
- WALKER , C. B. , PAPPAS , J. D. , et al . Antibiotics susceptibilities of periodontal bacteria . In vitro susceptibilities to eight antimicrobial agents . **J. Periodontol.** 1985 , v. 56 (suppl.) , p. 67-74 .