

USO DA DOXICICLINA COMO ADJUVANTE À TERAPIA PERIODONTAL NÃO-CIRÚRGICA

USE OF DOXYCYCLINE AS AN ADJUNCT TO NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY

Tamires Gomes de Oliveira Machado¹, Lara Cristini Medeiros Marques¹, Laura Assis de Brito¹

¹ Centro Universitário Goyazes, Trindade– GO, Brasil.

*Correspondente: tamires.machado@unigy.edu.br

Recebido: Jun 2021 | Aceito: Jul 2021 | Publicado: Ago 2021

RESUMO

Objetivo: expor as vantagens, desvantagens e indicações do uso sistêmico e local da doxiciclina como tratamento auxiliar das doenças periodontais inflamatórias. **Métodos:** O presente estudo se trata de uma revisão bibliográfica, sobre o uso da doxiciclina em periodontia, realizada por meio de uma pesquisa exploratória. **Resultados:** A administração local do hiclato gel 10% de doxiciclina age diretamente nas bolsas periodontais, garantindo uma efetividade antimicrobiana de 7 a 14 dias. A administração antimicrobiana de 100mg, 1x ao dia, durante 30 dias apresentou melhoras significativas nos índices de biofilme dentário, inflamação gengival, profundidade de sondagem e sangramento à sondagem. **Conclusão:** A administração da doxiciclina como antimicrobiano, quando bem indicada, auxilia no tratamento da doença periodontal, porém não substitui a parte mecânica de raspagem e alisamento radicular.

Palavras-chave: Periodontia. Doenças Periodontais. Doxiciclina.

ABSTRACT

Object: to expose the advantages, disadvantages and indications of the systemic and local use of doxycycline as an adjunct treatment for inflammatory periodontal diseases. **Methods:** The present study is a literature review about the use of doxycycline in periodontics, carried out through exploratory research. **Results:** The local administration of 10% doxycycline hyclate gel acts directly on the periodontal pockets, ensuring an antimicrobial effectiveness of 7 to 14 days. Antimicrobial administration of 100mg, 1x daily, for 30 days showed significant improvements in the indexes of dental biofilm, gingival inflammation, probing depth and bleeding on probing. **Conclusion:** The administration of doxycycline as an antimicrobial, when well indicated, can be helpful on the treatment of periodontal disease, but does not replace the mechanical part of scaling and root planing.

Keywords: Periodontics. Periodontal Diseases. Doxycycline.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma doença multifatorial, ordinariamente resultante da interação entre o biofilme subgingival e eventos imunoinflamatórios que se desenvolvem nos tecidos gengivais e periodontais (GAD et. *al.*, 2017). É causada por bactérias gram-positivas e gram-negativas. Estas migram para tecidos mais profundos e conduzem o avanço da doença, provocando destruição de tecido conjuntivo e conseqüentemente perda de inserção e reabsorção do osso alveolar. A doença periodontal é uma progressão da gengivite, onde além da inflamação gengival há a destruição do periodonto (ALMEIDA et. *al.*, 2006).

O fator pré-disponente local à doença periodontal mais comum, é o cálculo dental, que consiste em uma placa bacteriana mineralizada que se forma sobre a superfície dos dentes. O cálculo dentário se forma tanto a nível supragengival, quanto subgingival. Uma vez estabelecido, o cálculo dentário é de difícil remoção mecânica por meios de higiene convencionais, havendo a necessidade de remoção em consultório, por meio da raspagem e alisamento radicular (CABALLERO; RICAURTE; CONRADO; 2011). Esta terapia gera uma melhora nos parâmetros clínicos da doença periodontal, pois reduz a profundidade de sondagem, reduz os índices de placa, promove ganho de inserção clínica, e diminui o número de sítios com sangramento à sondagem (FAVERI et. *al.*, 2006).

Entretanto, em alguns casos, somente o debridamento mecânico pode não apresentar resultados clínicos satisfatórios, podendo até mesmo apresentar progressão da doença ou recidiva (FAVERI et. *al.*, 2006). Então, tem-se, como alternativa, o uso dos antimicrobianos locais e sistêmicos. Dentre os antimicrobianos sistêmicos mais utilizados estão a doxiciclina, azitromicina, metronidazol, clindamicina e a amoxicilina, que é a penicilina mais utilizada em infecções de estágios iniciais. E os antimicrobianos mais utilizados de forma local são a doxiciclina, metronidazol, tetraciclina e clorexidina (ALMEIDA et. *al.*, 2014).

A doxiciclina é um antibiótico do grupo das tetraciclinas, bacteriostática, de largo espectro, efetiva contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, aeróbias, anaeróbias facultativas, anaeróbias estritas e apresentam a capacidade de reagir com os

tecidos dentários. Seu mecanismo de ação se dá pela inibição da síntese protéica bacteriana por meio da ligação ao ribossomo 30S, local onde a nutrição, o desenvolvimento e a replicação da bactéria são impedidos, ocasionando a morte celular (ANDRADE *et. al.*, 2009).

A administração da doxiciclina para o tratamento de periodontite se apresenta de duas formas: uso local e sistêmico. No tratamento local, pode ser introduzido o hiclato de doxiciclina a 10%, que consiste em um polímero biodegradável líquido que, em contato com a saliva, se solidifica e é injetado no sulco gengival na forma de gel (ALMEIDA *et. al.*, 2014). Sua administração sistêmica é realizada em baixas doses, sendo elas 20mg, 100mg e 200mg, com duração média de 14 a 21 dias. A aplicação local é mais apropriada para o tratamento de periodontite recorrente, ou em superfícies onde a raspagem e alisamento radicular são de difícil acesso. Já a aplicação sistêmica (via oral) é eficaz em pacientes com periodontite agressiva, e abscesso periodontal (ANDRADE *et. al.*, 2009).

A doxiciclina apresenta efeitos terapêuticos positivos e melhora significativamente a saúde periodontal dos pacientes, reduzindo as bolsas periodontais, sangramento, inflamação gengival, o nível do fluido crevicular e previne a perda de inserção (SPASOVSKI *et. al.*, 2016). É importante atentar-se que, em alguns casos, a administração de doxiciclina pode apresentar algumas desvantagens, como dificuldade de posicionar dispositivos antimicrobianos locais dentro das bolsas periodontais e em lesões de furca, dificuldade de atingir patógenos presentes nas áreas em volta ao tecido conjuntivo gengival, assim como dificuldade de higienização por parte dos pacientes devido à falta de conhecimento anatômico e habilidade manual (BISCARDE, *et. al.* 2010).

Na literatura foram encontrados alguns relatos de efeitos colaterais causados pela administração das tetraciclinas, como náuseas, vômito, diarreia, distúrbios gastrintestinais e dor de cabeça. No entanto, a administração antibiótica deve ser feita de forma consciente, em situações clínicas específicas, onde há recorrência ou progressão da doença periodontal, em bolsas periodontais profundas e em microrganismos característicos (KEESTRA *et. al.*, 2014).

MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho foi realizado por meio de uma revisão de literatura como uma pesquisa exploratória.

Os artigos selecionados como referência foram específicos sobre o tema e obtidos mediante uma forma criteriosa pelas pesquisadoras, relacionados ao uso da doxiciclina em periodontia, após uma leitura crítica do resumo de cada um deles.

Os principais sistemas de pesquisa on-line para a seleção dos artigos foram: National Library of Medicine National Institutes of Health Search (PubMed), National Library of Medicine (MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online (ScieELO) e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores “periodontia”, “doxiciclina” e “doença periodontal” na base de dados. A pesquisa foi apurada entre os anos de 2011-2021, priorizou-se artigos de ensaio clínico, revisão sistemática e metanálise. Alguns artigos publicados anteriormente a esta data foram utilizados, pois foram considerados relevantes referências diante do tema proposto.

RESULTADOS

Vantagens da administração da doxiciclina em casos de doenças periodontais

A doxiciclina, que é do grupo das tetraciclinas, age inibindo tanto bactérias gram-negativas, quanto gram-positivas. As principais vantagens da doxiciclina em comparação a outros antibióticos utilizados são a meia-vida mais prolongada (de 18 a 23 horas), maior absorção bucal e uma melhor solubilidade lipídica, fator importante em sua ação antibacteriana. Ela ainda apresenta uma afinidade maior com a membrana plasmática, do que com a membrana celular, favorecendo assim uma maior liberação do fármaco. Além de que, a doxiciclina de administração local tem a capacidade de oferecer seu efeito terapêutico em níveis elevados de 7 a 14 dias (ALMEIDA et. *al.*, 2014).

Estudos apresentaram que a doxiciclina, além de ser antibacteriana, ainda possui um efeito osteogênico capaz de neutralizar a ação dos osteoclastos por meio da inibição da osteoclasto-colagenase. Assim, é capaz de diminuir a perda óssea causada pela doença periodontal e aumentar o nível de formação óssea através da ativação dos osteoblastos (GAMAL; KUMPER; GENDY; 2013).

Administração local da doxiciclina

A doxiciclina é considerada o antimicrobiano de administração local mais eficaz, com uma ampla capacidade de apresentar efeitos benéficos. A aplicação do gel de doxiciclina age diretamente no sulco crevicular gengival, com duração de seu mecanismo de ação por no mínimo 10 dias. Esta aplicação produz resultados clínicos satisfatórios, tais como: melhora no quadro de inflamação gengival, diminuição da profundidade de sondagem e ganho do nível de inserção (KHATTRI, et. *al.*, 2020).

O hielato gel 10% de doxiciclina é um polímero na forma líquida, biodegradável, que se solidifica ao entrar em contato com o fluido gengival, e garante efeito da doxiciclina por 7 a 14 dias. Este se apresentou eficiente para o tratamento de periodontite agressiva, diminuindo os índices de placa dental em 87%, 92% do sangramento gengival e melhora no nível clínico de inserção (ALMEIDA et. *al.*, 2014).

Observou-se que as tetraciclina de aplicação local possuem uma penetração nos túbulos dentinários devido à desmineralização radicular causada pelo debridamento mecânico. Isto proporciona um resultado clínico satisfatório como diminuição da profundidade de sondagem das bolsas periodontais e inibição da ação destrutiva da colagenase (MOMBELLI, et. *al.*, 2004).

Administração sistêmica da doxiciclina

No estudo apresentado em 2014, no qual foi realizado por Palmer, 38 pacientes foram submetidos ao debridamento mecânico supragengival e subgengival, e a administração adjuvante da tetraciclina, após três meses foram apresentadas melhorias no nível de inserção clínica e de sangramento a sondagem comparados ao tratamento com outros grupos de antibióticos. Contudo, esses resultados foram positivos apenas em tratamentos não-cirúrgicos. Tratamentos adjuvantes em casos cirúrgicos a administração de tetraciclina se apresentou indiferente (TEUGHELIS et. *al.*, 2014).

Ademais, foi realizado um teste clínico com 85 pacientes diabéticos descompensados e com periodontite, submetidos ao tratamento periodontal não-cirúrgico e com administração sistêmica de 100mg/dia de doxiciclina durante 14 dias. Os resultados foram comparados juntamente aos resultados dos pacientes que receberam placebo, e observou-se uma melhora significativa no quadro periodontal (ALMEIDA et. *al.* 2006).

Um estudo apresentado por Spasovski et. *al.* envolveu 60 pacientes com doença periodontal, que foram divididos em 2 grupos iguais. No grupo A foi administrada uma dose antimicrobiana de 100mg de doxiciclina em 30 pacientes 1x ao dia durante 30 dias, no grupo B foi administrada uma dose subantimicrobiana de 20mg 2x ao dia durante 75 dias. Em ambos os grupos os pacientes foram submetidos ao tratamento mecânico de raspagem e alisamento radicular. Foram analisados resultados referentes ao índice de placa dentária, índice de inflamação e sangramento gengival. Ficou evidente que em ambos os grupos os resultados obtidos de todos os índices analisados foram satisfatórios. Porém, nos pacientes do grupo B, da terapia subantimicrobiana de 2x ao dia de 20mg, se apresentou mais eficaz em relação ao efeito terapêutico na inflamação gengival e sangramentogengival (SPASOVSKI et. *al.*, 2016).

Efeitos colaterais indesejados, limitações e contraindicações

O uso de antibióticos pode causar efeitos colaterais indesejados, e só devem ser prescritos de forma criteriosa, avaliando seus potenciais benéficos e seus efeitos indesejados. A administração de qualquer medicamento do grupo dos antibióticos, tem como principais efeitos adversos: indução da resistência bacteriana, toxicidade, reações alérgicas e interações medicamentosas (BISCARDE et. *al.*, 2010).

A doxiciclina, do grupo das tetraciclinas, é um antibiótico bactericida, já o grupo das penicilinas é bacteriostático. Portanto, deve-se evitar a associação entre estes, pois podem provocar antagonismos quando associados. A administração da doxiciclina é contraindicada em grávidas, pacientes com insuficiência renal, crianças com menos de 12 anos de idade, pacientes com problemas hepáticos e em portadores de lúpus eritematoso (ANDRADE et. *al.*, 2009).

Um fator limitante de grande potencial está relacionado ao tempo de administração do antibiótico, sendo que a sua terapia envolve uma duração em média de 30 a 75 dias. Além disso, vale ressaltar que estes dispositivos não são encontrados no mercado nacional, havendo a necessidade de importá-los, o que agrega bastante no valor final do produto (SPAVOSKI et. *al.*, 2016).

DISCUSSÃO

A administração de antimicrobianos adjuvantes à terapia periodontal é vasta e tem a finalidade de conter os microrganismos periodontopatogênicos que não são eliminados apenas com a terapia mecânica (OLIVEIRA, *et. al.*, 2011).

A doxiciclina possui duas formas de administrações, uma local, em forma de gel, e a outra de forma sistêmica, em diferentes posologias. Num contexto geral, o grupo das tetraciclina de ação local apresentou uma eficácia clínica elevada, devido ao seu mecanismo de ação direto e absorvível nas bolsas periodontais (MOMBELLI, *et. al.*, 2004). A forma de aplicação local da doxiciclina tem sido vista como um adjuvante de ação mais eficaz e que mais apresentou efeitos benéficos. Contudo, apesar da maioria dos estudos defenderem a aplicabilidade local da doxiciclina, a literatura não é unânime (EICKHOLZ, *et. al.*, 2002).

No estudo que envolveu 60 pacientes em que foram divididos em dois grupos, onde um grupo foi submetido a dosagem antimicrobiana de 100mg e o outro foi submetido a dosagem subantimicrobiana de 20mg, obteve-se um resultado satisfatório em ambos os grupos. Porém, o grupo testado com a dosagem subantimicrobiana apresentou melhores resultados. Provavelmente, isso se dá pela capacidade da dosagem subantimicrobiana proporcionar uma inibição dos osteoclastos, citocinas e enzimas (SPASOVSKI *et. al.*, 2016).

CONCLUSÃO

A administração da doxiciclina de forma local ou sistêmica constitui em uma alternativa para o tratamento periodontal mecânico. A literatura demonstra a eficácia e vantagens do gel de doxiciclina de administração local, apresentando bons resultados clínicos e microbiológicos, principalmente nos tratamentos de periodontite recorrente. Porém ainda são poucos os estudos relacionados ao tema, e a literatura não é unânime em relação a um só meio antimicrobiano e forma de administração. Pois tanto a forma

local como a sistêmica apresentam vantagens e desvantagens. Sendo que a administração local possui uma eficácia maior dentro das bolsas periodontais e possibilita uma terapia direcionada em um local específico. Já a forma sistêmica apresentou também uma melhora significativa nos parâmetros periodontais quando associada ao tratamento periodontal não-cirúrgico, principalmente nos casos de periodontite agressiva. Recomenda-se o uso prudente de antibióticos para prevenir o aparecimento de microrganismos resistentes. É de extrema importância ressaltar que, a terapia antimicrobiana com doxiciclina não substitui a terapia mecânica convencional, ela apresenta vantagens apenas de forma adjunta, uma vez que, para tratar a doença periodontal é necessário primeiramente a eliminação do fator etiológico, que é o biofilme bacteriano.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, A.; GUPTA, N. D. Combination of bone allograft, barrier membrane and doxycycline in the treatment of infrabony periodontal defects: A comparative trial. **The Saudi Dental Journal**, pages 6, may, 2015.

ALMEIDA, R. F. et. *al.* Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. **Rev Port Clin Geral**, 2006;22:379-90.

ALMEIDA, R. M. et. *al.* Uso de Antimicrobianos Sistêmicos e Locais no Tratamento da Periodontite Agressiva. **Oral Sciences**, Jan/Jun. 2014, vol. 6, n. 1, p. 4-9.

ANDRADE, D.P. et. *al.* A doxiciclina como adjuvante no tratamento da periodontite.
Int J Dent, 8(4):202-210, out/dez., 2009.

BISCARDE, A. O. et. *al.* Diretrizes para a utilização adjunta da antibioticoterapia sistêmica no tratamento das doenças periodontais. **Innov Implant J**, Biomater Esthet, São Paulo, v. 5, n. 2, p. 51-59, maio/ago. 2010.

BOGDANOVSKA, L. et.*al.* Efficacy assessment of local doxycycline treatment in periodontal patients using multivariate chemometric approach. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 91 (2016) 114–121.

CABALLERO, A. J. D.; RICAURTE, M. A. F.; CONRADO, C. E. P. Cálculo dental una revisión de literatura y presentación inusual. **Acta Odontológica Venezolana**, Vol 49, nº 3, 2011.

CARRANZA, F. A. et. *al.* Periodontia Clínica. Ed11. **Elsevier Editora Ltda**, 2011.

EICKHOLZ, P. et. *al.* Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study. (I). Study design and clinical results. **J Clin Periodontol**, 2002;29:108-117.

EMINGIL, G. et. *al.* Adjunctive Effects of a Sub-Antimicrobial Dose of Doxycycline on Clinical Parameters and Potential Biomarkers of Periodontal Tissue Catabolism. **Dentistry Journal**, January, 2019.

FALKENSTEIN, S. et. *al.* Trends in antibiotic use and microbial diagnostics in periodontal treatment: comparing surveys of German dentists in a ten-year period. **Clin Oral Invest**, January, 2016.

FAVERI, M. et. *al.* Controle da placa bacteriana supragengival na terapia periodontal não- cirúrgica. **Revista de Odontologia da UNESP**, 2006; 35(4): 313-18.

GAD, H. A. et. *al.* Doxycycline hydrochloride-metronidazole solid lipid microparticles gels for treatment of periodontitis: Development, in-vitro and in-vivo clinical evaluation. **Expert Opinion on Drug Delivery**, may, 2017.

GAMAL, A. Y.; KUMPER, R. M.; GENDY ABD EL R R. AL. Doxycycline-Loaded b-Tricalcium Phosphate Release Following EDTA Root Surface Etching Improved the Clinical Outcomes in Chronic Periodontitis: An In Vivo Study. **J Periodontol**, 2013;84:924-933.

GARRETT, S. et. *al.* Two multi-center studies evaluating locally delivered doxycyclinehyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. **J Periodontol**, 1999 May;70(5):490-503.

GOLUB, L. M. et. *al.* Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases. **International Dental Journal**, 2016; 66: 127–135.

IOANNOU, I. et. *al.* The effect of locally delivered, doxycycline in the treatment of Chronic Periodontitis. A Clinical and Microbiological Cohort Study. **Journal of Oral & Maxillofacial Research**, 2010.

KEESTRA, J. A. J. et. *al.* Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics inpatients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Periodontal Research**, 2014.

KHATRRI, S. et. *al.* Adjunctive systemic antimicrobials for the non-surgical treatmentof periodontitis. **John Wiley & Sons**, 2020.

MADI, M. et. *al.* The anti-inflammatory effect of locally delivered nano-doxycycline gelin therapy of chronic periodontitis. **Acta Odontologica Scandinavica**, 2017.

MOMBELLI, A. et. *al.* Topical and systemic antibiotics in the management of periodontal diseases. **International Dental Journal**, (2004) 54, 3–14

MOURA, L. A.et. *al.* Characterization of the release profile of doxycycline by PLGA microspheres adjunctto non surgical periodontal therapy. **Journal of Biomaterials Science**, June, 2015.

OLIVEIRA, I. L. M.; et. *al.* Antimicrobianos de uso odontológico: informação para uma boa prática. **Odontol. Clín.-Cient.**, Recife, 10 (3) 217-220, jul./set., 2011

PARK, J. Low dose of doxycycline promotes early differentiation of preosteoblasts by partially regulating the expression of estrogen receptors. **Journal of surgical research**, 178 (2012) 737 e 742.

SHEHWARO, N. et. *al.* La doxycycline ou comment faire du neuf avec du vieux? **Pharmacologie clinique**, Mars/Avril, 2014.

SPASOVSKI, S. et. *al.* Clinical Therapeutic Effects of the Application of Doxycycline in the Treatment of Periodontal Disease. **Open Access Maced J Med Sci.**, 2016 Mar 15; 4(1):152-157.

TEUGHEL, W. et. *al.* Treatment of aggressive periodontitis. **Periodontology** 2000, Vol. 65, 2014, 107–133.