

**DAVID SALOMÃO GAETE PEREZ**

**MODULAÇÃO DA RESPOSTA DO HOSPEDEIRO EM  
PERIODONTIA: UMA REVISÃO**

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE – MINAS GERAIS**

**2010**

**DAVID SALOMÃO GAETE PEREZ**

**MODULAÇÃO DA RESPOSTA DO HOSPEDEIRO EM  
PERIODONTIA: UMA REVISÃO**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação da faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Periodontia.

Orientador: José Eustáquio da Costa

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE – MINAS GERAIS**

**2010**

P438m Perez, David Salomão Gaete  
2010 Modulação da resposta do hospedeiro em periodontia: uma revisão /  
MP David Salomão Gaete Perez, 2010.  
50 f.: il.  
Orientador: José Eustáquio da Costa  
Monografia (Especialização)- Universidade Federal de Minas Gerais,  
Faculdade de Odontologia.  
1. Doenças periodontais – etiologia. 2. Antiinflamatórios – uso  
terapêutico. I. Costa, José Eustáquio da. II. Universidade Federal de Minas  
Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK D64



**FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Programa de Especialização em Periodontia**

David Salomão Gaete Perez

Modulação da resposta do hospedeiro em periodontia: Uma revisão

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, e aprovado pela banca constituída pelos seguintes professores:

---

Prof. Dr. José Eustáquio da Costa - Orientador

---

Prof. Dr.

---

Prof. Dr.

## **AGRADECIMENTOS**

A DEUS, meu verdadeiro amigo, ajudador e meu guia por mais essa vitória.

Ao professor José Eustáquio,  
pelo exemplo humano, profissional e pela sua ajuda nesse curso e na  
confeção dessa monografia.

Aos meus pais, Alfonso e Otília,  
pelo carinho, apoio e dedicação ao longo de todos esses anos.

Aos meus irmãos, Victor, Susan e Ana Maria,  
pelo amor, ajuda e pela alegria de poder conviver com cada um de vocês.

À minha noiva Milene,  
pelo amor, dedicação, compreensão e ajuda em todos os momentos.

Aos colegas do curso e professores,  
pela boa convivência e ensinamentos que permanecerão por toda uma vida.

## RESUMO

Estudos recentes em patogênese da doença periodontal levaram a uma mudança de paradigma importante na forma de ver a progressão da doença periodontal, ou seja, atualmente acredita-se que o principal componente da destruição dos tecidos moles e duros encontrado na periodontite ocorre como resultado da ativação dos mecanismos de defesa imuno-inflamatório do hospedeiro em resposta à presença da placa bacteriana. A importância da resposta inflamatória do hospedeiro na patogênese da doença periodontal apresenta a oportunidade para explorar novas estratégias de tratamento para a periodontite, por meio da modulação da resposta do hospedeiro. A modulação da resposta do hospedeiro no contexto periodontal refere-se à modulação ou modificação dos aspectos danosos da resposta inflamatória do hospedeiro, que se desenvolve nos tecidos periodontais, em resposta ao desafio crônico apresentado pela placa subgengival. Uma variedade de classes de fármacos tem sido avaliada como moduladores da resposta do hospedeiro, incluindo anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), bisfosfonatos, tetraciclina e mediadores lipídicos pró-resolutivos. Ao revisar a literatura disponível observou-se que AINES sistêmicos têm sido amplamente analisados como potenciais moduladores da resposta do hospedeiro, porém seus efeitos adversos impedem seu uso como adjuvante ao tratamento periodontal. O uso de bisfosfonatos como moduladores da resposta do hospedeiro não é recomendado em decorrência dos dados controversos obtidos a partir de estudos em animais e humanos, além de o uso de esses fármacos estar relacionado à osteonecrose dos maxilares. A doxiciclina em dose subantimicrobiana (SDD) é o único fármaco atualmente com dados comprovando sua eficácia e segurança para uso como modulador da resposta do hospedeiro em Periodontia sendo aprovado para tal uso nos Estados Unidos e no Reino Unido. Mediadores lipídicos pró-resolutivos possuem notável eficácia na prevenção e no tratamento de periodontite induzida em animais, porém é necessário que isso seja demonstrado em ensaios clínicos em humanos

**Palavras chave:** Modulação da resposta do hospedeiro. Doença periodontal. Dose subantimicrobiana de docixiclina. Anti-inflamatórios não-esteroidais. Bisfosfonatos. Mediadores lipídicos pró-resolutivos.

## ABSTRACT

Recent studies in the pathogenesis of periodontal disease led to a major paradigm shift in the way we see the progression of periodontal disease, ie, it is now recognized that the main component of the destruction of soft and hard tissue found in the periodontitis occurs as a result of activation defense mechanisms of host immune-inflammatory response in the presence of plaque. The importance of inflammatory host response in the pathogenesis of periodontal disease presents the opportunity to explore new treatment strategies for periodontitis by means of modulation of host response. The modulation of host response in periodontal context refers to the modulation or modification of the harmful aspects of the host inflammatory response that develops in periodontal tissues in response to the challenge presented by chronic subgingival plaque. A variety of classes of drugs has been evaluated as modulators of host response, including non-steroidal anti-inflammatory (NSAID), bisphosphonates, Tetracyclines and pro-resolving lipid mediators. By reviewing the available literature revealed the following: that systemic NSAIDs has been widely discussed as potential modulators of host response, but adverse effects preclude its use as an adjuvant to periodontal treatment. The use of bisphosphonates as modulators of host responses is not recommended due to the controversial data obtained from studies in animals and humans, and recently the use of these drugs are related to osteonecrosis of the jaw. Subantimicrobial dose doxycycline (SDD) is the only drug currently has data proving its effectiveness and safety for use as modulating the response of host response in periodontal being approved for such use in the USA and the UK. Pro-resolving lipid mediators have remarkable efficacy in the prevention and treatment of periodontitis induced in animals, but it is necessary that it be demonstrated in clinical trials in humans.

**Key words:** Host response modulation. Periodontal disease. Subantimicrobial dose doxycycline. Non-steroidal anti-inflammatory. Bisphosphonates. Proresolving lipid mediators.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1-AT	Alfa-1 antitripsina
A2-M	Alfa-2 macroglobulina
ATLs	Lipoxinas disparadas por aspirina
COX	Cicloxygenase
COX-1	Cicloxygenase 1
COX-2	Cicloxygenase 2
DHA	Ácido docosahexaenóico
ELAM-1	Molécula de adesão do leucócito ao endotélio
EPA	Ácido eicosapentaenóico
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular -1
ICTP	Peptídeo carboxiterminal
IFN-gama	Interferon gama
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-13	Interleucina 13
LPS	Lipopolissacarídeo
MMPs	Metaloproteinases matriciais
MMP-8	Metaloproteinase matricial 8
MMP-9	Metaloproteinase matricial 9
MMP-13	Metaloproteinase matricial 13
OPG	Osteoprotegrina
PGE2	Prostaglandina E2

PMNs	Polimorfonucleares
RANK	Receptor ativador nuclear fator kappa-beta
RANKL	Ligante do receptor ativador nuclear kappa-beta
RVD	Resolvinas série D
RVE	Resolvinas série E
RvE1	Resolvina E 1
SDD	Dose subantimicrobiana de doxiciclina
TIMPs	Inibidores teciduais de MMPs
TMH	Terapia moduladora do hospedeiro
TMHs	Terapias moduladoras do hospedeiro
TNF	Fator de necrose tumoral
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Desenho esquemático representando a interação entre o antígeno da placa bacteriana, sistema do complemento e mastócito levando a resposta inflamatória .....	18
FIGURA 2	Desenho esquemático da resposta do hospedeiro adaptativa e seus componentes regulatórios.....	20
FIGURA 3	Mecanismos pelos quais IL-1 ou TNF podem contribuir para a destruição tecidual observada na doença periodontal.....	21
FIGURA 4	Desenho esquemático da síntese de prostanoídes .....	23
FIGURA 5	Desenho esquemático da patogenia da periodontite.....	26
FIGURA 6	Desenho esquemático da formação de mediadores lipídicos pró-resolutivos levando à resolução da inflamação e retorno à homeostase .....	40
FIGURA 7	Descrição da metodologia e apresentação de resultados em forma de gráfico de um dos estudos realizados por Sehan et al. (2003) .....	41

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

TABELA 1	Dados clínicos reportados em ensaios clínicos randomizados de SDD como tratamento adjuvante de periodontite crônica.....	33
TABELA 2	Efeitos de SDD sobre ganho de inserção clínica e profundidade de sondagem no mês nove.....	34
TABELA 3	Efeitos de SDD sobre a profundidade de sondagem nos meses três, seis e nove .....	35
TABELA 4	Efeitos de SDD sobre o ganho de inserção clínica nos meses três, seis e nove .....	35
QUADRO 1	Efeitos sinérgicos independentes de doxiciclina em várias vias da patogênese da doença periodontal.....	31

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1	Doenças periodontais e terapia moduladora do hospedeiro: conceitos e definições.....	12
2.2	Etiopatogenia da doença periodontal.....	13
2.3	Interações hospedeiro-parasita na doença periodontal .....	17
2.3.1	Sistema de defesa inato .....	17
2.3.2	Sistema de defesa imune ou adaptativo .....	19
2.4	Aspectos importantes dos processos de defesa do hospedeiro ...	20
2.4.1	Citocinas .....	20
2.4.2	Proteinases .....	22
2.4.3	Cox e prostanoídes na doença periodontal .....	23
2.4.4	RANK/RANKL/OPG e destruição óssea na periodontite .....	24
2.5	Terapia moduladora do hospedeiro .....	25
2.5.1	Motivos para terapia moduladora do hospedeiro .....	25
2.5.2	Anti-inflamatórios não esteroídes (AINES) .....	27
2.5.3	Bisfosfonatos .....	29
2.5.4	Tetraciclina.....	30
2.5.5	Combinações de agentes moduladores do hospedeiro .....	37
2.5.6	Mediadores lipídicos pró-resolutivos.....	38
2.5.7	O futuro da modulação da resposta do hospedeiro .....	42
3	CONCLUSÕES.....	44
	REFERÊNCIAS .....	45

## 1 INTRODUÇÃO

A partir da compreensão da patogênese da doença periodontal emergiu o conceito de modulação do hospedeiro como estratégia de tratamento (PRESHAW, 2008). Estudos recentes em patogênese da doença periodontal levaram a uma mudança de paradigma importante na forma de ver a progressão da doença periodontal, ou seja, é agora reconhecido que o principal componente da destruição dos tecidos moles e duros encontradas na periodontite ocorre como resultado da ativação dos mecanismos de defesa imunoinflamatório do hospedeiro em resposta à presença da placa bacteriana (AAP, 2002; KINANE *et al.*, 2010; OFFENBACHER, 1996; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008). A importância da resposta inflamatória do hospedeiro na patogênese da doença periodontal apresenta a oportunidade para explorar novas estratégias de tratamento para a periodontite, por meio da modulação da resposta do hospedeiro (AAP, 2002; OFFENBACHER, 1996; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008). A terapia moduladora do hospedeiro (TMH) pode ser combinada com as terapias tradicionais que reduzem a carga bacteriana (por exemplo, raspagem e alisamento radicular) e também a modificação de fatores de risco (cessação de tabagismo, por exemplo) constituindo, assim, uma estratégia de tratamento abrangente para a periodontite (PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008).

Assim, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura disponível a respeito dessa nova estratégia terapêutica denominada Terapia Moduladora do Hospedeiro, enfocando nos fármacos utilizados atualmente e no futuro potencial dessa nova abordagem.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Doenças periodontais e terapia moduladora do hospedeiro: conceitos e definições

A gengiva clinicamente saudável é caracterizada pela coloração rósea, consistência firme e contorno festonado da margem gengival. As papilas interdentais são firmes, não sangram à sondagem delicada e ocupam todo o espaço disponível abaixo das áreas de contato. Gengivas saudáveis frequentemente exibem uma aparência pontilhada e há uma margem em ponta de faca entre o dente e o tecido mole. A gengiva normal é livre de evidência histológica de inflamação, porém esta condição ideal é muito rara de ser vista, ou seja, a gengiva clinicamente sadia não está totalmente livre de infiltrado inflamatório. A gengiva histologicamente livre de infiltrado inflamatório é chamada então de gengiva primária. O termo doença periodontal em seu sentido estrito refere-se à gengivite e à periodontite (KINANE, 2001) que são iniciadas e sustentadas pela presença da placa bacteriana. Porém, os mecanismos de defesa do hospedeiro possuem um papel importante na patogênese dessas doenças (LINDHE *et al.*, 1999).

A gengivite é uma condição inflamatória da gengiva, sendo uma resposta imune direta do hospedeiro contra a placa microbiana sobre o dente (KINANE, 2001). Apresenta algumas características como, alterações de cor e contorno gengival, mudança da temperatura sulcular, sangramento após estímulo e aumento do exsudato gengival. Além disso, é reversível com a remoção de placa, e pode ter um possível papel como precursora para perda de inserção ao redor do dente (MARIOTTI, 1999). A gengivite é modificada por muitos fatores tais como fumo, mudanças hormonais e certos fármacos (KINANE, 2001).

A periodontite não é uma doença única, mas consiste de uma família de patologias que estão relacionadas intimamente, podendo variar de alguma maneira na etiologia, na história natural e na resposta à terapia (PAGE e KORNMAN, 1997). O grupo das periodontites possui a infecção bacteriana como causa primária

(FLEMMING, 1999), sendo que a resposta do hospedeiro resulta na produção de citocinas, eicosanóides e outros mediadores inflamatórios como as cininas, produtos da ativação do complemento e metaloproteinases matriciais, que perpetuam a resposta inflamatória e mediam a destruição óssea e de tecido conjuntivo (PAGE e KORNMAN, 1997). A periodontite tem como principais características clínicas a perda de inserção clínica, a perda de osso alveolar, bolsa periodontal e inflamação gengival (FLEMMING, 1999).

As periodontites possuem as formas crônica e agressiva, que podem ser caracterizadas conforme extensão e gravidade. A extensão é dada pelo número de sítios envolvidos e pode ser classificada como localizada, se menos de 30% dos sítios foram afetados, ou generalizada se mais de 30%. A gravidade caracteriza-se como leve, moderada ou grave de acordo com a medida da perda de inserção: 1 a 2 mm (leve), 3 a 4 mm (moderada) e maior ou igual a 5 mm (grave). A classificação da gravidade pode ser utilizada para uma dentição, um dente individualmente ou um sítio (LANG *et al.*, 1999; LINDHE *et al.*, 1999).

A prevalência e a extensão da doença periodontal aumenta com a idade e com a higiene bucal inadequada (KINANE *et al.*, 2005). Porém, não está claro se o envelhecimento aumenta a susceptibilidade à periodontite ou há apenas um efeito cumulativo da doença ao longo dos anos (KINANE *et al.*, 2006)

A modulação da resposta do hospedeiro no contexto periodontal refere-se à modulação ou modificação dos aspectos danosos da resposta inflamatória do hospedeiro, que se desenvolve nos tecidos periodontais, em resposta ao desafio crônico apresentado pela placa subgengival (PRESHAW, 2008).

## **2.2 Etiopatogenia da doença periodontal**

A gengivite e a periodontite são condições de natureza inflamatória e infecciosa (TATAKIS e KUMAR, 2005) A doença periodontal é o resultado da interação de uma série de infecções nos tecidos periodontais, as quais resultam em uma forma de inflamação anormal, que eventualmente pode levar à perda dos dentes. As principais bactérias candidatas a patógenos periodontais são predominantemente

anaeróbios, Gram-negativos, quimiorganotróficas e proteolíticas. As principais espécies bacterianas associadas fortemente com a periodontite são *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Eikenella corrodens* (FENG e WEINBERG, 2006).

O acúmulo de placa bacteriana é necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento da periodontite, ou seja, é necessário uma alteração na resposta do hospedeiro (ISHIKAWA, 2007; PAGE *et al.* 1997; TATAKIS e KUMAR, 2005). Fatores do hospedeiro como hereditariedade e fatores ambientais como o fumo são determinantes importantes para a ocorrência da doença periodontal e para determinar a sua gravidade (ISHIKAWA, 2007; PAGE *et al.*, 1997). Além disso, podem ser citados outros fatores do hospedeiro envolvidos na susceptibilidade à doença periodontal, sugeridos como importantes para o início e progressão da gengivite e periodontite tais como: defeitos nos níveis ou na função dos leucócitos polimorfonucleares, disfunções na resposta imunológica, dieta e várias doenças sistêmicas (GENCO *et al.*, 1986; ISHIKAWA, 2007; KINANE, 2001; KINANE *et al.*, 2006; SOCRANSKY e HAFFAJEE, 2010). As bactérias podem causar a destruição dos tecidos periodontais, indiretamente, ativando vários componentes do sistema de defesa do hospedeiro. Esse sistema do hospedeiro ativado pode proporcionar proteção pelo custo de algum nível de destruição no tecido periodontal (ISHIKAWA, 2007).

Em 1976, Page e Schroeder classificaram a progressão da inflamação gengival e periodontal, com base nas evidências clínicas e histopatológicas. Eles dividiram a progressão da lesão em quatro fases: lesão inicial, precoce, estabelecida e avançada. Esse modelo, apresentado por Page e Schroeder, foi baseado em informações obtidas predominantemente de material de biópsias de animais e algumas amostras de adolescentes humanos e adaptado por Kinane e Lindhe (KINANE, 2001; KINANE *et al.*, 2010).

A lesão inicial é considerada como gengiva clinicamente sadia, no modelo adaptado de Kinane e Lindhe sendo caracterizada pela resposta aguda inflamatória em resposta ao acúmulo de placa e afeta basicamente o epitélio juncional e a porção mais coronal do tecido conjuntivo (KINANE, 2001). A inflamação desenvolve-se

rapidamente à medida que a placa se deposita sobre o dente. Em 24 horas, alterações acentuadas são evidentes no plexo microvascular, sob o epitélio juncional. Células epiteliais, ativadas pelas substâncias microbianas (por exemplo, os lipopolissacarídeos - LPS), produzem citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores químicos da inflamação (KINANE *et al.*, 2010). A ativação do sistema do complemento pela chamada via alternativa resulta na produção de anafilatoxinas C3a e C5a no sulco gengival, as quais por sua vez levam à liberação de aminas vasoativas pelos mastócitos (NISENGARD *et al.*, 2007; OHLRICH *et al.*, 2009). Ocorre então a dilatação de arteríolas, capilares e vênulas do plexo dentogengival. Há um aumento da pressão hidrostática, com formação de fendas intercelulares no endotélio levando à exsudação de fluidos e proteínas, como anticorpos, inibidores de proteases, componentes do sistema do complemento, além de outras macromoléculas, para os tecidos (KINANE *et al.*, 2010). O fluido crevicular gengival aumenta em quantidade e há um aumento da migração dos neutrófilos dos vasos para o epitélio juncional e sulco gengival, induzidos por fatores quimiotáticos advindos dos microrganismos e do hospedeiro (exemplo: Il-8, leucotrieno B4 e C5a) (KINANE *et al.*, 2010). Neste estágio inicial, os mastócitos liberam o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que é o grande responsável pela expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais (OHLRICH *et al.*, 2009). O deslocamento de polimorfonucleares (PMNs) é reforçado pelas moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adesão do leucócito ao endotélio-1 (ELAM-1) e outras adesinas. Estas moléculas auxiliam os PMNs a aderir às vênulas pós-capilares e às células a deixar os vasos sanguíneos. O infiltrado inflamatório ocupa de 5 a 10% do tecido conjuntivo gengival, levando à perda do colágeno nessa região. Esse espaço criado se torna ocupado pelo fluido, proteínas e células inflamatórias. A resposta celular fica bem estabelecida, provavelmente por volta de dois a quatro dias do início do acúmulo de placa, sendo auxiliada por substâncias quimiotáticas oriundas da microbiota da placa, bem como das células e secreções do hospedeiro (KINANE, 2001; KINANE *et al.*, 2010).

Após alguns dias de acúmulo de placa, a lesão precoce torna-se presente. Os vasos no plexo dentogengival mantêm-se dilatados, porém há um aumento do número dos mesmos devido a abertura de leitos capilares previamente inativos. Os aumentos do número e do tamanho de unidades vasculares são refletidos no aumento da

vermelhidão da margem gengival, que é um sintoma clínico característico durante essa fase (KINANE *et al.*, 2010). Há um aumento do número de linfócitos e macrófagos na periferia da lesão com uma quantidade esparsa de plasmócitos (KINANE, 2001; OHLRICH *et al.*, 2009). Vários fibroblastos na lesão exibem sinais de degeneração (provavelmente por apoptose), permitindo assim maior infiltração leucocitária. Degeneração similar das fibras colágenas ocorre na área do infiltrado, provendo mais espaço para as células do infiltrado (KINANE *et al.*, 2010). Neste estágio, o infiltrado ocupa cerca de 15% do tecido conjuntivo gengival, com a destruição do colágeno ocupando cerca de 60 a 70% da área infiltrada (KINANE, 2001). As células basais do epitélio juncional e sulcular proliferam em uma tentativa de o organismo aumentar a barreira mecânica contra a placa bacteriana. Com o prosseguimento da inflamação, o processo imunológico é iniciado. As células Th1 e Th2 são estimuladas pelos antígenos apresentados pelas células apresentadoras de antígeno (exemplo: macrófagos, células de Langerhans) e ocorre a liberação de várias citocinas, as quais estimularão outras células como os linfócitos T citotóxicos e as células B, dando assim início à resposta imune celular e à resposta imune humoral. A chamada lesão precoce pode persistir por períodos prolongados, e a variação de tempo requerida para produzir a lesão estabelecida pode refletir uma variável na suscetibilidade entre indivíduos (KINANE *et al.*, 2010).

Na lesão estabelecida, a exposição à placa continua, ocorrendo um aumento adicional da resposta inflamatória. O fluxo do fluido crevicular é aumentado e o tecido conjuntivo, bem como o epitélio juncional são transmigrados por um número aumentado de leucócitos. A perda de colágeno continua, enquanto o infiltrado celular inflamatório se expande e esse processo se estende mais profundamente nos tecidos. O epitélio dentogengival continua a proliferar estendendo-se no conjuntivo, na tentativa de manter a integridade epitelial e formar uma barreira contra a entrada microbiana. O epitélio juncional é substituído pelo epitélio da bolsa que não está aderido à superfície do dente. Assim, pode ocorrer a migração apical do biofilme. O epitélio da bolsa abriga um grande número de leucócitos sendo predominante a presença de PMN, e é mais permeável à passagem de substâncias vindas do tecido conjuntivo subjacente. Dois tipos de lesão estabelecida parecem existir: uma parece estável e não progride por meses ou anos, enquanto a segunda torna-se mais rapidamente uma lesão avançada progressiva e destrutiva (KINANE *et*

*al.*, 2010) Em algumas pessoas, devido a fatores ambientais, ou à sua suscetibilidade inata ou ambos, a lesão estável muda para uma resposta mediada por célula B/plasmócitos com a produção de altos níveis de IL-1 e IL-6, levando à destruição de tecido conjuntivo e perda óssea (OHLRICH *et al.*, 2009). Enquanto a bolsa se aprofunda, o biofilme continua a crescer apicalmente, e surge um nicho ecológico anaeróbico. O tecido gengival oferece resistência reduzida à sondagem periodontal, o infiltrado se estende mais apicalmente no tecido conjuntivo. Ocorre a perda do tecido conjuntivo e do osso alveolar. O epitélio migra apicalmente à junção cimento-esmalte, ocorrendo manifestações espalhadas de dano tecidual inflamatório e imunopatológico (KINANE *et al.*, 2010).

### **2.3 Interações hospedeiro-parasita na doença periodontal**

A doença periodontal é iniciada e sustentada por fatores produzidos pela microbiota subgengival. Algumas dessas substâncias podem lesar diretamente os tecidos, porém outros constituintes microbianos podem ativar sistemas inflamatórios e imunes humoral e celular, que causam dano aos tecidos periodontais (KINANE *et al.*, 2010). É um caminho considerado de maior dano aos tecidos periodontais (AAP, 2002; KINANE *et al.*, 2010; OFFENBACHER, 1996; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008). As reações hospedeiro-parasita podem ser divididas em resposta inata e adaptativa (ou adquirida) (KANTARCI *et al.*, 2007; KIRKWOOD *et al.*, 2007; KINANE *et al.*, 2010).

#### **2.3.1 Resposta imune inata**

Representa a primeira linha de defesa, sendo rapidamente ativada (dentro de minutos) após a exposição ao patógeno, e inclui a resposta inflamatória responsável pela defesa durante as horas e dias iniciais da infecção (KIRKWOOD *et al.*, 2007; KINANE *et al.*, 2010; MAHANONDA e PICHYANGKUL, 2008; PERSSON, 2005). Mecanismos imunes inatos incluem a função de barreira do epitélio oral e os

aspectos vascular e celular da resposta inflamatória. O sulco gengival é a primeira região do periodonto que entra em contato com os microrganismos. Vários mecanismos inatos servem para prevenir a colonização bacteriana, e incluem: efeito de limpeza mecânica da saliva e fluido crevicular gengival e ação de alguns constituintes desses fluidos sobre o crescimento bacteriano (exemplo: anticorpos, lactoferrina salivar, complemento, proteases e algumas proteínas) (BULKACZ e CARRANZA, 2007; KINANE *et al.*, 2010; PERSSON, 2005). A mucosa oral em sua composição química também pode ser nociva aos microrganismos (KINANE *et al.*, 2010). O rápido processo inflamatório que ocorre na gengivite é um passo inicial na resposta imune e inflamatória, e é parte do sistema imune inato. No início da resposta inflamatória ocorre a interação entre o antígeno, proveniente da placa bacteriana, o sistema do complemento e o mastócito, levando ao desenvolvimento do processo inflamatório da seguinte forma: o C3b (fragmento do C3 que é um componente importante do sistema do complemento) circulante interage com o antígeno advindo da placa bacteriana. Ocorre a ativação do sistema do complemento através da via alternativa, levando à formação de grande quantidade de anafilotoxinas C3a e C5a. Assim sendo, mastócitos são estimulados por C3a e C5a, levando à liberação de aminas vasoativas, TNF-alfa e fatores de adesão de PMN, resultando assim em edema e migração de polimorfonucleares (PMNs) (NISENGARD *et al.*, 2007; OHLRICH *et al.*, 2009) (FIG. 1).

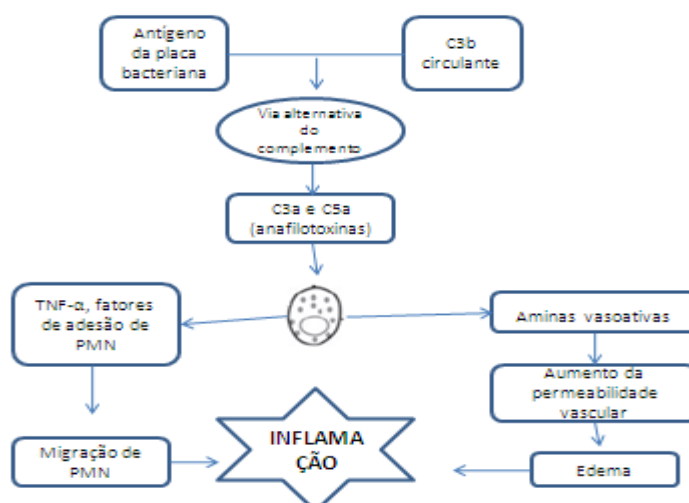


FIGURA 1 - Desenho esquemático representando a interação entre o antígeno da placa bacteriana, sistema do complemento e mastócito, levando à resposta inflamatória

Fonte: OHLRICH *et al.*, 2009, p. s4 (adaptado)

Embora a inflamação tenha sido considerada uma arma não específica da resposta imune, a resposta inflamatória é atualmente considerada um evento relativamente específico, pois a mesma é cuidadosamente orquestrada dentro de um repertório amplo de receptores e correspondentes ligantes (KINANE *et al.*, 2010).

### 2.3.2 Resposta imune adquirida ou adaptativa

A resposta imune adaptativa é ativada após a resposta inata. A memória imunológica e a expressão clonal das células imunes são características marcantes da imunidade adaptativa. Os mecanismos de defesa da gengiva estão sincronizados pela comunicação através de citocinas entre grupos específicos de células (KINANE *et al.*, 2010). Em lesões de periodontite, plasmócitos representam em torno de 50% das células, enquanto as células B representam em torno de 18%. As células B estão em maior proporção que as células T. PMNs e macrófagos representam menos que 5% (BERGLUNDH e DONATI, 2005). No começo da resposta imune, as células apresentadoras de antígeno (exemplo: células de Langerhans, macrófagos, células dendríticas e até mesmo células B) apreendem o antígeno vindo dos microrganismos (exemplo: LPS), transportando-os para o tecido linfóide, onde ocorre a apresentação do material antigênico para os linfócitos T auxiliares. Células T auxiliares ocorrem como células Th-1 e Th-2 e ambas expressam o marcador CD4, mas são distintas uma da outra por sua produção de citocinas (KINANE *et al.*, 2010).

Pode-se dividir esse sistema imune competente desenvolvido por linfócitos em: sistema imune mediado por células (ou resposta imune celular) e sistema imune humoral (ou resposta imune humoral) (PERSSON, 2005; KINANE *et al.*, 2010). A célula Th-1 é responsável por desenvolver a resposta imune celular através da liberação de Interleucina-2 (IL-2), Interferon-gama (IFN-gama) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Essas citocinas têm várias funções e podem ativar outras células T, inclusive as células T citotóxicas. A célula Th-2 é responsável pelo recrutamento da resposta imune humoral através da liberação da IL-10, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13. A resposta imune humoral ocorre pela ação dos anticorpos

(imunoglobulinas) os quais agem ligando a antígenos (exemplo: proteínas de bactérias Gram-positivas, LPS) ativando assim o sistema do complemento que por sua vez media a migração de PMN e macrófagos para o sítio. Além disso, os anticorpos podem contribuir para a eliminação dos antígenos pelo aumento da fagocitose (opsonização). Anticorpos são produzidos por plasmócitos, que representam o estágio final da proliferação das células B. A ativação e diferenciação de células B necessitam da presença de IL-4, IL-5 e IL-6 (BERGLUNDH e DONATI, 2005; KINANE *et al.*, 2010) (FIG. 2).

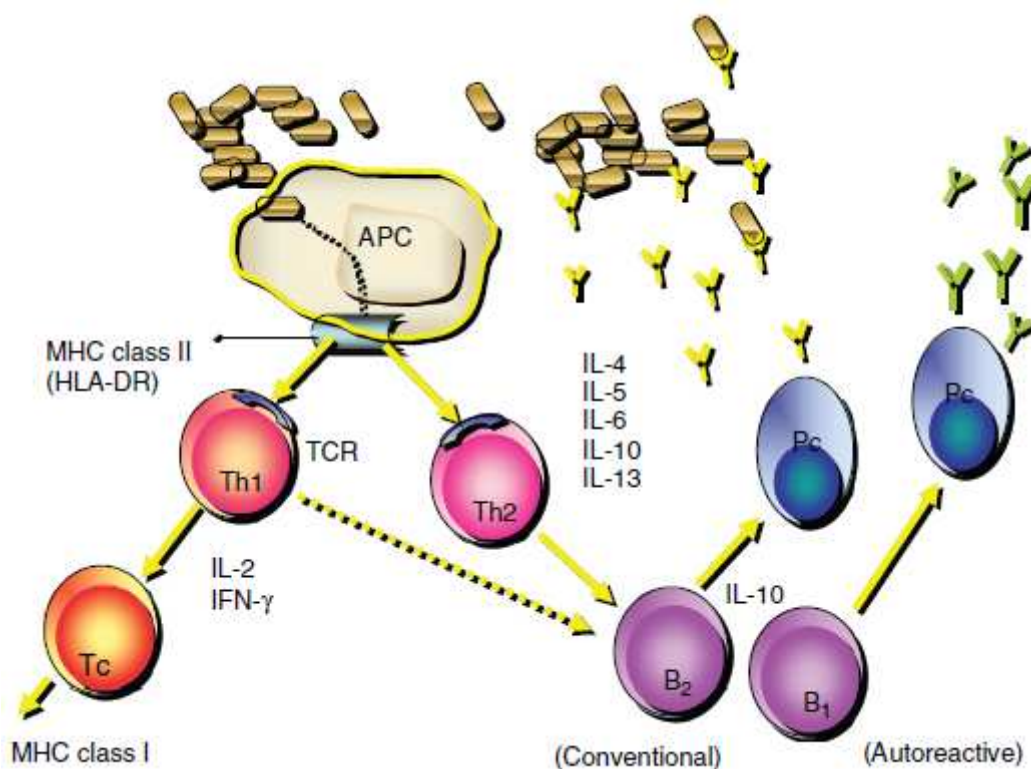


FIGURA 2 - Desenho esquemático da resposta do hospedeiro adaptativa e seus componentes regulatórios

Fonte: BERGLUNDH e DONATI, 2005, p. 88

## 2.4 Aspectos importantes dos processos de defesa do hospedeiro

### 2.4.1 Citocinas

As citocinas são proteínas solúveis, secretadas por células envolvidas na resposta do hospedeiro, tanto na resposta imune inata quanto na resposta imune adaptativa,

agindo como moléculas mensageiras. Têm numerosas ações, que incluem iniciação e manutenção das respostas imune e inflamatórias, e regulação do crescimento e diferenciação de células (KINANE *et al.*, 2010; PAQUETTE e WILLIAMS, 2000). As citocinas estão interligadas para formar uma rede ativa que controla a resposta do hospedeiro, podendo ter atividades inflamatórias (exemplo: IL-1e IL-6) e atividades anti-inflamatórias (exemplo: IL-4 e IL-10) (GRAVES e COCHRAN, 2003; GRAVES 2008; KINANE *et al.*, 2010). Podem-se destacar duas citocinas inflamatórias que têm um papel central na destruição dos tecidos periodontais. São elas, a IL-1 (em sua duas formas ativas alfa e beta) e fator de necrose tumoral (TNF). As propriedades dessas citocinas relacionadas à destruição tecidual envolvem a estimulação da reabsorção óssea e a indução de proteinases degradadoras de tecido, como as metaloproteinases matriciais (MMPs) (GRAVES, 1999; GRAVES, 2008; GRAVES e COCHRAN, 2003; KINANE *et al.*, 2010; NISENGARD *et al.*, 2007), além de outros mecanismos, como ilustrado na FIG. 3.

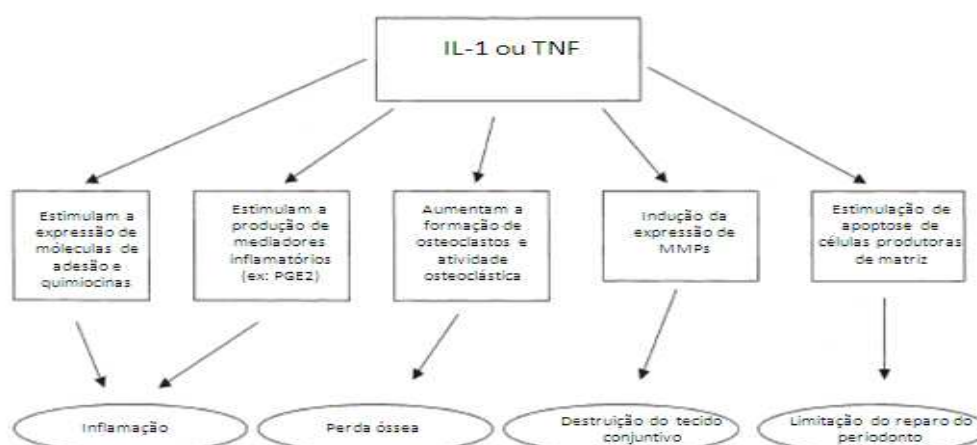


FIGURA 3 – Mecanismos pelos quais IL-1 ou TNF podem contribuir para a destruição tecidual observada na doença periodontal

Fonte: GRAVES e COCHRAN, 2003, p.394 (adaptado)

Além de IL-1 e TNF, IL-6 também tem sido fortemente associada à destruição ocorrida na doença periodontal. Seu papel está relacionado à reabsorção óssea pela estimulação na formação e maturação de osteoclastos (GRAVES, 2008; LIU *et al.*, 2010; NISENGARD *et al.*, 2007).

## 2.4.2 Proteinases

São enzimas que clivam proteínas pela hidrolisação de cadeias de peptídeos e podem ser classificadas em duas classes principais, com base no local da atividade dessa enzima no seu substrato: endopeptidases e exopeptidases. A liberação de proteinases na gengiva e no fluido crevicular promove reações inflamatórias e contribui para o dano do tecido conjuntivo por diversas vias. Existem inibidores de proteinases que podem abrandar o processo inflamatório, entre os quais pode-se citar: alfa-2 macroglobulina (A2-M) e alfa-1 antitripsina (A1-AT). Muitas enzimas do hospedeiro e microbianas estão presentes no sulco, porém a principal atividade enzimática é derivada do hospedeiro (KINANE *et al.*, 2010; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008).

As metaloproteinases matriciais (MMPs) desempenham um papel fundamental na destruição tecidual observada na doença periodontal, e são secretadas pela maioria das células presentes no periodonto, incluindo macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, queratinócitos, células endoteliais e osteoclastos. As MMPs degradam moléculas matriciais extracelulares, como o colágeno, a gelatina, fibronectina, laminina e a elastina. Nos tecidos saudáveis, MMPs são produzidas principalmente pelos fibroblastos e estão relacionadas com a manutenção dos tecidos conjuntivos periodontais (KINANE *et al.*, 2010; NISENGARD *et al.*, 2007; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008; RYAN e GOLUB, 2000). A transcrição dos genes que codificam as MMPs são suprarreguladas por citocinas inflamatórias como IL-1 beta e TNF- $\alpha$  (GRAVES e COCHRAN, 2003; PRESHAW, 2008). As MMPs são secretadas de forma inativa (latente). A atividade enzimática nos tecidos é parcialmente controlada pela ativação da enzima inativa e pelo nível de inibidores enzimáticos presentes. Um dos mecanismos de ativação das MMPs envolve a clivagem proteolítica de uma porção de enzima inativa. As proteases bacterianas e as enzimas do hospedeiro são capazes de ativar as MMPs e os inibidores teciduais de MMPs (TIMPs) e alfa-macroglobulinas desativam as mesmas. As TIMPs são produzidos por fibroblastos, macrófagos e células endoteliais. Quantidades excessivas de MMPs são secretadas em tecidos periodontais inflamados, e o equilíbrio entre MMPs e seus inibidores é interrompido, resultando em desagregação

da matriz do tecido conjuntivo. As MMPs predominantes na periodontite são as MMP-8 e MMP-9, que são secretadas por neutrófilos e muito eficazes na degradação do colágeno tipo 1, o tipo de colágeno mais abundante no ligamento periodontal. Os níveis de MMP-8 e MMP-9 aumentam com o aumento da gravidade da doença periodontal e diminuem após o tratamento. A MMP-13 tem sido associada com a degradação do colágeno durante a reabsorção óssea mediada por osteoclastos. A excessiva liberação de grandes quantidades de MMPs no periodonto leva ao colapso significativo de componentes estruturais do tecido conjuntivo, contribuindo para os sinais clínicos da doença (NISENGARD *et al.*, 2007; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008; RYAN e GOLUB, 2000).

### 2.4.3 Cox e prostanoídes na doença periodontal

Os prostanoídes, que incluem as prostaglandinas e o tromboxano, desempenham diversas ações em situações fisiológicas e patológicas (exemplo: ovulação, inflamação, doença cardiovascular e gênese tumoral). Em resposta a diversos estímulos, o ácido araquidônico é liberado a partir dos fosfolípidos de membrana sendo metabolizado pela cicloxigenase resultando em prostaglandinas e tromboxano (NISENGARD *et al.*, 2007; NOGUCHI e ISHIKAWA, 2008) (FIG. 4).

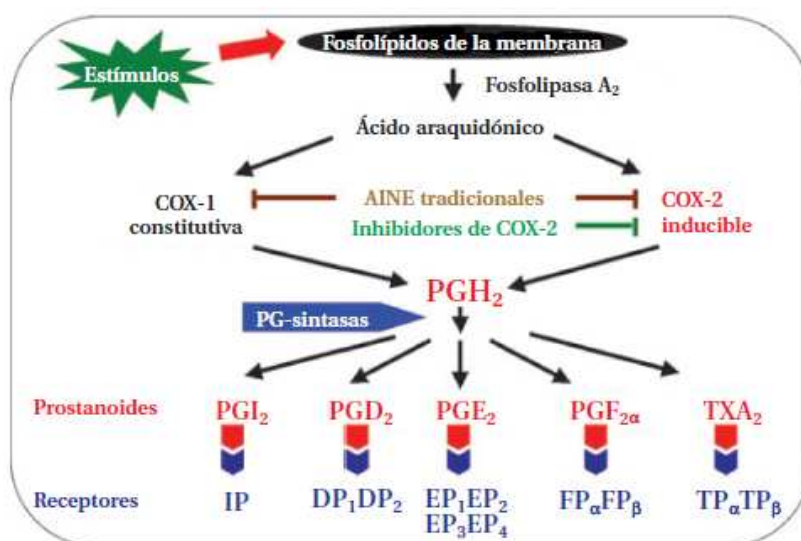


FIGURA 4 – Desenho esquemático da síntese de prostanoídes

Fonte: NOGUCHI e ISHIKAWA, 2008, p.57

A COX-2 é supra-regulada pela IL-1, TNF-alfa e pelo LPS bacteriano. A expressão de COX-2 está potencializada nos tecidos gengivais humanos inflamados e essa enzima é responsável pela produção de PGE<sub>2</sub> nas células estimuladas com moléculas pró-inflamatórias, o que sugere que COX-2 desempenha um papel fundamental para a produção de PGE<sub>2</sub> na doença periodontal. As principais células responsáveis pela produção de PGE<sub>2</sub> no periodonto são os macrófagos e fibroblastos. Numerosos estudos demonstraram que a PGE<sub>2</sub> está envolvida na patogenia da doença periodontal. Os níveis de PGE<sub>2</sub> são elevados na gengivite e na periodontite, particularmente na doença ativa. O efeito da PGE<sub>2</sub> sobre o metabolismo ósseo é complexo e pode ser, de certa forma, contraditório. Em geral, acredita-se que PGE<sub>2</sub> é um potente estimulador da reabsorção óssea. Atualmente, os estudos com cultivos de células e órgãos têm demonstrado que certas formas de PGE<sub>2</sub> têm um efeito estimulador não somente na reabsorção óssea, mas também na formação óssea. A PGE<sub>2</sub> age sobre fibroblastos e osteoclastos para induzir a produção de MMP, que são importantes para o *turnover* e para destruição tecidual na gengivite e periodontite (KINANE *et al.*, 2010; NISENGARD *et al.*, 2007; NOGUCHI e ISHIKAWA, 2008).

#### **2.4.4 RANK/RANKL/OPG e destruição óssea na periodontite**

A destruição de tecido é uma das marcas da periodontite, envolvendo estruturas do tecido conjuntivo e do osso alveolar. A reabsorção óssea é mediada por osteoclastos e ocorre concomitante com a perda do tecido conjuntivo durante a progressão da doença. A diferenciação dos osteoclastos está regulada pelos osteoblastos. RANK é um receptor expresso pelas células progenitoras de osteoclasto. O RANK ligante (RANKL) e a osteoprotegrina (OPG) são moléculas essenciais para a diferenciação dos osteoclastos. RANKL e OPG são produzidos pelos osteoblastos, células do estroma da medula óssea e fibroblastos do ligamento periodontal. Além disso, RANKL pode ser produzido por células T e OPG pode ser produzida por fibroblastos gengivais. A ligação do RANKL ao RANK vai resultar na diferenciação de células progenitoras de osteoclastos em osteoclastos ativos, enquanto que OPG ligada ao RANKL vai inibir o processo de diferenciação. O

RANKL sustenta a sobrevivência de osteoclastos maduros e estimula a atividade de reabsorção óssea nessas células. A análise de biópsias humanas revelou que níveis de RANKL seriam maiores e níveis de OPG menores em sítios com periodontite, comparados com sítios com gengiva saudável. Além disso, o cociente entre RANKL e OPG no fluido crevicular gengival foi significativamente maior nos indivíduos com doença periodontal em relação aos indivíduos saudáveis. IL-1, IL-6, TNF-alfa e PGE<sub>2</sub> secretados por linfócitos T e macrófagos podem induzir reabsorção óssea de forma indireta, estimulando os osteoblastos a produzir RANKL ( KINANE *et al.*, 2010; NAGASAWA *et al.*, 2008; UDAGAWA *et al.*, 2007).

## **2.5 Terapia moduladora do hospedeiro**

### **2.5.1 Indicação para terapia moduladora do hospedeiro**

O desafio microbiano apresentado pela placa subgengival na doença periodontal resulta em uma resposta do hospedeiro imunoinflamatória aumentada nos tecidos periodontais que é caracterizada pela produção excessiva de citocinas inflamatórias (por exemplo: Interleucinas, TNF-alfa), prostanoídes (exemplo: prostaglandina E2) e enzimas (incluindo as MMPs). Esses mediadores pró-inflamatórios são responsáveis pela maioria do colapso periodontal levando aos sinais e sintomas da doença (AAP, 2002; OFFENBACHER, 1996; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008; RYAN e PRESHAW, 2007) (FIG. 5).

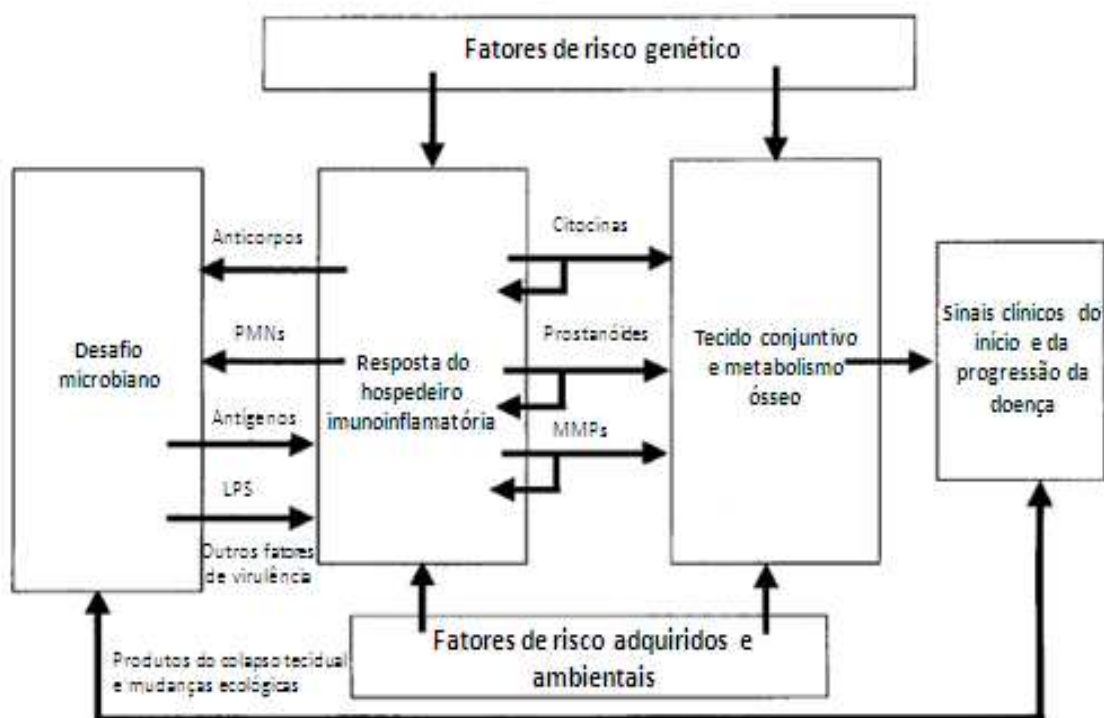


FIGURA 5 – Desenho esquemático da patogenia da periodontite

O esquema demonstra o papel importante da resposta imunoinflamatória do hospedeiro e seus mediadores pró-inflamatórios em resposta ao desafio microbiano, além de fatores que podem modificar o processo tais como: fatores de risco ambientais e adquiridos e suscetibilidade genética.

Fonte: KORNMAN, 1999, p.521 (adaptado)

Terapia moduladora do hospedeiro (TMH) é um conceito de tratamento que visa reduzir a destruição dos tecidos e estabilizar pela infrarregulação ou modificação dos aspectos destrutivos e/ou suprarregular os componentes protetores ou regenerativos da resposta do hospedeiro. Terapias moduladoras do hospedeiro (TMHs) são fármacos aplicados por via sistêmica ou tópica e que são prescritos como complementos ao tratamento periodontal convencional, tais como a instrumentação da superfície radicular e a cirurgia. A doença periodontal pode ser vista como um equilíbrio entre (a) uma carga bacteriana persistente e eventos destrutivos pró-inflamatórios nos tecidos e (b) resolução da inflamação e sub-regulação dos processos destrutivos. A remoção da placa pela instrumentação da superfície radicular objetiva um aspecto do processo patogênico através da redução da carga bacteriana e, por conseguinte, o desafio antigênico que orienta a resposta inflamatória nos tecidos do hospedeiro. No entanto, a eliminação completa de todas

as bactérias subgengivais não é viável (ou mesmo desejável) e a recolonização por patógenos putativos ocorre. As TMHs oferecem o potencial de subregulação dos aspectos destrutivos e de suprarregular os aspectos protetores da resposta do hospedeiro de modo que, em combinação com os tratamentos convencionais para redução da carga bacteriana, o equilíbrio entre saúde (resolução da inflamação e cicatrização da ferida) e progressão da doença (eventos pró-inflamatórios continuados) seja apontado na direção de uma resposta de cicatrização (PRESHAW, 2008; RYAN e PRESHAW, 2007).

Uma variedade de classes de fármacos tem sido avaliadas como moduladores da resposta do hospedeiro, incluindo anti-inflamatórios não esteróides (AINES), bisfosfonatos, tetraciclinas e mediadores lipídicos pró-resolutivos (GIANNOBILE, 2008; PRESHAW, 2008; RYAN e PRESHAW, 2007; SALVI e LANG, 2005).

### **2.5.2 Anti-inflamatórios não esteróides (AINES)**

Muita pesquisa ao longo dos anos tem demonstrado um papel significativo dos metabólitos do ácido araquidônico, particularmente as prostaglandinas, na patogênese da periodontite (HOWELL e WILLIAMS, 1993; KORNMAN, 1999; SALVI e LANG, 2005). Os AINES inibem a formação de prostaglandinas, incluindo a PGE<sub>2</sub>, que é produzida por uma variedade de células (incluindo neutrófilos, macrófagos, fibroblastos e células epiteliais) em resposta ao lipopolissacarídeo (LPS). Os AINES inibem a formação de prostaglandinas pelo bloqueio da via da cicloxigenase. Eles são usados para reduzir a inflamação tecidual e a dor, e são indicados em várias doenças inflamatórias crônicas. A habilidade de AINES em bloquear a produção de PGE<sub>2</sub>, reduzindo, assim, a inflamação e inibindo a atividade osteoclástica foi investigada em pacientes com doença periodontal. Estudos demonstraram que os AINES sistêmicos, tais como indometacina, flurbiprofeno e naproxeno diariamente administrados por até três anos tornaram significativamente mais lenta a taxa de perda óssea alveolar comparadas ao grupo placebo (HOWELL e WILLIAMS, 1993; KORNMAN, 1999; PAQUETTE e WILLIAMS, 2000; PRESHAW, 2008; RYAN e PRESHAW, 2007; SALVI e LANG, 2005).

Porém, os AINES sistêmicos possuem sérias desvantagens quando considerados para tratamento adjuvante para doença periodontal. A administração diária por períodos extensos de tempo é necessária para que os benefícios periodontais se tornem evidentes, e os AINES estão associados com significantes efeitos adversos incluindo problemas gastrointestinais, hemorragia (devida à agregação plaquetária diminuída) e comprometimento renal e hepático (AAP, 2002; PRESHAW, 2008; RYAN e PRESHAW, 2007; SALVI e LANG, 2005). Além disso, os estudos demonstram que os benefícios periodontais do uso prolongado dos AINES são perdidos quando os pacientes param de tomar a medicação, havendo um retorno, ou mesmo uma aceleração da taxa de perda óssea observada antes do tratamento com AINES, frequentemente denominado “efeito rebote” (PRESHAW, 2008; RYAN e PRESHAW, 2007).

Inibidores seletivos de COX-2 foram investigados na expectativa de que eles poderiam oferecer potencial no tratamento da periodontite. Os pesquisadores consideravam que o uso de inibidores seletivos de COX-2 oferecia a perspectiva da redução da inflamação periodontal, sem os efeitos adversos observados após tratamento prolongado com AINES não seletivos, e estudos preliminares identificaram que os inibidores seletivos da COX-2 reduziram a velocidade da perda óssea alveolar em modelos animais (BEZERRA *et al.*, 2000; HOLZHAUSEN *et al.*, 2002; PRESHAW, 2008; RYAN e PRESHAW, 2007). Porém, posteriormente foi identificado que os inibidores seletivos de COX-2 estavam associados a significantes efeitos adversos potencialmente fatais e, como resultado alguns fármacos foram retirados do mercado (PRESHAW, 2008; RYAN e PRESHAW, 2007; SALVI e LANG, 2005). Em resumo, os AINES sistêmicos têm sido amplamente analisados como potenciais moduladores da resposta do hospedeiro, porém seus efeitos adversos impedem seu uso como adjuvante ao tratamento periodontal (PRESHAW, 2008; RYAN e PRESHAW, 2007; SALVI e LANG, 2005).

### 2.5.3 Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são fármacos estruturalmente similares ao pirofosfato, um produto natural do metabolismo humano presente no soro e urina, que tem propriedade de quelar o cálcio. Pirofosfato regula a mineralização pela ligação aos cristais de hidroxiapatita, porém não é estável *in vivo*, pois é submetido à hidrólise da ligação P-O-P pela ação da pirofosfatase. A substituição do átomo de oxigênio ligado por um átomo de carbono (por exemplo: P-C-P) resulta na formação da molécula de bisfosfonato. Este composto é quimicamente estável e totalmente resistente à hidrólise enzimática através da pirofosfatase e fosfatase alcalina. Dada a sua afinidade para se ligar aos cristais de hidroxiapatita e impedir seu crescimento e dissolução, e à sua capacidade de aumentar a diferenciação dos osteoblastos e inibir o recrutamento e a atividade dos osteoclastos, são usados extensivamente no tratamento de osteoporose e outras condições como a doença de Paget. Além disso, estudos *in vitro*, demonstraram que bisfosfonatos sub-regulam os níveis de atividade de muitas MMPs incluindo MMP-3, MMP-8 e MMP-13 de células do ligamento periodontal humano (GIANNOBILE, 2008; KORNMANN, 1999; KIRKWOOD *et al.*, 2007; NAKAYA *et al.*, 2000; PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005).

Dadas essas propriedades, não é de estranhar que os bisfosfonatos sejam investigados como adjuntos no tratamento da doença periodontal (PRESHAW, 2008). Diversos estudos em animais têm examinado os efeitos do uso local ou sistêmico dos bisfosfonatos sobre a reabsorção óssea alveolar usando o modelo experimental de periodontite, modelo da ocorrência natural de periodontite ou após a elevação do retalho mucoperiosteal. Coletivamente, dados controversos foram relatados a partir de experiências em animais sobre o uso de bisfosfonatos de uso sistêmico ou tópico para prevenir a progressão da doença periodontal e perda óssea alveolar. Além disso, foram relatados dados conflitantes de estudos em humanos sobre os efeitos da administração sistêmica de bisfosfonatos (PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005).

Recentemente, foi relacionado o uso em longo prazo dos bisfosfonatos com a osteonecrose dos maxilares (GIANNOBILE, 2008; KIRKWOOD *et al.*, 2007;

PRESHAW *et al.*, 2007; PRESHAW, 2008). A osteonecrose dos maxilares é clinicamente o osso exposto da maxila ou mandíbula que não cicatriza dentro de oito semanas. Como resultado da má cicatrização a infecção secundária ocorre levando à perda do dente e do segmento ósseo. Os relatos de osteonecrose dos maxilares ocorrem principalmente na mandíbula, com um risco aumentado após extrações dentárias. Assim, a orientação atual é evitar extrações em pacientes que receberam terapia em longo prazo com bisfosfonatos e pedir a opinião de especialistas (GIANNOBILE, 2008; KIRKWOOD *et al.*, 2007; LAM *et al.*, 2007; PRESHAW, 2008). Assim, até o presente momento não há bisfosfonatos aprovados e indicados para uso como adjuvantes no tratamento da doença periodontal (PRESHAW, 2008).

#### **2.5.4 Tetraciclinas**

Foi descoberto, em 1985, que as tetraciclinas tinham uma atividade anticolagenolítica e assim foram propostas como agentes moduladores da resposta do hospedeiro para o tratamento periodontal. Assim, os primeiros estudos sobre o uso das tetraciclinas para inibir as MMPs identificaram, que aquelas MMPs produzidas em quantidades excessivas nos tecidos periodontais inflamados foram mais sensíveis à inibição pelas tetraciclinas do que as MMPs expressas constitutivamente (AAP, 2002; GIANNOBILE, 2008; GOLUB *et al.*, 1998; KIRKWOOD *et al.*, 2007; KORNMAN, 1999; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005).

Estudos iniciais demonstraram que a doxiciclina foi mais eficaz do que outras tetraciclinas na redução da atividade de colagenase no fluido crevicular gengival de pacientes com periodontite crônica. Doxiciclina foi também confirmada como sendo um inibidor mais eficaz de MMPs que qualquer tetraciclina ou minociclina, ou seja, uma dose muito menor de doxiciclina é necessária para reduzir um nível de colagenase em comparação com minociclina ou tetraciclina. Além disso, doxiciclina também foi mais eficaz no bloqueio da atividade da colagenase de neutrófilos (MMP-8) em relação ao bloqueio da atividade da colagenase dos fibroblastos (MMP-1), sugerindo que a doxiciclina pode fornecer um método seguro de redução dos níveis

elevados patológicos de colagenase sem interferir com a renovação normal do tecido conjuntivo (AAP, 2002; GOLUB *et al.*, 1998; GIANNOBILE, 2008; KIRKWOOD *et al.*, 2007; KORNMAN, 1999; PRESHAW *et al.*, 2004a PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005). A justificativa para usar doxiciclina como modulador da resposta do hospedeiro é dada, por uma variedade de mecanismos sinérgicos independentes que atuam em várias vias da patogênese periodontal (AAP, 2002; GIANNOBILE, 2008; GOLUB *et al.*, 1998; KIRKWOOD *et al.*, 2007; KORNMAN, 1999; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005) (QUADRO 1).

#### QUADRO 1

Efeitos sinérgicos independentes de doxiciclina em várias vias da patogênese da doença periodontal

Efeitos da doxiciclina
Inibição direta de MMPs ativas pela quelatação de cátions (dependente das propriedades de ligação do $\text{Ca}^{2+}$ e do $\text{Zn}^{2+}$ )
Inibe a ativação oxidativa de MMPs latentes (independente das propriedades de ligação dos cátions)
Infra-regulação da expressão de citocinas inflamatórias (IL-1, IL6 e TNF- $\alpha$ ) e prostaglandina E2
Quela e inibe a produção de espécies reativas de oxigênio produzidas pelos neutrófilos
Inibição de MMPs e espécies reativas de oxigênio proteção do inibidor da $\alpha$ 1 proteinase, desse modo reduzindo indiretamente a atividade da proteinase tecidual
Estimula a produção de colágeno pelos fibroblastos
Reduz a atividade osteoclástica e a reabsorção óssea
Bloqueia as MMPs dos osteoclastos

Fonte: PRESHAW, 2008, p.97 (adaptado)

No entanto, uma grande preocupação com a administração em longo prazo de doxiciclina foi a possibilidade de desenvolvimento de resistência a antibióticos. A luz desta preocupação, uma preparação de dose subantimicrobiana de doxiciclina (Periostat), foi introduzida, contendo 20 mg de doxiciclina, ao contrário da dose de

50 ou 100 mg que está disponível para o propósito antibiótico. Assim, a dose subantimicrobiana de doxiciclina (SDD) é uma dose de 20 mg de doxiciclina que é tomada duas vezes ao dia, por períodos de três a nove meses, como adjuvante da instrumentação radicular no tratamento da periodontite. Um dos estudos preliminares realizado com essa formulação demonstrou claramente que SDD (20 mg duas vezes ao dia), administrada por apenas duas semanas inibiu a atividade de collagenase em 60-80% no tecido gengival de pacientes com periodontite crônica. Estudos posteriores de relativamente curta duração (um-três meses) indicaram que este regime posológico pode prevenir a progressão da periodontite sem o surgimento de microrganismos resistentes a doxiciclina ou outros efeitos adversos típicos de antibióticos (AAP, 2002; KIRKWOOD *et al.*, 2007; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005; THOMAS *et al.*, 1998).

No seguimento dos estudos iniciais, uma variedade de grandes ensaios clínicos foi conduzida para investigar a eficácia de SDD quando utilizada como adjuvante da terapia não cirúrgica (AAP, 2002; PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005).

Tomados coletivamente, os estudos clínicos resumidos na TAB. 1 revelam um claro benefício clínico de SDD quando utilizado como adjuvante à instrumentação da superfície radicular. Os benefícios clínicos são particularmente claros com períodos mais longos de dosagem (por exemplo: nove meses ao invés de três meses) e especialmente em pacientes com a doença mais avançada. Assim, nos maiores estudos clínicos, até o presente momento, as médias de ganho de inserção clínica e profundidades de sondagem foram significativas e estatisticamente maiores nos pacientes tratados com SDD em relação ao placebo (AAP, 2002; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008; REDDY *et al.*, 2003; SALVI e LANG, 2005).

TABELA 1  
Dados clínicos reportados em ensaios clínicos randomizados de SDD como tratamento adjuvante de periodontite crônica

Year	Author	Study duration (drug duration)	Study groups	n <sup>1</sup>	Mean CAL gain (mm) <sup>2</sup>		Mean PD reduction (mm) <sup>2</sup>		Percentage of sites with CAL gain <sup>3</sup>		Percentage of sites with PD reduction <sup>3</sup>	
					4-6 mm pockets	≥7 mm pockets	4-6 mm pockets	≥7 mm pockets	≥2 mm	≥3 mm	≥2 mm	≥3 mm
2000	Caton et al. (12)	Study: 9 months (drug 9 months)	SRP + SDD SRP + placebo	90 93	1.03* 0.86	1.55* 1.17	0.95** 0.69	1.68** 1.20	46 38	22 16	47* 35	22* 13
2002	Novak et al. (70)	Study: 9 months (drug 6 months)	SRP + SDD SRP + placebo	10 10	1.00 0.56	1.78 1.24	1.20 0.97	3.02* 1.42	29 21	15 11	48 21	26** 6
2004	Preshaw et al. (83)	Study: 9 months (drug 9 months)	SRP + SDD SRP + placebo	107 102	1.27** 0.94	2.09* 1.60	1.29** 0.96	2.31** 1.77	58* 44	33** 20	62** 45	37** 21
2004	Emingil et al. (23)	Study: 12 months (drug 3 months)	SRP + SDD SRP + placebo	10 10	0.21 (all sites) 0.05 (all sites)	1.59* (all sites) 1.32 (all sites)						
2004	Lee et al. (57)	Study: 9 months (drug 9 months)	SRP + SDD SRP + placebo	24 17	1.56* (all sites) 0.80 (all sites)	1.63* (all sites) 1.19 (all sites)						
2004	Choi et al. (14)	Study: 120 days (drug 120 days)	SRP + SDD SRP + placebo	15 17	2.2* (test sites) 0.6 (test sites)	1.6* (test sites) 1.1 (test sites)						
2005	Gurkan et al. (40)	Study: 6 months (drug 3 months)	SRP + SDD SRP + placebo	13 13	1.12 0.78	2.15 1.76	1.80 1.46	3.38 2.57				
2005	Preshaw et al. (81) <sup>4</sup>	Study: 9 months (drug 9 months)	SRP + SDD, nonsmokers SRP + SDD, smokers	116 81	1.23* 1.03	1.89** 1.71	1.22** 1.01	2.16* 1.80	59** 44	33** 21	63** 45**	37*** 20
			SRP + placebo, nonsmokers SRP + placebo, smokers	135 60	0.96 0.85	1.43 1.58	0.88 0.80	1.53 1.62	43 37	19 15	44 31	18 13
2005	Mohammad et al. (66)	Study: 9 months (drug 9 months)	SRP + SDD SRP + placebo	12 12	2.14*** 0.02	3.18* 0.25	1.57*** 0.63	3.22*** 0.98				
2006	Gorska & Nedzi-Gora (38)	Study: 3 months (drug 3 months)	SRP + SDD SRP + placebo	33 33	0.33* (all sites) 0.04 (all sites)	0.29* (all sites) 0.08 (all sites)						
2007	Needleman et al. (67)	Study: 6 months (drug 3 months)	SRP + SDD (all smokers) SRP + placebo (all smokers)	18 16	0.65 (all sites) 0.40 (all sites)	1.40 (all sites) 0.98 (all sites)						

CAL, clinical attachment level; PD, probing depth; SDD, subantimicrobial dose doxycycline; SRP, scaling and root planning – the term used to describe the treatment in the original publications.

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01 and \*\*\*P < 0.001 compared with placebo.

<sup>1</sup>n (subject numbers) are based on subjects completing the study or the intent-to-treat population, according to the original publication.

<sup>2</sup>Mean clinical attachment level gains and probing depth reductions were calculated either within categories of baseline probing depth, 4–6 mm or ≥7 mm as indicated (12, 40, 66, 70, 81, 83), or for all sites (23, 38, 57, 67) or for test sites (defined as the deepest site in the treated sextant) (14).

<sup>3</sup>Threshold change data are based on sites with probing depth ≥6 mm at baseline. These data were not reported in the original publications by Caton et al. (12) and Novak et al. (70), but were calculated from the raw data. Threshold change data were determined using the Generalised Estimating Equations model with adjustment for within-subject correlations among sites.

<sup>4</sup>Smoking data for Preshaw et al. (81) are combined data from Caton et al. (12) and Preshaw et al. (83). P values for mean attachment gain and probing depth reduction data indicate significantly greater improvements in nonsmokers who received SDD compared with other groups. P values for threshold analyses indicate a significant difference from placebo within the smoking category.

Médias de mudanças na profundidade de sondagem e nível de inserção não são úteis para revelar, de forma significativa, benefícios ou não de um tratamento particular. Porém, quando se observa a proporção de sítios demonstrando redução de profundidade de sondagem maior ou igual a 2 mm e maior ou igual a 3 mm esses dados (TAB. 2 e 3) revelam muito claramente o benefício clínico de SDD. Assim, nos estudos de Caton *et al.* (2000) e Preshaw *et al.* (2004b) (são os estudos de maior duração até o momento) cerca de um terço a mais de sítios demonstraram redução de profundidade de sondagem maior ou igual a 2 mm no grupo de SDD em relação ao grupo placebo, e quase duas vezes mais locais demonstraram redução de profundidade de sondagem maior ou igual a 3 mm. Além disso, Caton *et al.* (2001) observaram que os benefícios obtidos com a terapia SDD durante nove meses foram mantidos por três meses após o término da terapia. Estas mudanças representam benefícios tangíveis e clinicamente significativos para os pacientes tratados com SDD em comparação com aqueles tratados pela instrumentação da superfície radicular isoladamente (AAP, 2002; CATON *et al.*, 2000; PRESHAW, 2008; PRESHAW *et al.*, 2004a; SALVI e LANG, 2005).

TABELA 2

Efeitos de SDD sobre ganho de inserção clínica e profundidade de sondagem no mês nove

Change From Baseline	All Sites (baseline PD $\geq$ 4 mm)		Deep Sites (baseline PD $\geq$ 6 mm)	
	SRP + Placebo (N = 2,964) % (N)	SRP + SDD (N = 3,465) % (N)	SRP + Placebo (N = 998) % (N)	SRP + SDD (N = 1,151) % (N)
CAL gain $\geq$ 2 mm	32.0 (949)	42.3 <sup>†</sup> (1,464)	44.0 (439)	58.3* (671)
CAL gain $\geq$ 3 mm	10.6 (315)	15.4* (532)	20.0 (200)	33.2 <sup>†</sup> (382)
PD reduction $\geq$ 2 mm	31.1 (923)	42.9 <sup>†</sup> (1,487)	45.0 (449)	62.3 <sup>†</sup> (717)
PD reduction $\geq$ 3 mm	9.1 (271)	15.4 <sup>†</sup> (535)	20.6 (206)	36.7 <sup>†</sup> (422)

Fonte: PRESHAW *et al.*, 2004b, p.1073

TABELA 3

Efeitos de SDD sobre a profundidade de sondagem nos meses três, seis e nove

Month	Diseased Tooth Sites With PD Reduction $\geq 2$ mm From Baseline		Diseased Tooth Sites With PD Reduction $\geq 3$ mm From Baseline	
	Placebo (n = 3435) % (n)	SDD (n = 3477) % (n)	Placebo (n = 3435) % (n)	SDD (n = 3477) % (n)
3	16.4 (564)	24.8 (864)	2.7 (94)	6.8 (235)
6	19.7 (677)	28.2 (981)	4.0 (136)	7.3 (255)
9	22.0 (755)	29.9 (1040)	4.7 (162)	7.9 (275)

Fonte: CATON *et al.*, 2000, p.527

TABELA 4

Efeitos de SDD sobre o ganho de inserção clínica nos meses três, seis e nove

Month	CAL Gain $\geq 2$ mm From Baseline		CAL Gain $\geq 3$ mm From Baseline	
	Placebo (n = 3435) % (n)	SDD (n = 3477) % (n)	Placebo (n = 3435) % (n)	SDD (n = 3477) % (n)
3	22.8 (782)	28.3 (984)	5.8 (200)	9.3 (323)
6	27.8 (954)	31.6 (1100)	8.8 (301)	11.4 (397)
9	30.7 (1054)	34.3 (1193)	10.0 (343)	12.5 (435)

Fonte: CATON *et al.*, 2000, p.527

Esses dados demonstram que dentro de uma população de pacientes em equilíbrio, mais sítios periodontais em pacientes tratados com SDD experimentarão melhorias significativas na profundidade de sondagem e nível de inserção clínica comparados com sítios periodontais de pacientes tratados com instrumentação da superfície radicular somente (AAP, 2002; CATON *et al.*, 2000; PRESHAW *et al.*, 2004b; PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005).

Em um ensaio clínico duplo-cego randomizado em pacientes idosos (a partir de 65 anos) institucionalizados, os pacientes tratados com instrumentação da superfície

radicular + SDD demonstraram significativamente maior redução de profundidade de sondagem e ganhos de inserção em comparação com pacientes tratados com a instrumentação da superfície radicular e placebo. Em sítios profundos (profundidade de sondagem maior ou igual a 7 mm), a média da redução de profundidade de sondagem no grupo de SDD foi três vezes maior que a observada no grupo placebo. Além disso, em nove meses, os sítios do grupo SDD não demonstraram perda de inserção ou aumento de profundidade de sondagem maior ou igual a 2 mm ou maior ou igual a 3 mm. Porém, no grupo placebo 17,4% (47 sítios) demonstraram perda de inserção maior ou igual a 2 mm, 11,1% (30 sítios) demonstraram perda de inserção maior ou igual a 3 mm, 4,8% (13 sítios) demonstraram aumento de profundidade de sondagem maior ou igual a 2 mm e 1,9% (cinco sítios) apresentaram aumento de profundidade de sondagem maior ou igual a 3 mm. Os autores concluíram que SDD previne a progressão da doença, o que pode ser particularmente importante em pacientes idosos (MOHAMMAD *et al.*, 2005). Os benefícios clínicos observados foram particularmente impressionantes, nesse estudo, o que pode refletir que esta era uma população institucionalizada sobre a qual completo controle era exercido sobre o cumprimento do controle de placa e a tomada da medicação (PRESHAW, 2008).

SDD também foi utilizado com adjuvante do tratamento cirúrgico em estudo piloto. Pacientes tratados com SDD mais cirurgia demonstraram maiores reduções de profundidade de sondagem especialmente em sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 7 mm. Houve também maiores reduções do peptídeo carboxiterminal (ICTP) em relação ao grupo placebo ocorrendo um efeito rebote nos níveis de ICTP após a suspensão da medicação em estudo. Além disso, não houve diferenças significativas na microflora subgengival entre o grupo SDD e grupo placebo (GAPSKI *et al.*, 2004; PRESHAW, 2008).

Foram realizados poucos estudos utilizando SDD como adjuvante à instrumentação radicular em pacientes fumantes, portanto mais pesquisas são necessárias para responder a questão se SDD confere algum benefício clínico em fumantes (PRESHAW, 2008; SALVI & LANG, 2005).

Houve uma preocupação inicial em relação ao desenvolvimento de resistência a antibióticos mesmo com uma dose de 20 mg de doxiciclina duas vezes ao dia. Porém, nenhuma evidência de resistência a antibióticos foi identificada em qualquer um dos estudos que investigaram essa questão até o momento. Isso foi confirmado em vários estudos randomizados nos quais amostras de placa subgengival foram colhidas dos pacientes antes e após 9-27 meses de terapia adjuntiva SDD. Um achado consistente nesses estudos foi que SDD não resultou em qualquer supercrescimento ou substituição por flora oral oportunista, não houve mudanças significativas nas concentrações inibitórias mínimas e não houve desenvolvimento de multiresistência aos antibióticos. Em geral as taxas de eventos adversos relatadas foram de 0,15% e tomados coletivamente, esses estudos suportam a segurança do uso de SDD (AAP, 2002; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005; THOMAS *et al.*, 1998, 2000; WALKER *et al.*, 2000).

Assim, o único agente modulador sistêmico da resposta do hospedeiro especificamente indicado para tratamento adjuvante de periodontite é a doxiciclina em dose subantimicrobiana (SDD) a qual é aprovada pela FDA nos EUA pelo UK Medicines and Healthcare Products Regulatory no Reino Unido e por agências similares em outros países (AAP, 2002; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005).

### **2.5.5 Combinações de agentes moduladores do hospedeiro**

Fármacos moduladores do hospedeiro que têm alvos aspectos diferentes dos processos patogênicos na periodontite foram combinados para maximizar os resultados terapêuticos. Assim, no estudo de Lee *et al.* (2004a) 19 pacientes com periodontite crônica (nos quais estava planejado cirurgia periodontal) foram alocados aleatoriamente para receber SDD (duas vezes ao dia), flurbiprofeno (50 mg, quatro vezes ao dia), ou uma combinação de ambas as drogas. Após três semanas de regime terapêutico, biópsias de tecido gengival foram obtidas a partir de sítios nos quais estavam programadas cirurgias. As biópsias foram purificadas e analisadas para alfa-1 inibidor endógeno de proteinase, seu produto de degradação, várias

MMPs e elastase de neutrófilos. SDD sozinha produziu uma redução significativa nas proteinases neutras derivadas do hospedeiro enquanto que flurbiprofeno sozinho não produziu essa redução. Porém, quando combinados os fármacos produziram uma redução estatisticamente significativa de colagenase, gelatinase e alfa-1 inibidor endógeno de proteinase e seu produto de degradação (69,69 e 75% respectivamente) e uma menor redução da atividade de elastase (46%). Esses autores concluíram que em consonância com outros estudos de doenças inflamatórias crônicas (exemplo :artite reumatóide), a combinação de SDD e AINES suprimiram sinergicamente MMPs e outras proteinases neutras na gengiva dos pacientes com periodontite crônica (LEE *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008).

Da mesma forma, no estudo de Llavaneras *et al.* (2001) a combinação de CMT-8 (uma doxiciclina quimicamente modificada sem efeito antimicrobiano) e um bisfosfonato (Clodronato) durante uma semana em ratos com periodontite experimental, normalizaram os níveis patologicamente elevados de MMP-8 e MMP-9, enquanto que os mesmos fármacos administrados sozinhos durante uma semana levaram apenas a uma ligeira redução nos níveis dessas MMPs, indicando assim uma inibição sinérgica nesse modelo animal (LLAVANERAS *et al.*, 2001; PRESHAW, 2008).

### **2.5.6 Mediadores lipídicos pró-resolutivos**

Mediadores lipídicos pró-resolutivos é uma família de mediadores químicos endógenos que incluem lipoxinas, resolvinas e protectinas que estão envolvidas na inflamação aguda. Elas são biosintetizadas ativamente na resolução da fase aguda da inflamação e são potentes agonistas que controlam a duração e a magnitude da inflamação. Elas têm propriedades anti-inflamatórias como: cessação da infiltração neutrofílica, estimulação e aumento da absorção de apoptótico de PMNs (SERHAN, 2008).

Lipoxinas são derivadas da ação da lipoxigenase sobre o ácido araquidônico (um ácido graxo derivado do Ômega 6) e são liberadas durante a resposta inflamatória. A

aspirina afeta a geração de mediadores inflamatórios via COX-2 levando à formação de mediadores conhecidos como lipoxinas disparadas por Aspirina (ATLs). Assim, a influência da aspirina ocorre através da acetilação da Cox-2, o que muda a quiralidade dos produtos da Cox-2 gerando ATLs (BHATAVADEKAR e WILLIAMS, 2009; KANTARCI *et al.*, 2007; SALVI e LANG, 2005; SERHAN, 2008; VAN DYKE, 2008). Assim, aspirina é o único AINE com a habilidade de iniciar a resolução da inflamação pela estimulação da formação inicial de mediadores que normalmente seriam feitos posteriormente na resposta inflamatória. Durante a inflamação, células morrem por apoptose. Como parte da resolução, lipoxinas sinalizam a fagocitose dos remanescentes dessas células feitas pelos macrófagos, além de limitar recrutamento, quimiotaxia e aderência de PMN para o local da inflamação (SALVI e LANG, 2005; SERHAN, 2008; VAN DYKE, 2008).

Resolvinas e protectinas são duas novas famílias de compostos identificados na resolução da inflamação. Resolvinas são compostos endógenos obtidos a partir dos ácidos graxo ômega-3, especificamente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), que foram denominados resolvinas série E(RVE) e resolvinas série D(RVD) respectivamente. Ambas as formas de resolvinas são produzidas pela via da Cox-2 na presença de aspirina. Resolvinas também são biosintetizadas na ausência de aspirina via lipoxigenase. Evidências indicam que resolvinas possuem potentes ações anti-inflamatórias e imunoregulatórias. Elas bloqueiam a produção de mediadores pró-inflamatórios e regulam o tráfico de células inflamatórias e mediadores para os sítios da inflamação. Protectinas também são geradas a partir de DHA através de uma via separada. O nome protectinas vem da ação anti-inflamatória e protetiva nos tecidos neurais. Protectinas também cessam a infiltração de PMNs e reduzem a expressão de citocinas (FIG. 6).

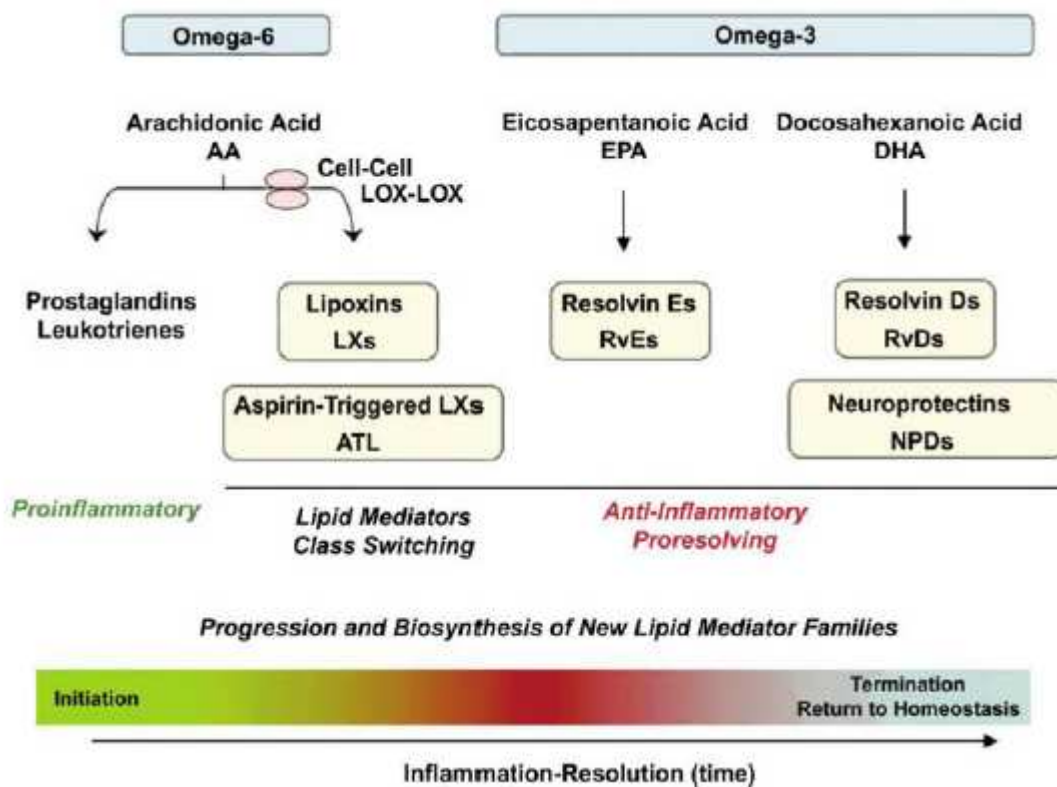
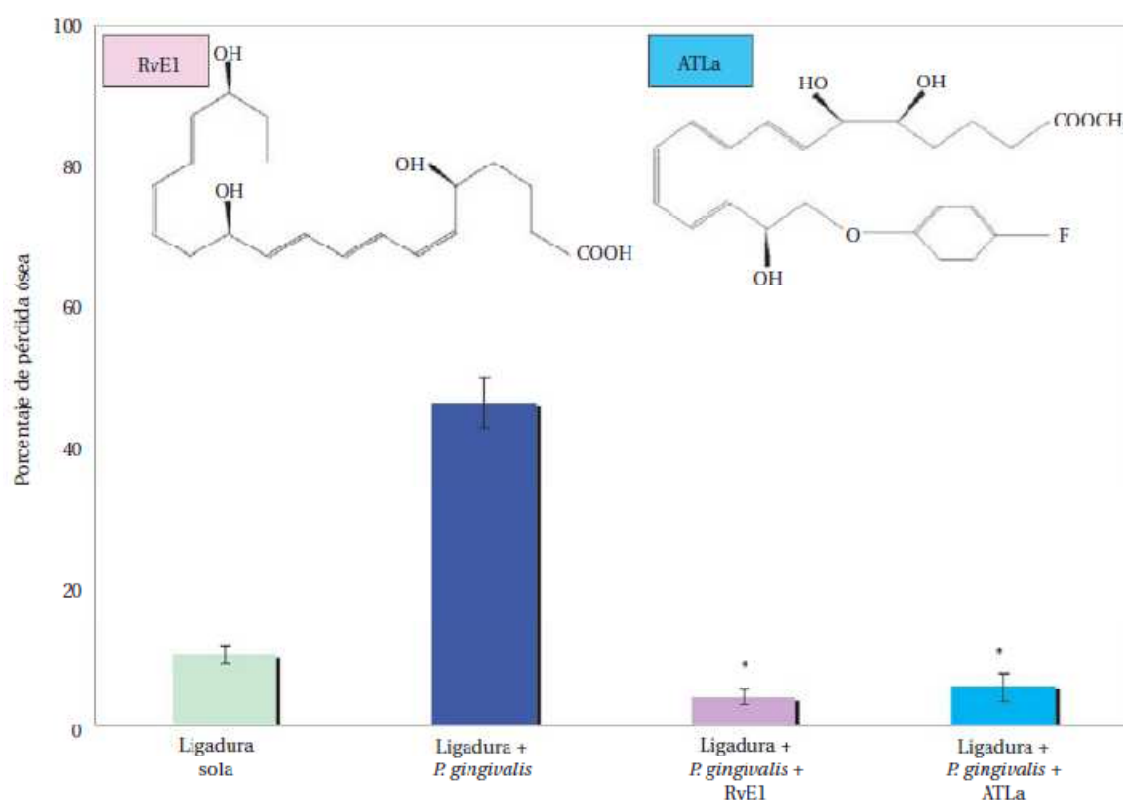


FIGURA 6 - Desenho esquemático da formação de mediadores lipídicos pró-resolutivos levando à resolução da inflamação e retorno à homeostase

Fonte: VAN DYKE, 2008, p.1604

Portanto, mediadores lipídicos pró-resolutivos podem acelerar a resolução da inflamação aguda. A função desses mediadores lipídicos no estímulo a restauração da homeostase pode levar a uma abordagem farmacológica diferente da tradicional que é baseada nas ações deletérias de prostanoídes e leucotrienos. Em um modelo de periodontite experimental induzida por *P.gingivalis* em ratos, resolvina E 1 (RvE1) foi potente quando aplicada localmente durante um período de seis semanas, demonstrando que os ratos que receberam RvE1 tiveram completa resolução da inflamação resultando em restauração de tecidos moles e duros. Assim, ocorreu nesse grupo de ratos uma significativa diminuição na profundidade de sondagem, além da restauração de quase 95% da perda óssea ocorrida antes do tratamento. Os autores desse estudo concluíram que RvE1 apresentou notável eficácia na prevenção e tratamento da doença periodontal em ratos (HARSTURK *et al.*, 2006). Recentemente, em uma série de estudos com coelhos transgênicos que expressavam um excesso de 15-lipoxigenase, os quais geravam maiores concentrações de lipoxinas, demonstrou-se que esses animais possuíam um

fenótipo menos inflamatório e apresentaram uma notável redução da inflamação local e perda óssea em modelo de periodontite experimental induzida por *P.gingivalis*. Além disso, em um outro experimento, foi aplicado localmente um análogo estável de ATLa ou RvE1 em coelhos não transgênicos. Os resultados mostraram que ambos compostos tinham uma eficácia similar em relação à prevenção da doença periodontal e da reabsorção óssea induzida por *P.gingivalis* (SERHAN *et al.*, 2003; KANTARCI *et al.*, 2007). A FIG. 7 descreve a metodologia e os resultados obtidos no experimento descrito acima.



A aplicação tópica de mediadores lipídicos pró-resolutivos previne a perda óssea periodontal. Induziu-se periodontite experimental em coelhos brancos da Nova Zelândia através da colocação de ligadura ao redor dos segundos molares inferiores e inoculação de *P. gingivalis*. Durante seis semanas aplicou-se localmente um análogo estável de lipoxina disparada por aspirina (ATLa) ou resolvina E1 (RvE1) sendo os compostos administrados com etanol, o qual, também serviu como placebo no grupo do veículo.

Após o sacrifício dos animais, foram dissecadas as mandíbulas e foram eliminados o músculo e o tecido mole e foi feita a coloração com azul de metileno para facilitar a distinção visual entre dente e osso. Foi feita a medição diretamente do nível de osso ao redor do segundo pré-molar utilizando uma sonda periodontal graduada em 0,5 mm. Os valores do osso estão expressos como porcentagem de perda óssea. Tanto ATLa como RvE1 conduziram a uma diminuição significativa da perda óssea induzida por *P. gingivalis* (\* $p < 0,05$ ), em comparação com o grupo controle.

FIGURA 7 - Descrição de metodologia e apresentação de resultados em forma de gráfico de um dos estudos realizados por Serhan *et al.* (2003)

FONTE: KANTARCI *et al.*, 2007, p.156 (adaptado)

De um modo geral, os dados têm demonstrado que mediadores lipídicos pró-resolutivos são capazes de prevenir a inflamação gengival e perda óssea em periodontite experimental em animais (KANTARCI *et al.*, 2007; PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005; VAN DYKE, 2008).

Assim, agentes alvo, tais como RvE1 e ATLS, que estimulam a resolução da inflamação pode oferecer alguma vantagem terapêutica no tratamento da periodontite em comparação com as tradicionais intervenções farmacológicas. (KANTARCI *et al.*, 2007; SALVI e LANG, 2005; SERHAN, 2008; PRESHAW, 2008; VAN DYKE, 2008).

### **2.5.7 O futuro da modulação da resposta do hospedeiro**

Modulação da resposta do hospedeiro surgiu como um conceito de tratamento válido para o tratamento da doença periodontal e representa um passo significativo para clínicos e pacientes (PRESHAW, 2008). Até o momento, somente a SDD foi aprovada especificamente como modulador da resposta do hospedeiro para o tratamento coadjuvanteda periodontite (AAP, 2002; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005). A maioria dos ensaios clínicos com este fármaco demonstrou claramente benefício (AAP, 2002; PRESHAW *et al.*, 2004a; PRESHAW, 2008; REDDY *et al.*, 2003; SALVI e LANG, 2005). A maioria desses estudos foram realizados em ambientes de cuidados secundários, com populações bem geridas e, portanto, provavelmente representam o melhor possível em termos de cuidados periodontais e resultados do tratamento. Mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia de SDD nos cuidados primários, e, também é necessário observar os resultados a muito longo prazo além de avaliar benefícios adicionais da administração de SDD em pacientes com alto risco de periodontite (PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005).

Os futuros desenvolvimentos em relação à SDD irão incluir formulações de liberação modificada que atingem as concentrações plasmáticas e as mantêm por 24h exigindo uma dose apenas por dia, melhorando assim a adesão do paciente. Além

disso, o desenvolvimento de tetraciclinas quimicamente modificadas (sem efeitos antimicrobianos) é bem vindo, pois isso eliminaria completamente todas as preocupações sobre os possíveis efeitos antimicrobianos desses agentes. O desenvolvimento de inibidores teciduais de MMPs (TIMPs) recombinantes e inibidores sintéticos de MMPs podem oferecer abordagens terapêuticas promissoras para periodontite (AAP, 2002; GIANNOBILE, 2008; PRESHAW, 2008).

Dada a enorme variedade de vias patogênicas que desempenham um papel na destruição do tecido periodontal, é inevitável que no futuro sejam desenvolvidos uma série de diferentes moduladores da resposta do hospedeiro. Assim sendo, observou-se que mediadores lipídicos pró-resolutivos demonstraram notável eficácia na prevenção e no tratamento de periodontite induzida em animais. Esses resultados demonstram que mediadores lipídicos pró-resolutivos podem ser alvos para novas abordagens farmacológicas vantajosas, e podem representar o futuro da modulação do hospedeiro no tratamento da periodontite. Porém, isso precisa ser demonstrado em ensaios clínicos em humanos (KANTARCI *et al.*, 2007; PRESHAW, 2008; SALVI e LANG, 2005; SERHAN, 2008; VAN DYKE, 2008).

### 3 CONCLUSÕES

- a. Modulação da resposta do hospedeiro surgiu como um conceito de tratamento válido para o tratamento coadjuvante da doença periodontal.
- b. SDD é atualmente a única terapia moduladora do hospedeiro com embasamento científico para utilização em Periodontia, apresentando benefícios clínicos claros como terapia adjunta no tratamento da periodontite crônica.
- c. Estudos de muito longo prazo são necessários para observar o impacto de SDD na diminuição da perda de dentes por doença periodontal e possíveis intercorrências tardias.
- d. Mediadores lipídicos pró-resolutivos são potenciais moduladores do hospedeiro demonstrando grandes benefícios e vantagens em relação às tradicionais abordagens farmacológicas em estudos em animais. Porém, isso precisa ser demonstrado em ensaios clínicos em humanos.

## REFERÊNCIAS

1. AAP – American Academy of Periodontology. Modulation of the host response in periodontal therapy. *J. Periodontol.*, v.73, n.4, p.460-470, Apr. 2002.
2. BERGLUNDH T., DONATI, M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, v.32, (Suppl. 6), p.87-107, 2005.
3. BEZERRA, M. M.; LIMA, V.; ALENCAR, V. B. M. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J. Periodontol.*, v.71, n.6, p.1009-1014, June 2000.
4. BHATAVADEKAR, N. B.; WILLIAMS, R. C. Modulation of the host inflammatory response in periodontal disease management: exciting new directions. *International Dent. J.*, v.59, p.305-308, 2009.
5. BULKACZ, J.; CARRANZA, F. A. In: NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; KLOKKEVOLD, P. R.; CARRANZA, F. A. *Periodontia clínica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap. 20, p.344-354.
6. CATON, J. G.; CIANCIO, S. G.; BLIEDEN, T. M. et al. Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing: post-treatment effects. *J. Clin. Periodontol.*, v.28, p.782–789, 2001.
7. CATON, J. G.; CIANCIO, S. G.; BLIEDEN, T. M. et al. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J. Periodontol.*, v.71, n.4, p.521-532, Apr. 2000.
8. FENG, Z.; WEINBERG, A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol. 2000*, v.40, p. 50–76, 2006.
9. FLEMMIG, T. F. Periodontitis. Clinical, histopathological, and microbiological features of periodontitis. *Ann. Periodontol.*, v.4, n.1: p.32-37. Dec.1999
10. GAPSKI, R.; BARR, J. L.; SARMENT, D. P. et al. Effect of systemic matrix metalloproteinase inhibition on periodontal wound repair; a proof of concept trial. *J. Periodontol.*, v.75, n.3, p.441-452, Mar. 2004.
11. GENCO, R. J.; VAN DYKE, T. E.; LEVINE, M. J.; NELSON, R. D.; WILSON, M. E. Molecular factors influencing neutrophil defects in periodontal disease. *J. Dent. Res.*, v. 65, n. 12, p. 1379-1391, Dec. 1986.
12. GIANNOBILE, W. V. Host-response therapeutics for periodontal diseases. *J. Periodontol.*, v.79, n.8 (Suppl.), p.1592-1600, Aug. 2008.

13. GOLUB, L. M.; LEE, H. M.; RYAN, M. E.; GIANNOBILE, WV.; PAYNE, J.; SORSA, T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv. Dent. Res.*, v.12, p.12-26, 1998
14. GRAVES, D. T. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. *Clin. Infect. Dis.*, v.28, n.3, p.482-490, Mar. 1999.
15. GRAVES, D. T.; COCHRAN, D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J. Periodontol.*, v.74, n.3, p.391- 401, Mar. 2003.
16. GRAVES, D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J. Periodontol.*, v.79, n.8 (Suppl.), p.1585-1591, Aug. 2008.
17. HASTURK, H.; KANTARCI, A.; OHIRA, T. M. et al. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *The FASEB Journal. FJ Express*, v. 20, p.401-403, Feb. 2006.
18. HOLZHAUSEN, M.; ROSSA JR., C.; MARCANTONIO JR., E. et al. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. *J. Periodontol.*, v.73, n.9, p.1030-1036, Sept. 2002
19. HOWELL, T. H.; WILLIAMS, R. C. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Inhibitors of Periodontal Disease Progression. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* v.4, n.2, p.177-196, 1993.
20. ISHIKAWA, I. Host responses in periodontal diseases: a preview. *Periodontol.* 2000, v.43, p.9–13, 2007.
21. KANTARCI, A.; HASTURK, H.; van DYKE, T. E. Resolución de la inflamación mediada por el hospedador en las enfermedades periodontales. *Periodontol.* 2000 (Ed Esp), v.16, p.144-163, 2007.
22. KINANE, D. F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol.* 2000, v.25, p.8-20, 2001.
23. KINANE, D. F.; BERGLUNDH, T.; LINDHE, J. In: LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. *Tratado de periodontia clínica e implantologia Oral.* 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap.11, p.271-291.
24. KINANE, D. F.; BERGLUNDH, T.; LINDHE, J. In: LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. *Tratado de periodontia clínica e implantologia Oral.* 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. Cap.05, p.148-175.
25. KINANE, D. F.; LAPPIN, D. F. Immune processes in periodontal disease: a review. *Ann. Periodontol.*, v.7, n.1, p.62-71, Dec. 2002.

26. KINANE, D. F.; PETERSON, M.; STATHOPOULOU, P. G. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol. 2000*, v.40, p.107-119, 2006.
27. KIRKWOOD, K.; L.; CIRELLI, J. A.; ROGERS, J. E.; GIANNOBILE, W. V. Nuevos abordajes terapéuticos basados en la respuesta del hospedador para el tratamiento de las enfermedades periodontales. *Periodontol. 2000 (Ed Esp)*, v.18, p.190-201, 2008.
28. KIRKWOOD, Keith L et al. In: NEWMAN, Michael G; TAKEI, Henry H; KLOKKEVOLD, Perry R; CARRANZA, Fermin A. *Periodontia clínica*.10.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap.12, p. 209-227; Cap.15, p. 259-274.
29. KORNMAN, K. S. Host Modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clin. Infect. Dis.*; v.28, p.520–526, Mar. 1999.
30. LAM, D. K.; SÁNDOR, G. K. B.; HOLMES, H. I.; EVANS, A. W.; CLOKIE, C. M. L. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *JCDA*, v.73, n. 5, p.417- 422, June 2007.
31. LANG, N.; BARTOLD, P. M.; CULLINAN, M. et al. Consensus report: aggressive periodontitis, v.4, n.1, p.53, Dec. 1999 .
32. LEE, H-M.; GIANCIO, S. G.; TÜTER, G. et al. Subantimicrobial dose doxycycline efficacy as a matrix metalloproteinase inhibitor in chronic periodontitis patients is enhanced when combined with a non-steroidal anti-inflammatory drug. *J. Periodontol.*, v.75, n.3, p.453-463, Mar. 2004. a
33. LEE, J.Y.; LEE, Y.M.; SHIN, S.Y. et al. Effect of subantimicrobial dose doxycycline as an effective adjunct to scaling and root planing. *J. Periodontol*, v.75, n.11, p.1500-1508, Nov. 2004.b
34. LINDHE, J.; RANNEY, R.; LAMSTER, I. et al. Consensus report: chronic periodontitis. *Ann. Periodontol.*, v.4, n.1, p.38-38, Dec. 1999.
35. LIU, Y-C. G.; LERNER, U. H.; TENG, Y-T. A. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol. 2000*, v.52, p.163–206, 2010.
36. LLAVANERAS, A.; RAMAMURTHY, N. S.; HEIKKILÄ, P. et al. A combination of a chemically modified doxycycline and a bisphosphonate synergistically inhibits endotoxin-induced periodontal breakdown in rats. *J. Periodontol.*, v.72, n.8, p.1069-1077, Aug. 2001.
37. MAHANONDA, R.; Y SATHIT PICHYANGKUL, Y. Receptores tipo Toll y su papel en el periodonto sano y enfermo. *Periodontol. 2000*, (Ed Esp), v.18, p.28-36, 2008.

38. MARIOTTI, A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann. Periodontol.*, v.4, n.1 p.7-17, Dec. 1999.
39. MOHAMMAD, A. R.; PRESHAW, P. M.; BRADSHAW, M. H.; HEFTI, A. F.; POWALA, C. V.; ROMANOWICZ, M. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in the management of institutionalized geriatric patients with chronic periodontitis. *Gerodontology*, v. 22, p.37-43, 2005.
40. NAGASAWA, T.; KIJU, M.; YASHIRO, R. et al. Papel del ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) y de la osteoprotegerina en la salud y la enfermedad periodontal. *Periodontol. 2000 (Ed Esp)*, v.18, p.43-55, 2008.
41. NAKAYA, H.; OSAWA, N. COCHRAN, D. L. et al. Effects of bisphosphonate on matrix metalloproteinase enzymes in human periodontal ligament cells. *J. Periodontol.*, v.71, n.7, p.1158-1166, July 2000
42. NISENGARD, R. J. et al. In: NEWMAN, M. G; TAKEI, H. H; KLOKKEVOLD, P. R; CARRANZA, F. A. *Periodontia clínica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap.13, p. 228-250.
43. NOGUCHI, K.; ISHIKAWA, I. El papel de la ciclooxigenasa 2 y la prostaglandina E2 en la enfermedad periodontal. *Periodontol. 2000 (Ed Esp)*, v.18, p.56-64, 2008.
44. OFFENBACHER, S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann. Periodontol.*, Chicago, v.1, n.1, p. 827-878, Nov. 1996.
45. OHLRICH, E. J.; CULLINAN, M. P.; SEYMOUR, G. J. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust. Dent. J.*, v.54, n.1, (Suppl.), p.S2–S10, 2009.
46. PAGE, R. C.; KORNMAN, K. S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol. 2000*, v.14, p.9-11, 1997.
47. PAGE, R. C.; OFFENBACHER, S.; SCHROEDER, H. E.; SEYMOUR, G. J.; KORNMAN, K. S. Advances in the pathogenesis of periodontitis: *summary* of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol. 2000*, v.14, p.216-248, 1997.
48. PAGE, R.; SCHROEDER, H. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab. Invest.* v.33, p.235–249, 1976 apud KINANE, D. F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol*, 2000, v.25, p.8-20, 2001.
49. PAQUETTE, D. W.; WILLIAMS, R. C. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontol. 2000*, v.24, p.239-252, Oct, 2000.
50. PERSSON, R. G. Immune responses and vaccination against periodontal infections. *J. Clin. Periodontol.*, v.32 (Suppl. 6), p.39–53, 2005.

51. PRESHAW, P. M. Host response modulation in periodontics. *Periodontol. 2000*, v.48, p.92-110, 2008.
52. PRESHAW, P. M.; HEFTI, A. F.; JEPSEN, S.; ETIENNE, D.; WALKER, C.; BRADSHAW, M. H. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. A review. *J. Clin. Periodontol.*, v.31, p. 697-707, 2004. a
53. PRESHAW, P. M.; HEFTI, A. F.; NOVAK, M. J. et al. Subantimicrobial dose doxycycline enhances the efficacy of scaling and root planing in chronic periodontitis; a multicenter trial. *J. Periodontol.*, v. 75, n.6, p.1068-1076, Aug. 2004. b
54. PRESHAW, P. M.; RYAN, M. E.; GIANNOBILE, W. V. In: NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; KLOKKEVOLD, P. R.; CARRANZA, F. A. *Periodontia clínica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap. 53, p. 813-827.
55. REDDY, M. S.; GEURS, N. C.; GUNSOLLEY, J. C. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann. Periodontol.*, v.8, n.1, p.12-37, Dec. 2003.
56. RYAN, M. E.; GOLUB, L. M. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontol. 2000*, v.24, p.226–238, 2000.
57. RYAN, M. E.; PRESHAW, P. M. In: NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; KLOKKEVOLD, P. R.; CARRANZA, F. A. *Periodontia clínica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap.16, p. 275-282.
58. SALVI, G. E.; LANG, N. P. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol.*, v.32, (Suppl. 6), p.108–129, 2005.
59. SERHAN, C. N. Controlling the resolution of acute inflammation: a new genus of dual anti-inflammatory and proresolving mediators. *J. Periodontol.*, v.79, n.8 (Suppl), p.1520-1526, Aug. 2008.
60. SERHAN, C. N.; JAIN, A.; MARLEAU, S. et al. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J. Immunol.*, v.171, p.6856-6865, 2003.
61. SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. In: LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. *Tratado de periodontia clínica e implantologia Oral*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap.09, p.197-254.
62. TATAKIS, D. N.; KUMAR, P. S. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent. Clin. N. Am.*, v. 49, p.491–516, 2005.
63. THOMAS, J. G.; METHENY, R. J.; KARAKIOZIS, J. M.; WETZEL, J. M.; CROUT, R. J. Long-term sub-antimicrobial doxycycline (Periostat) as adjunctive

- management in adult periodontitis: effects on subgingival bacterial population dynamics. *Adv. Dent. Res.*, v.12, n.2, p.32-39, Nov. 1998.
64. THOMAS, J.; WALKER, C.; BRADSHAW, M. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J. Periodontol.*, v.71, n.9, p.1472–1483, Sept. 2000.
65. UDAGAWA, N.; SATO, N.; YANG, S.; NAKAMURA, M. Transducción de señales de la diferenciación de osteoclastos inducida por el lipopolisacárido *Periodontol. 2000*, (Ed Esp), v.18, p.37-42, 2008.
66. van DYKE, T. E. The management of inflammation in periodontal disease. *J. Periodontol.*, v.79, n. 8 (Suppl), p.1601-1608, Aug. 2008.
67. WALKER, C., THOMAS, J., NANGO, S., LENNON, J., WETZEL, J.; POWALA, C. Long-term treatment with subantimicrobial dose doxycycline exerts no antibacterial effect on the subgingival microflora associated with adult periodontitis. *J. Periodontol.*, v.71, p.1465–1471, 2000.