

Os benefícios da dose sub-antimicrobiana de doxiciclina e a influência dos marcadores inflamatórios sistêmicos no tratamento da Periodontite

Rayhane Lakes

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária
(Ciclo Integrado)

Gandra, 28 de Maio de 2021



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Rayhane Lakes

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Os benefícios da dose sub-antimicrobiana de doxiciclina e a influência dos marcadores inflamatórios sistémicos no tratamento da Periodontite

Trabalho realizado sob a Orientação da Professora Doutora "Cátia Reis"

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.



Figura 1 Comprovativo do Trabalho Científico Apresentado nas Jornadas do IUCS

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer o Professor Joaquim Moreira e todos os professores da Instituição pelo seu profissionalismo.

Agradeço, a todos os docentes que me acompanharam durante as aulas Clínicas.

Também agradeço a minha orientadora, a Professora Doutora Cátia Reis, pela sua disponibilidade e sua ajuda na realização deste trabalho.

Agradeço a minha família, que sempre me apoiou.

À minha família aqui em Gandra, com quem compartilhei momentos inesquecíveis.

À todos os meus companheiros de turma e ao meu binómio Amir.

RESUMO

Introdução: A periodontite é uma importante preocupação de saúde pública. O tratamento antimicrobiano mecânico supra e infra gengival (SRP), nem é sempre suficiente. De facto, este tratamento não considera a reacção inflamatória, de defesa do hospedeiro. Foi descoberto que a doxiciclina inibe a actividade colagenolítica por mecanismos independentes da sua propriedade antimicrobiana.

Objetivo: O objetivo deste trabalho é avaliar os benefícios da dose sub-antimicrobiana de doxiciclina (SDD), como tratamento complementar da periodontite.

Materiais e Métodos: A pesquisa foi realizada em PubMed, COCHRANE Library e EBSCO host, com a seguinte combinação: ((Periodontitis) OR (Periodontal diseases)) AND ((sub antimicrobial dose doxycycline) OR (sdd) OR (non antimicrobial dose doxycycline) OR (low dose doxycycline)) OR ((sdd) AND (Cytokine)). Os critérios de inclusão envolveram ensaios clínicos randomizados, publicados nos últimos 15 anos em língua inglesa, sobre seres humanos.

Resultados: Todos os autores concluíram que a administração de SDD produziu benefícios significativos em comparação com o grupo placebo.

Discussão: A SDD, utilizado como adjunto da SRP, mostra resultados satisfatórios sobre os parâmetros clínicos: CAL, PD, GI, BOP, mas não sobre o PI. Os tempos de estudo são diversos, as amostras mostram benefícios clínicos nos estudos de 6 semanas, bem como nos estudos de 2 anos. A duração ótima desta terapia varia de um paciente para outro, mas estudos sugerem que a maior parte dos benefícios são alcançados após 3 meses.

Conclusão: A SDD pode ser considerada como um tratamento eficaz, complementar à SRP. Além disso, não foi observado diferenças significativas nos efeitos secundários entre os grupos, nenhuma evidência de alterações microbiologicamente significativas ou desenvolvimento de resistência aos antibióticos.

Palavras-chave: Periodontitis, Periodontal diseases, sub antimicrobial dose doxycycline, sdd, non antimicrobial dose doxycycline, low dose doxycycline, Cytokine.

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is an important public health problem. Mechanical supra and infra gingival antimicrobial treatment (SRP) is not always sufficient. Indeed, this treatment does not consider the inflammatory, host defence reaction. Doxycycline has been found to inhibit collagenolytic activity by mechanisms independent of its antimicrobial property.

Aim: The aim of this study is to evaluate the benefits of sub-antimicrobial doxycycline dose (SDD), as a complementary treatment for periodontitis.

Materials and Methods: A search was conducted on PubMed, EBSCO host and COCHRANE Library databases using the following combination: ((Periodontitis) OR (Periodontal diseases)) AND ((sub antimicrobial dose doxycycline) OR (sdd) OR (non antimicrobial dose doxycycline) OR (low dose doxycycline)) OR ((sdd) AND (Cytokine)). Inclusion criteria involved randomised clinical trials on human subjects published in the last 15 years, in English.

Results: All authors concluded that the administration of SDD produced significant benefits compared to the placebo group.

Discussion: SDD, used as an adjunct to SRP, shows satisfactory results on clinical parameters: CAL, PD, GI, BOP, but not on PI. Study times are diverse, samples show clinical benefits in 6-week studies, as well as in 2-year studies. The optimal duration of this therapy varies from one patient to another, but studies suggest that most benefits are achieved after 3 months.

Conclusion: SDD can be considered as an effective treatment, complementary to SRP. Furthermore, no significant differences in side effects were observed between the groups, no evidence of microbiologically significant changes or development of antibiotic resistance.

Keywords: Periodontitis, Periodontal diseases, sub antimicrobial dose doxycycline, sdd, non antimicrobial dose doxycycline, low dose doxycycline, Cytokine.

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	IX
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	2
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	3
3.1 Combinação de palavras-chaves nas bases de dados PubMed, COCHRANE Library e EBSCO host	3
3.2 Critérios de inclusão e perfil da amostra	3
3.3 Critérios de exclusão.....	3
3.4 Parâmetros analisados.....	3
3.5 Resultados da pesquisa nas bases de dados PubMed, COCHRANE Library e EBSCO host	4
3.6 Pergunta de pesquisa desta revisão sistemática integrativa.....	4
4. RESULTADOS.....	6
5. DISCUSSÃO.....	18
6. CONCLUSÃO.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA.....	23

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comprovativo do Trabalho Científico Apresentado nas Jornadas do IUCS.....III

Figura 2. Diagrama de Fluxo de Estratégia de Pesquisa.....5

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Resultados.....7

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

BOP: Bleeding on Probing

CAL: Clinical Attachment Level

CP: Chronic Periodontitis

GCF: Gingival Crevicular Fluid

GI: Gingival index

HDL: high density lipoprotein

HsCRP: High-Sensitivity C-Reactive Protein

ICTP: Cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen

IL-6: Interleukin-6

MMP-1: Matrix Metalloproteinase-1

MMP-8: Matrix Metalloproteinase-8

MMP-13: Matrix Metalloproteinase-13

PD: Pocket Depth

PI: Plaque Index

SDD: Subantimicrobial-Dose Doxycycline (20mg duas vezes por dia)

SDD-40: Subantimicrobial-Dose Doxycycline (40 mg uma vez por dia)

SRP: Scaling and Root Planing

1. INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma importante preocupação de saúde pública. Consideramos a periodontite como uma doença infecciosa multifactorial, sendo a colonização por microrganismos patogénicos da placa dentária o primeiro passo para o desenvolvimento desta doença. O passo seguinte é a resposta inflamatória por parte do hospedeiro, se o organismo não conseguir resolver o problema, a inflamação perdura, provocando a destruição dos tecidos de suporte do dente: gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar. Os factores de riscos, bem como as consequências desta doença, são frequentemente desconhecidos pela população. Assim, o médico dentista deve tratar, mas também ter um papel importante na prevenção e na informação. O tratamento antimicrobiano mecânico que remove a placa supra e infra gengival (SRP), é considerado como o tratamento de referência, no entanto, isto nem é sempre suficiente. De facto, este tratamento não considera a reacção de defesa do hospedeiro, o organismo vai continuar a libertação de mediadores inflamatórios, tais como citocinas, e produzir enzimas destrutivas, tais como as MMPs^(1,2). Foi descoberto que as tetraciclinas inibem a actividade colagenolítica dos mamíferos por mecanismos independentes das suas propriedades antimicrobianas, efectivamente, as tetraciclinas permitem inibir a libertação das MMPs⁽³⁾. A fim de evitar os efeitos secundários das tetraciclinas, e para prevenir o desenvolvimento de resistência aos antibióticos, foi desenvolvida uma fórmula de baixa dose, contendo 20 mg de doxiciclina⁽³⁾.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

O objetivo principal desta revisão sistemática integrativa é avaliar os benefícios da dose sub-antimicrobiana de doxiciclina (SDD), como tratamento complementar da periodontite. O objetivo secundário é avaliar e analisar a influência da dose sub-antimicrobiana de doxiciclina nos diferentes parâmetros clínicos da doença periodontal: a CAL, a PD, o GI, o BOP, o PI; em diferentes ensaios clínicos randomizados. Também, vamos ter em consideração o perfil enzimático (MMPs, ICTP), o perfil inflamatório (IL-6, Hs-CRP) e o perfil lipídico (HDL).

Hipótese nula: A dose sub-antimicrobiana de doxiciclina (SDD) não demonstra benefícios como tratamento complementar da periodontite.

Hipótese positiva: A dose sub-antimicrobiana de doxiciclina (SDD) demonstra benefícios como tratamento complementar da periodontite.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Combinação de palavras-chaves nas bases de dados PubMed, COCHRANE Library e EBSCO host

Para a dissertação deste trabalho, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed, COCHRANE Library e EBSCO host, com a seguinte combinação de palavras-chave:

((Periodontitis) OR (Periodontal diseases)) AND ((sub antimicrobial dose doxycycline) OR (sdd) OR (non antimicrobial dose doxycycline) OR (low dose doxycycline)) OR ((sdd) AND (Cytokine))

3.2 Critérios de inclusão e perfil da amostra

Os critérios de inclusão envolveram ensaios clínicos randomizados, publicados nos últimos 15 anos, em língua inglesa, em seres humanos adultos entre 18 e 70 anos, diagnosticados com periodontite; a amostra pode também apresentar doenças sistêmicas.

3.3 Critérios de exclusão

De acordo com os critérios de exclusão, não foram considerados estudos realizados em mulheres grávidas, em crianças, em animais, in vitro; artigos que não incluíam o tratamento antimicrobiano mecânico. Foram também excluídos artigos repetidos ou não relevantes ao nosso trabalho.

3.4 Parâmetros analisados

Nesta revisão sistemática integrativa, analisaremos a acção da dose sub-antimicrobiana de doxiciclina sobre parâmetros clínicos; a perda de inserção clínica (CAL), a profundidade da bolsa periodontal (PD), a presença de inflamação na porção marginal da gengiva ou índice gengival (GI), a presença ou a ausência de sangramento após sonda-gem (BOP) e o índice de placa (PI). Também vamos estudar a resposta enzimática: os níveis de colagenases Metaloproteinases Matriciais (MMPs), os níveis do Telopectídeo cruzado carboxiterminal do colagénio de tipo I (ICTP), um marcador da reabsorção óssea. Analisaremos a resposta inflamatória seguindo os níveis das interleucinas IL-6 que são citoquinas pro-inflamatórias,

os níveis da Proteína C-Reactiva de Alta Sensibilidade (HsCRp), que é um biomarcador da inflamação sistémica. Finalmente vamos ver os efeitos da doxiciclina sobre o perfil lipídico, através do estudo dos níveis das lipoproteínas de alta densidade (HDL).

3.5 Resultados da pesquisa nas bases de dados PubMed, COCHRANE Library e EBSCO host

A pesquisa com a combinação de palavras-chave acima detalhada identificou 431 artigos nas diferentes bases de dados. Após aplicação dos critérios de inclusão, 137 artigos foram guardados. Após aplicação dos critérios de exclusão e após remoção dos artigos repetidos, 35 artigos foram seleccionados. No final, após leitura completa, 18 estudos foram considerados relevantes para este trabalho. Também, seleccionei 17 artigos para a introdução relativamente ao estado da arte e de interesse para a discussão.

3.6 Pergunta de pesquisa desta revisão sistemática integrativa

A dose sub-antimicrobiana de doxiciclina (SDD) é eficaz como tratamento complementar da periodontite?

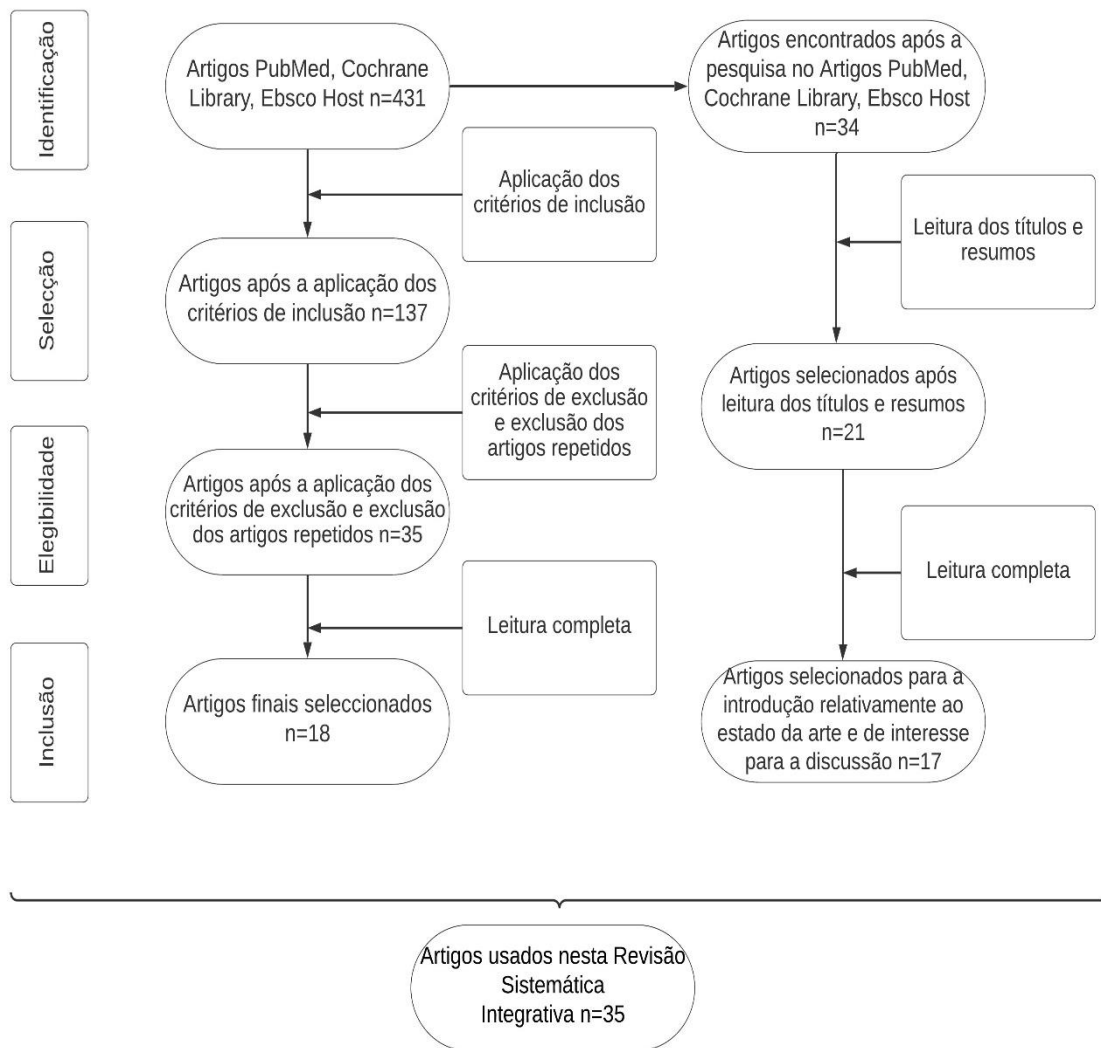


FIGURA 2: Diagrama de Fluxo da Estratégia de Pesquisa

4. RESULTADOS

No total de 431 estudos, depois da triagem em função dos critérios de inclusão e de exclusão, selecionamos 18 ensaios clínicos randomizados. Todos os estudos foram realizados *in vivo* em seres humanos.

Em 11 estudos, os participantes foram diagnosticados com periodontite, 4 artigos estudaram mulheres pós-menopausa osteopénicas, deficientes em estrogénios e com periodontite, em 2 estudos os participantes foram diagnosticados com periodontite crónica e diabetes, e 1 artigo foi realizado sobre pacientes diagnosticados com periodontite e doença arterial coronária.

A SDD é administrada sob a forma de dois comprimidos de 20mg, duas vezes por dia. Todos os estudos incluíram o tratamento antimicrobiano mecânico: a destartarização, e a raspagem e alisamento radicular. Apenas um artigo estudou a administração de 40 mg de SDD numa única dose. Em quatro estudos, os pacientes têm uma manutenção periodontal cada 3-4 meses, bem como um suplemento de cálcio (1200 mg) e vitamina D (400 UI), duas vezes por dia.

A seguinte tabela resume os pontos mais importantes de cada artigo utilizado para a dissertação desta revista sistemática integrativa:



Tabela 1-RESULTADOS

Autores	Objetivo e Período	Amostra	Métodos	Resultados	Conclusões
TUTER et al (2007)	Estudar a eficácia da SDD, utilizado como adjuvante do SRP, sobre parâmetros clínicos da periodontite e sobre biomarcadores locais e sistémicos. 6 semanas	Grupo 1 SRP + Placebo, n = 18 Grupo 2 SRP + SDD, n = 18 Diagnosticados com periodontite crónica e doença arterial coronária.	Trinta e seis pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos randomizados: SRP mais placebo, e SRP mais SDD. Ao início e após 6 semanas, foram analisados, os níveis de HsCRP, MMP-1, MMP-13 e foram registados os parâmetros clínicos: PI, GI, PD, CAL.	O grupo que recebe a administração de SDD e o SRP, tem melhorias estatisticamente significativas na PD, no GI, no colesterol HDL, nos níveis de MMP-1, MMP-13.	A combinação do SRP mais SDD demonstrou benefícios estatisticamente significativos tanto na doença periodontal local (GI e PD) como nos biomarcadores locais e sistémicos (MMP-1, MMP-13, colesterol HDL), nos pacientes diagnosticados com periodontite crónica e doença arterial coronária.
HAFFAJEE et al (2007)	Estudar a eficácia de uma administração sistémica de azitromicina, metronidazol ou SDD como adjuvante do SRP, nos parâmetros clínicos da periodontite 6 meses	Grupo 1: SRP n = 23 Grupo 2: SRP + 500 mg de azitromicina por dia durante 3 dias n = 25, Grupo 3: SRP + 250 mg de metronidazol durante 14 dias n = 24 Grupo 4: SRP + SDD por 3 meses n = 20 Diagnosticados com periodontite crónica.	Noventa e dois pacientes foram aleatoriamente distribuídos em quatro grupos randomizados: SRP sozinho ou combinado com 500 mg de azitromicina por dia durante 3 dias, 250 mg de metronidazol durante 14 dias ou 20 mg de doxiciclina proposta durante 3 meses. Ao início e após 3,6,12 meses, foram registados parâmetros clínicos: PD, CAL, BOP.	Todos os grupos mostraram melhorias clínicas aos 12 meses, os grupos 2,3 e 4 mostraram uma resposta um pouco melhor. Nos grupos 2 e 3, os locais com profundidade de bolsa inicial > 6 mm mostraram maiores melhorias.	Os antibióticos do ensaio demonstraram um benefício clínico maior, em comparação com o SRP sozinho, particularmente em bolsas periodontais inicialmente mais profundas.



REINHARDT et al (2007)	Estudar a eficácia da SDD, utilizado como adjunto da terapia de manutenção periodontal, nos parâmetros clínicos da periodontite. 24 meses	Grupo 1: manutenção periodontal + SDD n = 64 Grupo 2: manutenção periodontal + Placebo n = 64 Diagnostica- dos com perio- dontite crô- nica, mulheres pós-meno- pausa osteo- pênicas e defi- cientes em es- trogênios.	Cento e vinte e oito pacientes fo- ram aleatoria- mente distribu- idos em dois gru- pos randomiza- dos. Ao início e cada três ou qua- tro meses, foram registados os pa- râmetros clínicos: PD, CAL, BOP. PI	Em comparação com o grupo pla- cebo, o grupo SDD demonstrou be- nefícios signifi- cativamente mai- ores na CAL, mais não na PD e PI. O BOP, em subgrupo de não-fumadores é estatisticamente inferior no grupo SDD.	A terapia com SDD du- rante dois anos de- monstrou benefícios clínicos significativos e estabiliza a doença pe- riodontal nesta popu- lação vulnerável.
PRESHAW et al (2008)	Estudar a eficácia da SDD-40, utilizado como adjunto do SRP para o trata- mento da perio- dontite. 9 meses	Grupo 1 SRP + SDD-40, n = 133 Grupo 2 SRP + Placebo, n = 133 Diagnostica- dos com perio- dontite.	Duzentos e ses- senta e seis paci- entes foram alea- toriamente distri- buídos em dois grupos randomi- zados: SRP mais SDD-40 e SRP mais placebo. Ao início e após 3, 6, e 9 meses; foram registados dife- rentes parâme- tros clínicos: PD, CAL, BOP.	O protocolo SRP mais SDD-40 de- monstrou benefi- cios clínicos signi- ficativamente maiores do que o SRP mais placebo em todos os parâ- metros clínicos.	O protocolo SDD-40 mais SRP demonstrou benefícios clínicos significativamente maiores do que o pro- tocolo SRP mais Pla- cebo. Não foi obser- vado diferenças signi- ficativas nos efeitos secundários entre gru- pos e nenhuma evi- dência de alterações microbiologicamente significativas ou de- senvolvimento de re- sistência aos antibióti- cos.
EMINGIL et al (2008)	Estudar a eficácia da SDD, utili- zado como ad- junto do SRP, nos parâmetros clíni- cos da periodon- tite. 3 meses	Grupo 1 Teste: SRP + SDD = 12 Grupo 2: SRP + Placebo = 12 Diagnostica- dos com perio- dontite crô- nica.	Vinte e quatro pacientes foram aleatoriamente distribu- idos em dois grupos ran- domizados: SRP mais SDD e SRP mais placebo. Ao início e após 3 e 6 meses, foram re- gistados parâme- tros clínicos: PD, PI, GI, CAL.	O grupo SRP mais SDD demonstrou benefícios esta- tisticamente mai- ores na PD, CAL, GI.	O protocolo SDD mais SRP demonstrou bene- fícios significativa- mente maiores do que o protocolo SRP mais Placebo na PD, CAL, GI. Estes resultados são significativos e expan- dem a utilidade da te- rapia da SDD como ad- junto ao SRP na gestão a longo prazo da do- ença periodontal.



GURKAN et al (2008)	Estudar a eficácia da SDD, utilizado como adjuvante do SRP, nos parâmetros clínicos da periodontite. 12 meses	Grupo 1 Teste: SRP + SDD = 18 Grupo 2: SRP + Placebo = 17 Grupo 3: controle n = 11 Diagnosticados com periodontite crônica.	Trinta e cinco pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos randomizados: SRP mais SDD e SRP mais placebo durante 3 meses. Ao início e após 3 e 6 meses, foram registados parâmetros clínicos: PD, PI, CAL, BOP.	Os parâmetros clínicos dos grupos SDD e placebo melhoraram significativamente durante o estudo. O protocolo SDD mais SRP demonstrou benefícios significativamente maiores na PD, BOP. Os locais com bolsas moderadas e profundas demonstraram benefícios significativos na CAL.	Este estudo apresenta novos dados conclusivos sobre os benefícios da terapia adjuvante de SDD na gestão de periodontite crônica, particularmente em bolsas periodontais inicialmente mais profundas.
GOLUB et al (2008)	Estudar a eficácia da SDD, utilizado como adjuvante da terapia de manutenção periodontal, na atividade da IL-6, das MMP-8, MMP-1, MMP-13 e do ICTP: um marcador da reabsorção óssea. 24 meses	Grupo 1: manutenção periodontal + SDD n = 64 Grupo 2: manutenção periodontal + Placebo n = 64 Diagnosticados com periodontite crônica, mulheres pós-menopausa osteopênicas e deficientes em estrogénios.	Cento e vinte e oito pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos randomizados. Ao início e cada ano, foram recolhidos os níveis das MMP-8, MMP-1, MMP-13 e do ICTP.	Em comparação com o grupo placebo, o grupo SDD demonstrou uma redução significativamente maior, da atividade das MMP-8, MMP-1, MMP-13 e do ICTP.	Este estudo confirma o potencial do SDD como adjuvante a longo prazo para reduzir a reabsorção óssea, e para inibir a atividade das colagenases MMP-8, MMP-1, MMP-13 em mulheres pós-menopausa.
GAPSKI et al (2009)	Estudar a eficácia da SDD, utilizado como adjuvante do SRP e da raspagem com retalho nos parâmetros clínicos da periodontite, e no nível da MMP. 6 meses	Grupo 1: SRP + Cirurgia + Placebo n = 35 Grupo 2: SRP + Cirurgia + SDD = 35 Diagnosticados com periodontite crônica severa.	Setenta pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos randomizados: SRP mais Cirurgia mais placebo, SRP mais Cirurgia mais SDD. Ao início e após 1,2,3,6,9,12 meses, foram registados parâmetros clínicos: PD, CAL, BOP, e ICTP	O protocolo SDD + Cirurgia demonstrou benefícios significativamente maiores na PD e CAL em sítios ≥ 7 mm. SDD + cirurgia resultou em reduções a curto prazo nos níveis do ICTP em comparação com placebo. Os ressaltos nos níveis do ICTP, e nos parâmetros clínicos ocorreram quando o SDD foi retirado.	Este estudo multicêntrico sugere que o SDD em combinação com a cirurgia melhora a resposta a curto prazo da terapia periodontal reduzindo a DP, aumentando o ganho de CAL e inibindo a reabsorção óssea na fase inicial.



<p>TUTER et al (2010)</p>	<p>Estudar a eficácia da SDD, utilizado como adjuvante do SRP, nos parâmetros clínicos da periodontite, e nos marcadores da inflamação. 6 semanas</p>	<p>Grupo 1 = SRP + placebo, n = 21 Grupo 2 = SRP + SDD, n = 20 Grupo 3 = controle, n = 17 Diagnosticados com periodontite crónica.</p>	<p>Cinquenta e oito pacientes foram aleatoriamente distribuídos em três grupos randomizados: SRP mais placebo, SRP mais SDD e um grupo controle. Ao início e após 6 semanas, foram recolhidos GCF e sangue e foram registados os parâmetros clínicos: PI, GI, PD, CAL. O nível de HsCRP foi registado no plasma num nefelómetro. Os níveis de MMPs no GCF foram registados por um ensaio de imunoborção enzimática.</p>	<p>Nos dois grupos, benefícios clínicos foram observados. O grupo SRP mais SDD demonstrou benefícios estatisticamente maiores na PD, GI e nos níveis de MMP-8 no GCF, em comparação com o grupo SRP mais placebo.</p>	<p>O protocolo SDD mais SRP demonstrou benefícios significativamente maiores do que o protocolo SRP mais Placebo na PD, GI e nos níveis de MMP-8 no GCF.</p>
<p>DEO et al (2010)</p>	<p>Estudar a eficácia da SDD, utilizado como adjuvante do SRP, nos parâmetros clínicos da periodontite. 6 semanas</p>	<p>Grupo 1 Teste: SRP + SDD = 10 Grupo 2: SRP + Placebo = 10 Diagnosticados com periodontite crónica e diabetes.</p>	<p>Vinte pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos randomizados: SRP mais SDD e SRP mais placebo. Ao início e após 6 semanas, foram registados os parâmetros clínicos: PD, CAL..</p>	<p>O grupo SRP mais SDD demonstrou benefícios estatisticamente maiores na PD e CAL.</p>	<p>O protocolo SDD mais SRP demonstrou benefícios significativamente maiores do que o protocolo SRP mais Placebo na PD e CAL, em doentes diabéticos com doença periodontal grave.</p>



GOLUB et al (2010)	Estudar a eficácia da SDD, utilizado como adjunto da terapia de manutenção periodontal, nos biomarcadores de formação e reabsorção óssea. 24 meses	Grupo 1: manutenção periodontal + SDD n = 64 Grupo 2: manutenção periodontal + Placebo n = 64 Diagnosticados com periodontite crônica, mulheres pós-menopausa osteopênicas e deficientes em estrogénios.	Cento e vinte e oito pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos randomizados. Ao início e cada ano, foram recolhidos biomarcadores de reabsorção óssea.	Em subgrupos da população do estudo, o adjunto SDD reduziu significativamente os biomarcadores de reabsorção óssea.	A administração de SDD durante dois anos parece reduzir o risco de perda óssea sistémica futura nestas mulheres pós-menopausa.
EMINGIL et al (2011)	Estudar a eficácia da SDD, utilizado como adjunto do SRP, nos parâmetros clínicos e nos parâmetros da resposta inflamatória local, no tratamento da periodontite. 12 meses	Grupo 1 SRP + SDD-40, n = 23 Grupo 2 SRP + Placebo, n = 23 Diagnosticados com periodontite crônica.	Quarenta e seis pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos randomizados: SRP mais SDD e SRP mais placebo. Ao início e após 3, 6, 9, 12 meses; foram recolhidas amostras de GCF e foram registados parâmetros clínicos: PD, CAL, GI, PI.	O grupo SDD demonstrou benefícios clínicos significativamente maiores no GI, PD e CAL, em comparação com o grupo placebo; uma diminuição dos níveis da IL-6.	O SDD, como complemento à terapia periodontal não cirúrgica, demonstrou benefícios clínicos significativos estabilizou a resposta inflamatória.
PAYNE et al (2011)	Estudar a eficácia da SDD, utilizado como adjunto da terapia de manutenção periodontal, nos marcadores da inflamação associadas com ambas a doença periodontal e a doença arterial coronária. 24 meses	Grupo 1: manutenção periodontal + SDD n = 64 Grupo 2: manutenção periodontal + Placebo n = 64 Diagnosticados com periodontite crônica, mulheres pós-menopausa osteopênicas e deficientes em estrogénios.	Cento e vinte e oito pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos randomizados. Ao início e cada ano, foram recolhidos mediadores da inflamatórios e os perfis lipídicos.	Em comparação com o grupo placebo, o grupo SDD demonstrou uma redução significativamente maior, da atividade da Hs-CRP, e níveis aumentados de HDL nos mulheres pós-menopausa com mais de cinco anos.	A administração de SDD durante dois anos demonstrou benefícios clínicos significativos na redução dos biomarcadores inflamatórios sistémicos.

<p>PARVU et al (2012)</p>	<p>Estudar a eficácia da SDD, utilizado como adjunto do SRP, nos parâmetros clínicos da periodontite. 6 semanas</p>	<p>Grupo 1: SRP + Placebo n = 87 Grupo 2: SRP + SDD = 87 Diagnosticados com periodontite crónica moderada a avançada.</p>	<p>Cento e setenta e quatro pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos randomizados: SRP mais placebo, SRP mais SDD. Ao início e após 6 semanas, foram registados os parâmetros clínicos: PD, BOP, CAL.</p>	<p>O grupo SRP mais SDD demonstrou benefícios estatisticamente maiores na PD, BOP, do que a SRP mais placebo.</p>	<p>Numa base de seis semanas, o SDD pode ser considerado um adjunto eficaz do SRP, demonstrou benefícios significativamente maiores do que o protocolo SRP mais Placebo na PD, BOP.</p>
<p>GILOWSKI et al (2012)</p>	<p>Estudar a eficácia da SDD, utilizado como adjunto do SRP, nos parâmetros clínicos da periodontite, e no nível da MMP-8. 3 meses</p>	<p>Grupo 1: SRP + Placebo n = 17 Grupo 2: SRP + SDD = 17 Diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 e periodontite crónica.</p>	<p>Trinta e quatro pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos randomizados: SRP mais placebo, SRP mais SDD. Ao início e após 6 semanas, foram registados os parâmetros clínicos: PD, PI, BOP, CAL, e foi registado o nível de MMP-8 no GCF.</p>	<p>O grupo SRP mais SDD demonstrou benefícios estatisticamente maiores na PD e no nível de MMP-8 no GCF.</p>	<p>Numa base de 3 semanas, a SDD pode ser considerado um adjunto eficaz do SRP nos pacientes com doença moderada.</p>
<p>FARHAD et al (2013)</p>	<p>Estudar a eficácia da SDD e do Licorice, utilizados como adjunto do SRP, nos níveis da MMP-8 no GCF. 6 meses</p>	<p>Grupo 1: SRP + SDD n = 13 Grupo 2: SRP + Licorice (490mg) n = 13 Grupo 3: SRP + Placebo n = 13 Diagnosticados com periodontite crónica.</p>	<p>Trinta e nove pacientes foram aleatoriamente distribuídos em três grupos randomizados. Ao início e após 6 meses, foram registados os níveis da MMP-8 no GCF.</p>	<p>Os dois grupos de teste demonstraram benefícios estatisticamente maiores nos níveis da MMP-8 no GCF em comparação com o grupo Placebo.</p>	<p>A SDD podem ser úteis no tratamento das doenças periodontais e outras doenças inflamatórias.</p>
<p>FARHAD et al (2014)</p>	<p>Estudar a eficácia da SDD e do ácido gordo ómega-3, utilizados como adjunto do SRP, nos parâmetros clínicos da periodontite. 6 meses</p>	<p>Grupo 1: SRP + Omega 3 + aspirin n = 15 Grupo 2: SRP + SDD n = 15 Grupo 3: SRP + Placebo n = 15 Diagnosticados com periodontite crónica.</p>	<p>Quarenta e cinco pacientes foram aleatoriamente distribuídos em três grupos randomizados. Ao início e após 6 meses, foram registados os parâmetros clínicos: PD, CAL, BOP.</p>	<p>Os dois grupos de teste demonstraram benefícios clínicos significativamente maiores do que o SRP mais placebo na PD, CAL, BOP.</p>	<p>A administração de SDD ou de ácido gordo ómega-3 melhoraram os parâmetros clínicos da doença periodontal. O ácido gordo ómega-3 pode ter melhores resultados nos parâmetros clínicos da doença periodontal do que a doxiciclina.</p>



MOTESHAK-KER et al (2014)	Estudar a eficácia da SDD e do Licorice, utilizados como adjuvante do SRP, nos parâmetros clínicos da periodontite. 6 meses	Grupo 1: SRP + SDD n = 15 Grupo 2: SRP + Licorice (490mg) n = 15 Grupo 3: SRP + Placebo n = 15 Diagnosticados com periodontite crônica.	Quarenta e cinco pacientes foram aleatoriamente distribuídos em três grupos randomizados. Ao início e após 6 meses, foram registados os parâmetros clínicos: PD, CAL, BOP.	Os dois grupos de teste demonstraram benefícios clínicos significativamente maiores do que o SRP mais placebo na PD, CAL, BOP.	Os protocolos SDD mais SRP e Licorice mais SRP demonstraram benefícios significativamente maiores do que o protocolo SRP nos parâmetros clínicos.
----------------------------------	---	--	--	--	---

A maioria dos autores concluiu que a administração da SDD produz benefícios significativos em comparação com o grupo placebo.

Estudo dos parâmetros clínicos:

Haffajee et al (2007), Reinhardt et al (2007) ou Presahw et al (2008) provaram que o protocolo SDD + SRP produz benefícios em vários parâmetros clínicos como CAL, PD, BOP; estes autores estudaram amostras de pelo menos 92 pessoas, e o tempo de estudo é de pelo menos 6 meses⁽⁴⁻⁶⁾. No entanto, estudos de Tuter et al (2007, 2010) e Gilowski et al (2012) de 6 semanas não permitem provar uma melhoria significativa na CAL⁽⁷⁻⁹⁾. Além disso, o estudo de dois anos de Reinhardt et al (2007), mostra que o tratamento é eficaz e seguro⁽⁵⁾.

Em relação à perda de inserção clínica (CAL), 14 estudos avaliaram este parâmetro^(4,5,14-17,6-13).

- 10 estudos demonstraram que a administração de SDD tem benefícios significativos em comparação com o grupo placebo^(4-6,10-16).

- 4 estudos não demonstraram que a administração de SDD tem benefícios significativos em comparação com o grupo placebo^(7-9,17).

14 estudos avaliaram a profundidade da bolsa periodontal (PD)^(4,5,14-17,6-13):

- 13 estudos observaram que a PD diminuiu significativamente com a administração de SDD em comparação com o grupo placebo^(4,6,15-17,7-14).

- 1 estudo não observou que a PD diminuiu significativamente com a administração de SDD em comparação com o grupo placebo⁽⁵⁾.

A presença de inflamação na porção marginal da gengiva foi registada em 4 estudos através do Índice Gengival (GI)^(7,8,10,12):

- Os 4 estudos demonstraram que a administração de SDD tem benefícios significativos em comparação com o grupo placebo^(7,8,10,12).

A presença ou a ausência de sangramento, após sondagem (BOP) foi avaliada em 7 estudos^(5,6,13-17):

- Em 6 estudos observamos uma diminuição significativa do BOP com a administração de SDD em comparação com o grupo placebo^(5,6,14-17).

- Em 1 estudo não observamos uma diminuição significativa do BOP com a administração de SDD em comparação com o grupo placebo⁽¹³⁾.

Em 6 estudos, foi avaliada o índice de placa (PI)^(5,7,8,10,12,14):

- Os 6 estudos não demonstraram que a administração de SDD tem benefícios significativos em comparação com o grupo placebo^(5,7,8,10,12,14).

Estudo do perfil enzimático:

Tuter et al (2007, 2010), Golowski et al (2012), Golub et al (2008), Farhad et al (2013), Payne et al (2011) mostraram que a SDD modifica a actividade enzimática do hospedeiro, inibindo a reabsorção óssea; de facto, a SDD inibe as MMPs^(7,8,18-20). Também, Gapski et al (2009), Golub et al (2008, 2010) concluem que a SSD diminui os níveis de ICTP^(13,18,21).

Os níveis das colagenases MMPs foram avaliados em 6 estudos^(7-9,18-20):

- Todos os 5 artigos que avaliaram os níveis da MMP-8 demonstraram que a administração de SDD tem benefícios significativos em comparação com o grupo placebo^(8,9,18-20).

- Os 2 artigos que avaliaram os níveis da MMP-1 demonstraram que a administração de SDD tem benefícios significativos em comparação com o grupo placebo^(7,18).

- Os 2 estudos que avaliaram os níveis da MMP-13 observaram uma redução significativa desta colagenase com a administração de SDD, em comparação com o grupo placebo^(7,18).

3 artigos avaliaram os níveis da ICTP^(13,18,21):

- Os 3 artigos demonstraram que a administração de SDD tem benefícios significativos em comparação com o grupo placebo^(13,18,21).

Estudo do perfil inflamatório:

O perfil inflamatório foi avaliado em 2 estudos:

O estudo Emingil et al (2011) demonstrou uma diminuição significativa dos níveis de IL-6 em comparação com o grupo placebo no subgrupo de pacientes com bolsas profundas⁽¹⁰⁾.

O artigo de Payne et al (2011) **não** demonstrou que a SDD diminuiu significativamente os níveis de IL-6, em comparação com o grupo placebo⁽²⁰⁾.

3 estudos avaliaram os níveis da HsCRP^(7,8,20):

Payne et al (2011) mostraram que a administração de SDD reduziu significativamente os níveis da HsCRP⁽²⁰⁾.

Tuter et al (2007, 2010) **não** mostraram que a administração de SDD reduziu significativamente os níveis da HsCRP^(7,8).

Estudo do perfil lipídico:

O perfil lipídico foi avaliado em 2 artigos:

Tüter et al (2007) e Payne et al (2011) avaliaram os níveis do colesterol HDL; os 2 artigos demonstraram que a administração de SDD tem benefícios significativos em comparação com o grupo placebo^(7,20).

5. DISCUSSÃO

Todos os estudos foram realizados *in vivo* em doentes com periodontite; para além da doença periodontal, alguns indivíduos apresentavam diabetes, doença coronária ou osteopenia. Nos estudos anteriormente mencionados, todos os autores concluíram que a administração de SDD produziu benefícios significativos em comparação com o grupo placebo. Este trabalho reúne vários estudos através da análise de critérios clínicos, bem como perfis enzimáticos, lipídicos e inflamatórios.

A SDD, utilizado como adjunto do SRP, mostra resultados muito satisfatórios sobre os parâmetros clínicos: CAL, PD, GI, BOP, mas não sobre o PI⁽⁴⁻¹⁷⁾.

Também, não ocorreram efeitos adversos mais significativos nos grupos SDD em comparação com os grupos de placebo; não há alteração microbiológica com ou sem administração da SDD⁽⁶⁾. Este protocolo é seguro mesmo após 2 anos^(5,18,20,21).

Os tempos de estudo são diversos, as amostras mostram benefícios clínicos nos estudos de 6 semanas, bem como nos estudos de 2 anos.

No entanto, verifica-se que 3 dos 4 estudos que não demonstraram melhorias significativas na CAL foram realizados durante 6 semanas⁽⁷⁻⁹⁾. Os estudos mais longos parecem mostrar benefícios significativos na CAL em comparação com o grupo placebo.

A duração ótima da terapia SRP mais SDD é desconhecida e provavelmente varia de um paciente para outro. Outros estudos indicaram que 90% dos resultados são alcançados após 3 meses^(10,17,18).

Em relação à profundidade de sondagem, nos 14 estudos que avaliaram este parâmetro, o único estudo que não encontrou benefícios na PD, justificou-se como estando uma população em manutenção periodontal após terapia activa, pelo que as PD posteriores médias interproximais em ambos os grupos eram relativamente pouco profundas⁽⁵⁾.

De acordo com os 4 estudos que avaliaram o GI, a administração de SDD tem benefícios significativos em comparação com o grupo placebo^(7,8,10,12).

A presença ou a ausência de sangramento, após sondagem (BOP) foi avaliada em 7 estudos. No único artigo que não encontrou diferenças significativas entre o grupo SDD e o grupo placebo sobre o BOP; houve uma redução estatisticamente significativa do BOP após 3 meses de tratamento entre os grupos SDD e placebo, mas não foi significativo nas medições posteriores ao tratamento⁽¹²⁾.

Notamos que não foram encontradas diferenças significativas nos artigos que estudam o índice de placa; estes resultados eram expectáveis considerando o modo de ação da SDD^(5,7,8,10,12,14).

Relativamente aos níveis das colagenase MMPs: todos os 6 artigos demonstraram que a administração de SDD tem benefícios significativos em comparação com o grupo placebo^(7-9,18-20). Com efeito, é a inibição das colagenases, em particular da MMP-8, que pretendemos obter com a administração da SDD. A MMP-8 é a mais importante, representa 80 % das MMPs no GCF⁽¹⁸⁾. A SDD inibe as colagenases por vários mecanismos; bloqueiam a actividade das MMPs por quelação do átomo de zinco do sítio catalítico, interferem com a activação proteolítica dos proenzimas, reduzem a expressão das MMPs e diminuem a sua degradação^(22,23).

Sobre estudos que avaliaram os níveis de ICTP, todos demonstraram que a administração de SDD tem benefícios significativos em comparação com o grupo placebo^(13,18,21). O ICTP reflecte a quantidade de matriz orgânica desagregada, (especificamente colagénio tipo I) após a reabsorção óssea osteoclástica. O ICTP foi utilizado como um marcador de reabsorção óssea em vários estados de doença sistémica, incluindo osteoartrite⁽²⁴⁾, artrite reumatóide⁽²⁵⁾, osteocondrose⁽²⁶⁾, tumores primários e metástases⁽²⁷⁾ e muitas outras condições esqueléticas. Vimos que, no estudo de Gapski e al (2009), a inibição de MMP pela administração de SDD resultou numa diminuição do biomarcador de reabsorção óssea, ICTP⁽¹³⁾. Além disso Reinhardt et al (2007) mostraram que uma diminuição dos níveis de MMP-8, ou dos níveis de ICTP, é associada a uma diminuição da perda óssea⁽²⁸⁾.

Sobre o perfil inflamatório, apenas 2 estudos mencionam a IL-6; a SDD parece diminuir a expressão da IL-6, o que é concordante com o estudo de Kirwood et al (2003) ⁽²⁹⁾. Esta diminuição é mais visível em bolsas profundas⁽¹⁰⁾, ou se o paciente apresenta doença coronária e periodontite⁽³⁰⁾. A IL-6 está envolvida na produção das MMPs e na diferenciação dos osteoclastos^(31,32). Então, a inibição da IL-6 ajudam a melhorar tanto a saúde geral do paciente como os parâmetros clínicos da periodontite. O estudo que não encontrou diminuição significativa da IL-6 incluiu apenas mulheres em bom estado geral de saúde, que não tinham historial de enfarte do miocárdio⁽²⁰⁾. Também, a administração de SDD não parece diminuir significativamente os níveis da HsCRP^(7,8).

Em relação com os 2 estudos que avaliaram os níveis do colesterol HDL, vemos que a administração de SDD tem benefícios significativos em comparação com o grupo placebo^(7,20); Castelli et al (1986) provaram que cada aumento de 1 mg/dl do colesterol HDL está associado a uma diminuição de 2-3% o grau do risco de doenças coronárias, independentemente dos níveis de colesterol LDL e triglicéridos⁽³³⁾. Também foi relatado que o colesterol HDL poderia ser um alvo terapêutico devido a este efeito protector⁽³⁴⁾. De facto, baseado no estudo de Castelli et al (1986), a combinação de SRP mais SDD, aumentando o colesterol HDL duas vezes mais do que apenas o SRP, poderia reduzir proporcionalmente o grau de risco das doenças coronárias⁽³³⁾.

Nestes vários estudos clínicos, a taxa de seguimento é bastante elevada. No entanto, existem dados que demonstram que os pacientes estão mais dispostos a seguir os tratamentos quando o número de doses diárias é reduzido. Assim, foi desenvolvida uma dose de 40mg de SDD, com uma libertação modificada, a tomar uma vez por dia, para melhorar a adesão dos pacientes, mantendo ao mesmo tempo o benefício terapêutico, sem efeitos adversos⁽⁶⁾.

Hoje, a doença periodontal está reconhecida como uma doença inflamatória, que também tem um impacto sobre várias doenças sistémicas⁽³⁵⁾. Portanto, é essencial estudar populações com patologias múltiplas, e controlar os factores de riscos. A tomada de SDD mostra uma acção preventiva sobre os factores de risco de outras doenças, tais como diabetes, osteopenia, doenças coronárias. De facto, a SDD inibe as collagenases MMPs,

interleucinas pró-inflamatórias como a IL-6, reduz os níveis do marcador sistêmico de reabsorção óssea ICTP, e também melhora os níveis de HDL.

Observámos que o protocolo SDD mais SRP, proporciona melhores benefícios clínicos, em comparação com o SRP sozinho, particularmente em bolsas periodontais inicialmente mais profundas^(4,6,10,13,14).

6. CONCLUSÃO

De acordo com esta revista sistémica integrativa, a SDD pode ser considerada como um tratamento eficaz, complementar ao SRP. Em primeiro lugar, este protocolo demonstrou benefícios significativamente maiores do que o protocolo SRP mais Placebo; em segundo lugar, observamos melhorias nos parâmetros clínicos da doença periodontal local (CAL, PD, GI, BOP), como nos biomarcadores sistémicos. De facto, a doxiciclina inibe as colagenases MMPs, a citocina pro-inflamatória IL-6, e aumenta os níveis de colesterol HDL. Os benefícios sobre os parâmetros clínicos, aplicam-se particularmente nas bolsas periodontais mais profundas. A terapia com SDD tem benefícios sobre fatores de riscos de outras doenças como doenças coronárias, diabetes, osteopenia. Além disso, não foi observado diferenças significativas nos efeitos secundários entre os grupos e nenhuma evidência de alterações microbiologicamente significativas ou desenvolvimento de resistência aos antibióticos; o que deverá permitir uma maior utilização da SDD no futuro. Também, com um único comprimido de 40mg de SDD, de libertação modificada, poderíamos melhorar a adesão dos pacientes e manter os benefícios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenwald RA, Golub LM, Ramamurthy NS, Chowdhury M, Moak SA, Sorsa T. In vitro sensitivity of the three mammalian collagenases to tetracycline inhibition: Relationship to bone and cartilage degradation. *Bone*. 1998;22(1):33–8.
2. Konttinen YT, Ceponis A, Takagi M, Ainola M, Sorsa T, Sutinen M, et al. New collagenolytic enzymes/cascade identified at the pannus-hard tissue junction in rheumatoid arthritis: Destruction from above. *Matrix Biol*. 1998;17(8–9):585–601.
3. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile W V., Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res*. 1998;12(2):12–26.
4. Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS. Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-Year results. *J Clin Periodontol*. 2007;34(3):243–53.
5. Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Wolff MS, Lee HM, Meinberg TA, et al. Efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline in post-menopausal women: Clinical outcomes. *J Clin Periodontol*. 2007;34(9):768–75.
6. Preshaw PM, Novak MJ, Mellonig J, Magnusson I, Polson A, Giannobile W V., et al. Modified-Release Subantimicrobial Dose Doxycycline Enhances Scaling and Root Planing in Subjects With Periodontal Disease. *J Periodontol*. 2008;79(3):440–52.
7. Tüter G, Kurtiş B, Serdar M, Aykan T, Okyay K, Yücel A, et al. Effects of scaling and root planing and sub-antimicrobial dose doxycycline on oral and systemic biomarkers of disease in patients with both chronic periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol*. 2007;34(8):673–81.
8. Tüter G, Serdar M, Kurtiş B, Walker SG, Atak A, Toyman U, et al. Effects of Scaling and Root Planing and Subantimicrobial Dose Doxycycline on Gingival Crevicular Fluid Levels of Matrix Metalloproteinase-8, -13 and Serum Levels of HsCRP in Patients With Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2010;81(8):1132–9.
9. Gilowski, Kondzielnik P, Wiench R, Płocica I, Strojek K, Krzemiński TF. Efficacy of short-term adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in diabetic patients - randomized study. *Oral Dis*. 2012;18(8):763–70.
10. Emingil G, Gürkan A, Atilla G, Kantarci A. Subantimicrobial-dose doxycycline and cytokine-chemokine levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol*. 2011;82(3):452–61.
11. Deo V, Gupta S, Bhongade ML, Jaiswal R. Evaluation of subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis patients with diabetes: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Contemp Dent Pract*. 2010;11(3):1–8.

12. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Tervahartiala T. The Effect of Adjunctive Subantimicrobial Dose Doxycycline Therapy on GCF EMMPRIN Levels in Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2008;79(3):469–76.
13. Gapski R, Hasturk H, Van Dyke TE, Oringer RJ, Wang S, Braun TM, et al. Systemic MMP inhibition for periodontal wound repair: Results of a multi-centre randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2009;36(2):149–56.
14. Gürkan A, Emingil G, Cinarcik S, Berdeli A. Post-treatment effects of subantimicrobial dose doxycycline on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor-beta1 in severe, generalized chronic periodontitis. *Int J Dent Hyg.* 2008;6(2):84–92.
15. Farhad SZ, Amini S, Mahdian A, Barkatain M, Mafi M. Adjunctive Low-Dose Aspirin plus Omega-3 Fatty Acid versus Low-Dose Doxycycline on Chronic Periodontitis. *J Islam Dent Assoc Iran.* 2014;26(4):230–6.
16. Moteshakker TM, Rafiei E, farhad SH, Aminzadeh A. Comparison of the effect of doxycycline and licorice on chronic periodontitis-a clinical trial study. *journal of research in dental sciences.* 2014;11(3 (41)):116-122.
17. Pârvu AE, Alb SF, Crăciun A, Taulescu MA. Efficacy of subantimicrobial-dose doxycycline against nitrosative stress in chronic periodontitis. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(2):247–54.
18. Golub LM, Lee HM, Stoner JA, Sorsa T, Reinhardt RA, Wolff MS, et al. Subantimicrobial-Dose Doxycycline Modulates Gingival Crevicular Fluid Biomarkers of Periodontitis in Postmenopausal Osteopenic Women. *J Periodontol.* 2008;79(8):1409–18.
19. Shirin Zahra Farhad, Atousa Aminzadeh, Morvarid Mafi, Mehrdad Barekatin, Mohammad Naghney and MRG. The Effect of Adjunctive Low-Dose Doxycycline Therapy on Clinical Parameters and Gingival Crevicular Fluid Matrix Metalloproteinase-8 Levels in Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2013;75(1):106–15.
20. Payne JB, Golub LM, Stoner JA, Lee HM, Reinhardt RA, Sorsa T, et al. The effect of subantimicrobial-dosedoxycycline periodontal therapy on serum biomarkers of systemic inflammation: A randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(3):262–73.
21. Golub LM, Lee HM, Stoner JA, Reinhardt RA, Sorsa T, Goren AD, et al. Doxycycline effects on serum bone biomarkers in post-menopausal women. *J Dent Res.* 2010;89(6):644–9.
22. Hidalgo M, Eckhardt SG. Development of Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(3):178-193.
23. Rudek BMA, Figg WD, Dyer V, Dahut W, Turner ML, Steinberg SM, et al. Phase I Clinical Trial of Oral COL-3 , a Matrix Metalloproteinase Inhibitor , in Patients With Refractory Metastatic Cancer. 2019;19(2):584–92.

24. Berger CE, Kröner A, Stiegler H, Leitha T, Engel A. Elevated levels of serum type I collagen C-telopeptide in patients with rapidly destructive osteoarthritis of the hip. *Int Orthop*. 2005;29(1):1–5.
25. Chopin F, Garnero P, Le Henanff A, Debiais F, Daragon A, Roux C, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):353–7.
26. Vervuert I, Winkelsett S, Christmann L, Bruns E. concentrations in Hanoverian Warmblood foals. *Vet Med*. 2001;68(12):1319–23.
27. Kong QQ, Sun TW, Dou QY, Li F, Tang Q, Pei FX, et al. β -CTX and ICTP act as indicators of skeletal metastasis status in male patients with non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers*. 2007;22(3):214–20.
28. Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Lee H-M, Nummikoski P V., Sorsa T, et al. Association of Gingival Crevicular Fluid Biomarkers During Periodontal Maintenance With Subsequent Progressive Periodontitis. *J Periodontol*. 2010;81(2):251–9.
29. Kirkwood K, Martin T, Andreadis ST, Joon Y. Chemically modified tetracyclines selectively inhibit IL-6 expression in osteoblasts by decreasing mRNA stability. 2003;66:1809–19.
30. Brown DL, Desai KK, Vakili BA, Nouneh C, Lee H, Lorne M. Clinical and Biochemical Results of the Metalloproteinase Prevent Acute Coronary Syndromes (MIDAS) Pilot Trial. 2004;24(4):733–738.
31. Suzuki M, Hashizume M, Yoshida H, Shiina M, Mihara M. Cytokine IL-6 and IL-1 synergistically enhanced the production of MMPs from synovial cells by up-regulating IL-6 production and IL-1 receptor I expression. *Cytokine* [Internet]. 2010;51(2):178–83.
32. Kirkwood KL, Golub LM, Bradford PG. Tetracyclines Inhibit IL-6 Expression in Murine Osteoblasts. 2003;66(9):1809–1819.
33. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of Coronary Heart Disease and Lipoprotein Cholesterol Levels: The Framingham Study. *JAMA J Am Med Assoc*. 1986;256(20):2835–8.
34. Toth PP. High-density lipoprotein as a therapeutic target: Clinical evidence and treatment strategies. *Am J Cardiol*. 2005;96(9 SUPPL. 1):50–8.
35. Cardoso EM, Reis C, Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med*. 2018;130(1):98–104.