



MESTRADO EM ODONTOLOGIA
Área de Concentração em Periodontia

JULIANA ALETHUSA VELLOSO MENDES

**RASPAGEM E ALISAMENTO RADICULAR ASSOCIADO
AO CONTROLE QUÍMICO (LOCAL E SISTÊMICO) DO
BIOFILME DENTAL NO TRATAMENTO DA
PERIODONTITE CRÔNICA - AVALIAÇÃO CLÍNICA.**

Guarulhos
2009

JULIANA ALETHUSA VELLOSO MENDES

**RASPAGEM E ALISAMENTO RADICULAR ASSOCIADO
AO CONTROLE QUÍMICO (LOCAL E SISTÊMICO) DO
BIOFILME DENTAL NO TRATAMENTO DA
PERIODONTITE CRÔNICA - AVALIAÇÃO CLÍNICA.**

Dissertação apresentada à Universidade Guarulhos para
obtenção do título de Mestre em Odontologia
Área de Concentração: Periodontia

Orientadora: Profa. Dra. Luciene C. de Figueiredo
Co-orientadora: Profa. Dra. Magda Feres

Guarulhos
2009

V441r Mendes, Juliana Alethusa Velloso
Raspagem e alisamento radicular associado ao controle químico (local e sistêmico) do biofilme dental no tratamento da periodontite crônica – avaliação clínica / Juliana Alethusa Velloso Mendes. Guarulhos, SP, 2009.

65 f. ; 31 cm

Dissertação (Mestrado em Odontologia, área de concentração em Periodontia) - Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão, Universidade Guarulhos, 2009.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciene C. de Figueiredo
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Magda Feres
Bibliografia: f. 53-62

1. Periodontite crônica. 2. Metronidazol. 3. Amoxicilina. 4. Clorexidina. 5. Tratamento periodontal I. Título. II. Universidade Guarulhos.

CDD 22st 617.632

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de MESTRADO, intitulada "RASPAGEM E ALISAMENTO RADICULAR ASSOCIADO AO CONTROLE QUÍMICO (LOCAL E SISTÊMICO) DO BIOFILME DENTAL NO TRATAMENTO DA PERIODONTITE CRÔNICA – AVALIAÇÃO CLÍNICA" em sessão pública realizada em 30 de Março de 2009, considerou a candidata Juliana Alethusa Velloso Mendes aprovada com louvor.

COMISSÃO EXAMINADORA:

1. Profa. Dra. Luciene Cristina de Figueiredo (UnG)  _____

2. Prof. Dr. Sergio Luiz de Souza Salvador (FCFRP-USP)  _____

3. Prof. Dr. Marcelo de Faveri (UnG)  _____

Guarulhos, 30 de Março de 2009.

Dedicatória

Dedico esta conquista, à minha avó Lycia Marques de Souza Mendes, uma mulher de muita sensibilidade e força. Sua vida de fé, luta e superação me inspiraram na realização de mais este sonho.

Agradecimentos

Agradeço, antes de tudo, a Deus, por ter me guiado até aqui, me dando saúde, força e me mostrando que não existem “impossíveis” quando há amor, fé e esperança.

Aos meus pais: Antonio Carlos Marques Mendes por todo o amor e cuidado que dedicou a mim e por ser um exemplo de trabalho e honestidade que muito me auxiliou na formação de meu caráter e Silvia Maria Velloso da Silveira, por ser tão querida e amiga, sempre me trazendo consolo, conforto, apoio e muito amor. Obrigada por me ensinarem as virtudes humanas. Sinto-me abençoada por ser filha de vocês!

Ao meu amado esposo Marcelo Di Tolla, por ter acreditado em mim, me apoiando, incentivando e tornando esta realização possível. Muito obrigada!!!

Ao maior presente de Deus em minha vida, meu filhinho Fabrício Mendes Di Tolla, que soube compreender a minha ausência com tanta ternura, sempre me esperando com um sorriso e um abraço apertado. Te amo demais!!!

À minha querida sogra Vilma Di Tolla, por ter sido uma avó dedicada e atenciosa, cuidando do meu filho de forma tão carinhosa. Sua ajuda foi essencial para esta minha conquista

Aos meus irmãos, Carolina, Francisco, Gabriela, Mariana e Bruna, por fazerem parte da minha vida, sempre me apoiando na busca dos meus sonhos.

Aos meus amigos e familiares, que mesmo à distância sempre tinham alguma palavra de encorajamento para me incentivar nesta jornada.

À minha orientadora Professora Doutora Luciene C. de Figueiredo por ter sido minha fonte de sabedoria e segurança. Agradeço sua dedicação em ensinar com tanto amor e comprometimento e por ter confiado em mim para a realização desta pesquisa. Te admiro e te respeito muito!

À Professora Doutora Magda Feres, por ter acreditado em mim e permitir que eu fizesse parte de algo tão grandioso - a pesquisa clínica. Obrigada por ser empenhada na tarefa de formar pesquisadores, sua trajetória é o que nos inspira.

Ao Professor Doutor Jamil Awad Shibli, por todos os conselhos e ensinamentos transmitidos com tanto entusiasmo e firmeza de quem sabe e ama o que faz.

Ao Professor Doutor Marcelo de Faveri, por ser tão prestativo e paciente. Sua ajuda foi de fundamental importância para a concretização deste trabalho. Muito obrigada por tanta competência!

À Professora Doutora Poliana Mendes Duarte, por sua capacidade de transmitir com tanta facilidade todos seus conhecimentos. Agradeço seu carinho e sabedoria, dentro e fora da sala de aula e da clínica.

A toda equipe de professores e doutores do Centro de Pós-Graduação Marta Bastos, Cláudia Ota, Alessandra Acaçoni, Sergio Sato, André Reis, José Augusto Rodrigues e César Arrais, sempre atenciosos e determinados na tarefa de educar.

À minha maravilhosa turma do Mestrado: Datti (um gentleman), Eduardo (inteligente e prestativo), Marcelinho (dono de um bom humor contagiante), Marcelão (grande amigo que muito ajudou nas pesquisas clínicas), Kelly (confiante e determinada), Vanessa (mestre nata), Jô (amiga que se doa e acolhe sempre dedicada a tudo e a todos), Joyce (tão meiga e tão forte). Em especial à minha companheira de pesquisa e amiga Geisla. Nós construímos uma amizade verdadeira, nos doamos, crescemos juntas e aprendemos uma com a outra. Você me ensinou muito! Sem você este trabalho não seria possível. Te adoro! Vocês foram e sempre serão muito especiais para mim.

Aos colegas do Mestrado em Dentística, Binho, Viotti, Penna e Perito, por todas as experiências e alegrias divididas na sala de aula e laboratório. Foi muito bom conviver com vocês nestes anos de aprendizado.

À Cristina Zoucas pela disponibilidade e colaboração em todas as horas.

À Cinthia Lobo, por toda organização e ajuda prestada com tanto carinho na clínica e pela maravilhosa amizade surgida deste convívio.

À Adriana Rose pelo auxílio com os pacientes e em todos os momentos dentro da clínica, e aos demais funcionários da clínica, André dos Santos L. Vicente e Regina L.da Silva, sempre prontos para resolver os contratemplos.

À Izilvânia Barreto, grande amiga e bióloga, pela assistência na parte laboratorial de todas as pesquisas, sempre realizada com muita disposição e responsabilidade.

Aos ex-alunos do Mestrado em Periodontia Mike Paulino e Tatiane Siroto, pela ajuda prestada no início deste estudo.

Aos alunos e ex-alunos de iniciação científica que colaboraram de alguma forma para esta pesquisa: Camila, Eislá, Gisele, Jadson, Patrícia, Priscila Guirão e Priscila.

Aos pacientes voluntários nesta pesquisa, que foram essenciais para que este trabalho pudesse ser realizado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio e incentivo.

“... Tudo o que é verdadeiro, tudo o que é respeitável, tudo o que é justo, tudo o que é puro, tudo o que é amável, tudo o que é de boa fama, se alguma virtude há e se algum louvor existe, seja isso que ocupe o vosso pensamento.”

Filipenses 4. 8

RESUMO

O objetivo do presente estudo clínico cego, aleatorizado e placebo-controlado foi analisar as alterações clínicas promovidas pela raspagem e alisamento radicular (RAR) combinada ao uso sistêmico de antibióticos (metronidazol/amoxicilina ou metronidazol) e ao controle do biofilme supra gengival, por meio de bochechos de clorexidina, no tratamento da periodontite crônica, seis meses após as terapias. Cento e vinte indivíduos foram divididos em seis grupos terapêuticos, controle (C, n=20): RAR, Teste 1 (T₁, n=20): RAR e bochechos com clorexidina 0,12% (CLX), 2x/dia por 63 dias, Teste 2 (T₂, n=20): RAR e metronidazol sistêmico (400mg), 3x/dia por 14 dias, Teste 3 (T₃, n=20): RAR, metronidazol sistêmico (400mg) 3x/dia por 14 dias e bochechos com CLX 0,12%, 3x/dia por 63 dias, Teste 4 (T₄, n=20): RAR, metronidazol (400mg) e amoxicilina (500mg) sistêmicos, 3x/dia por 14 dias e Teste 5 (T₅, n=20): RAR, metronidazol (400mg) e amoxicilina (500mg) sistêmicos, 3x/dia por 14 dias e bochechos com CLX 0,12%, 2x/dia por 63 dias. Os parâmetros clínicos avaliados em seis sítios por dente no início do estudo, aos 90 e 180 dias pós-terapia, foram: profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NCI), placa visível (IPV), sangramento gengival (ISG), sangramento à sondagem (SS) e supuração (SUP). Os resultados demonstram que aos 180 dias pós-terapia todos os grupos apresentaram melhoras clínicas, evidenciadas por reduções estatisticamente significantes ($p < 0,05$) em todos os parâmetros clínicos, exceto para SUP nos grupos C, T₁ e T₃. Aos 180 dias pós-terapia, os grupos T₁, T₃, T₄ e T₅, obtiveram as maiores reduções na média de boca toda para os parâmetros NCI e PS ($p < 0,05$). Em relação aos sítios categorizados como intermediários no exame inicial, as maiores reduções de PS e NCI foram observadas nos grupos que associaram mais de duas terapias à RAR (T₃, T₄ e T₅). Nos sítios profundos, todos os grupos testes obtiveram as maiores reduções comparadas ao grupo controle ($p < 0,05$). Os grupos que receberam três ou mais terapias (T₃, T₄ e T₅) foram aqueles que apresentaram menor frequência de sítios com $PS \geq 5\text{mm}$ e a maior incidência de sítios que ganharam 2mm ou mais de inserção clínica, aos 180 dias pós-terapia. Em conclusão, a terapia de RAR combinada ao uso sistêmico de antibióticos (metronidazol e amoxicilina) e ao controle do biofilme supra gengival, por meio do uso de bochechos de clorexidina (T₅), proporcionou resultados clínicos semelhantes às terapias de RAR e metronidazol associadas à clorexidina (T₃) ou à amoxicilina (T₄).

Palavras-Chave: Periodontite crônica; Metronidazol; Amoxicilina; Clorexidina; Tratamento periodontal.

ABSTRACT

The aim of the present study, blind, randomized and placebo-controlled clinical trial was to evaluate the clinical effects of scaling and root planing (SRP) associated to systemic antibiotics (metronidazole/amoxicillin, or metronidazole) and to supragingival biofilm control with chlorhexidine mouthrinse in the treatment of subjects with chronic periodontitis. One hundred and twenty subjects were assigned to 6 groups, control (C, n=20): SRP, Test 1 (T₁, n=20): SRP and chlorhexidine (CLX) rinses 0.12%, 2x/day for 63 days; Test 2 (T₂, n=20): SRP and systemic metronidazole (400mg) 3x/day for 14 days; Test 3 (T₃, n=20): SRP + CLX rinses 0.12%, 2x/day for 63 days and systemic metronidazole (400mg) 3x/day for 14 days; Test 4 (T₄, n=20): SRP, systemic metronidazole (400mg) and amoxicillin (500mg), 3x/day for 14 days and Test 5 (T₅, n=20): SRP + CLX rinses 0.12%, 2x/day for 63 days and systemic metronidazole (400mg) and amoxicillin (500mg), 3x/day for 14 days. The clinical parameters evaluated at 6 sites per tooth at baseline, 90 and 180 days post-therapy were: probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), visible plaque, gingival bleeding, bleeding on probing (BOP) and suppuration (SUP). The results show, at 180 days post-therapy, that all groups showed improvements in all clinical parameters, except for SUP in the groups C, T₁ and T₃. At 180 days post-therapy, groups T₁, T₃, T₄ e T₅ presented the highest reduction in the full mouth means of PD and CAL ($p < 0.05$). Moderate pockets showed the highest reduction ($p < 0.05$) in PD and CAL, that were observed in the groups that combined more than two therapies to SRP (T₃, T₄ e T₅), at 180 days post-therapy, followed by groups T₁ e T₂ ($p > 0.05$). In the deep pockets all test groups presented higher PD and CAL reductions in comparison to the control group ($p < 0.05$). The groups that received 3 or more therapies (T₃, T₄ e T₅) were those that showed the lowest frequency of pockets ≥ 5 mm and higher incidence of pockets that presented attachment gain of 2mm or more at 180 days after therapies. In conclusion, SRP combined to systemic antibiotics (metronidazole and amoxicillin) and to supragingival biofilm control through chlorhexidine mouthrinse, (T₅) provided clinical results equivalents to SRP and metronidazole associated to chlorhexidine (T₃) or amoxicillin (T₄).

Key-words: Chronic periodontitis; Metronidazole; Amoxicillin; Chlorhexidine
Periodontal treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Delineamento experimental	29
Figura 2	Médias dos parâmetros clínicos de boca toda analisados no início do estudo e aos 90 e 180 dias pós-terapia, nos seis grupos terapêuticos.....	39
Figura 3	Alterações nas médias de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção, de boca toda, ocorridas entre a consulta inicial e os tempos 90 e 180 dias pós-terapia, nos seis grupos terapêuticos.....	40
Figura 4	Alterações nas médias de profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção, de acordo com as categorias de profundidade de sondagem, ocorridas entre a consulta inicial e os tempos 90 e 180 dias pós-terapia, nos seis grupos terapêuticos.....	41
Figura 5	Frequência de sítios periodontais com profundidade de sondagem $< 5\text{mm}$ ou $\geq 5\text{mm}$, nos seis grupos terapêuticos, no início do estudo e 180 dias pós-terapia.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Média (\pm DP) dos parâmetros clínicos, no exame inicial, 90 dias e 180 dias pós-terapia, para os seis grupos terapêuticos.....	29
Tabela 2	Freqüências de distribuição (\pm DP) das alterações ocorridas no Nível Clínico de Inserção, aos 180 dias pós-terapia, nos seis grupos terapêuticos.....	43
Tabela 3	Percentual (%) das respostas afirmativas do questionário de efeitos adversos dos antibióticos, para os seis grupos terapêuticos.....	44
Tabela 4	Percentual (%) das respostas afirmativas do questionário de efeitos adversos dos enxaguatórios, para os seis grupos terapêuticos.....	45

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	12
1.1	Etiologia da doença periodontal crônica	14
1.2	Terapia periodontal	17
1.2.1	<i>Raspagem e alisamento radicular</i>	17
1.2.2	<i>Controle do biofilme supra gengival</i>	18
1.2.3	<i>Antibioticoterapia sistêmica</i>	19
1.2.4	<i>Antibioticoterapia sistêmica e controle do biofilme supra gengival</i>	24
2	PROPOSIÇÃO	26
3	MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1	Seleção de indivíduos	27
3.2	Critérios de inclusão e exclusão	27
3.3	Delineamento experimental	28
3.4	Avaliação clínico-periodontal	30
3.5	Procedimentos terapêuticos	31
3.5.1	<i>Terapia periodontal básica</i>	31
3.5.2	<i>Administração de metronidazol e amoxicilina sistêmicos e placebo</i>	31
3.5.3	<i>Administração de bochecho de clorexidina e placebo</i>	32
3.6	Análise estatística	33
4	RESULTADOS	34
5	DISCUSSÃO	46
6	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
	ANEXOS	63

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A periodontite crônica é uma doença infecciosa que acomete os tecidos de suporte dos dentes, caracterizada por progressiva perda óssea e perda de inserção periodontal, resultando na formação de bolsas ou recessão gengival. É a forma mais freqüente de periodontite, que pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais comumente encontrada em adultos (FLEMMIG, 1999). A progressão e severidade da doença parecem aumentar com o avanço da idade (NEELY et al., 2001).

A periodontite crônica é iniciada e mantida pela presença de bactérias periodontopatogênicas específicas no biofilme dental, mas alterações no mecanismo de defesa do hospedeiro, representados por fatores e indicadores de risco à doença periodontal, como fumo, diabetes e estresse desempenham um importante papel na patogênese da doença (VAN DER VELDEN et al., 2006).

Embora inúmeros estudos realizados tornaram conhecida e bem fundamentada a etiopatogenia da doença periodontal crônica (LOESCHE, 1976; LÖE et al., 1978; LÖE et al., 1986; SOCRANSKY & HAFFAJEE, 1994a), ainda persiste a busca por um tratamento ideal, que seja eficaz contra os periodontopatógenos e apresente, conseqüentemente, resultados clínicos compatíveis à saúde periodontal persistentes em longo prazo.

O objetivo de uma terapia periodontal é eliminar ou ao menos diminuir os patógenos que provocam e perpetuam a destruição periodontal, proporcionando o aspecto de saúde dos tecidos periodontais (HAFFAJEE et al., 1997a). Atualmente é reconhecido que as áreas subgengivais tornam-se colonizadas por bactérias mesmo quando o periodonto apresenta-se saudável. Muitas das espécies que habitam sítios clinicamente saudáveis são compatíveis com o hospedeiro, embora um pequeno número de bactérias periodontopatogênicas possa residir em tais áreas por prolongados períodos de tempo, anteriores ao início da destruição dos tecidos periodontais (TELES et al., 2006). Sendo assim, as modalidades de tratamento existentes têm como meta diminuir o número de patógenos nas bolsas periodontais e sulco gengival a níveis compatíveis àqueles observados antes do início da doença e aumentar a proporção de bactérias associadas à saúde. Para promover esta mudança microbiológica também é necessário alterar o habitat destas bactérias, reduzindo a profundidade de sondagem (PS) dos sítios periodontais e a inflamação

tecidual. Além disso, a quantidade destes microrganismos deve ser diminuída em outras regiões da boca (dorso da língua, tonsilas e mucosa oral), evitando-se a re-contaminação dos sítios tratados (FAVERI et al., 2006a; JOHNSON et al., 2008).

A raspagem e o alisamento radicular (RAR) podem ser realizados com instrumentos manuais ou ultra-sônicos, seu objetivo é a remoção do biofilme e cálculo subgingival. É considerada uma terapia básica convencional e fundamental no tratamento periodontal. Esta terapia resulta na diminuição dos microrganismos patogênicos, alteração do habitat destas bactérias e promove a diminuição da PS, do sangramento à sondagem (SS) e ganho no nível clínico de inserção (NCI) (CUGINI et al., 2000). Porém, alguns pacientes não apresentam bons resultados clínicos quando esta terapia é empregada. Os benefícios da terapia de RAR nestes pacientes parecem ser limitados e não persistem em longo prazo. Estes resultados ocorrem, provavelmente, devido a recolonização dos sítios tratados pelos microrganismos oriundos do biofilme supra gengival ou bactérias remanescentes, localizadas em reservatórios bacterianos tais como: sítios profundos e regiões de furca, inalcançáveis pela RAR (HAFFAJEE et al., 1997b; ROSLING et al., 2001).

Na busca de obter melhores resultados clínicos em longo prazo, pesquisadores procuraram formas de tratamento que evitassem a re-contaminação dos sítios tratados por meio de um controle do biofilme supra gengival e/ou uso de antibióticos sistêmicos capazes de suprimir com maior eficácia as bactérias causadoras da doença periodontal. O controle do biofilme supra gengival em conjunto com a RAR, seja por meios químicos ou mecânicos, mostrou-se eficaz influenciando de forma benéfica a composição do biofilme subgingival e apresentando melhoras nos parâmetros clínicos periodontais (XIMÉNEZ-FYVIE et al., 2000; QUIRYNEN et al., 2000; CARVALHO et al., 2004 e 2005; GURSKY, 2005; FAVERI, 2005; FAVERI et al., 2006b). A antibioticoterapia sistêmica aliada a RAR possui a vantagem de afetar os patógenos presentes em toda cavidade oral pela presença do antibiótico na saliva e fluido crevicular e, além disso, promove a supressão das bactérias patogênicas de sítios onde a ação da RAR é limitada, resultando em benefícios clínicos maiores e persistentes em longo prazo (HERRERA et al., 2002; HAFFAJEE et al., 2003; SLOTS et al., 2004).

A combinação de duas ou mais terapias periodontais foi proposta para potencializar os efeitos benéficos destas terapias e controlar a doença periodontal de forma mais previsível (LOESCHE et al., 1991; FERES et al., 2001; CARVALHO et

al., 2004; HAFFAJEE et al., 2006) Sendo assim, na busca de estabelecer uma conduta terapêutica capaz de beneficiar todos ou a grande maioria dos pacientes portadores de periodontite crônica, torna-se necessária a realização de estudos clínicos que avaliem a combinação de diferentes terapias periodontais.

1.1 Etiologia da doença periodontal crônica

Sabe-se que existem cerca de 700 espécies bacterianas capazes de colonizar a cavidade oral (AAS et al., 2005). Porém, nem todas são responsáveis pelo desenvolvimento das doenças periodontais.

No início do século XX, apesar das simples técnicas microbiológicas disponíveis, pesquisadores sugeriram que as doenças periodontais teriam como fator etiológico microorganismos específicos, tais como protozoários, espiroquetas, bactérias fusiformes e estreptococos (SOCRANSKY & HAFFAJEE, 1994a).

Porém, estudos que buscaram compreender a etiologia das infecções periodontais ocorridos na década de 60, observaram que diante de um grande acúmulo indeterminado de bactérias na superfície dental ocorriam os sinais clínicos da doença periodontal (LOVDAL et al., 1958; SCHEI et al., 1959; LÖE et al., 1965; THEILADE et al., 1966; LÖE et al., 1967; RUSSEL, 1967). No estudo clássico da “gingivite experimental” em humanos de Løe et al. (1965), notou-se que um acúmulo de biofilme bacteriano em superfícies dentais previamente limpas teve como efeito o desenvolvimento da inflamação nos tecidos gengivais e com o retorno da higiene oral pôde-se observar reversão do estado inflamatório e conseqüentemente a saúde gengival. Sendo assim, foi proposta a “hipótese da placa não específica”, na qual um grande acúmulo bacteriano (independente de sua composição) seria a etiologia das doenças periodontais.

Løe et al. (1978 e 1986) em seus estudos sobre a história natural da doença periodontal em humanos, realizados por 15 anos com os plantadores de chá do Sri Lanka, observaram que entre os 480 indivíduos que foram avaliados neste estudo, 11% não apresentavam sinais clínicos da doença periodontal, apesar do grande acúmulo de biofilme dental presente. Estas observações, juntamente com os avanços nas técnicas de cultura microbiológica, promoveram a busca por estudos que avaliassem a composição microbiana do biofilme dental e a relação desta microbiota com os aspectos clínicos do periodonto (TANNER et al., 1979; LOESCHE

et al., 1985), fundamentando a “Hipótese da placa específica”, onde a alta prevalência de patógenos periodontais específicos no biofilme dental é responsável pela destruição periodontal (LOESCHE, 1976).

A periodontite crônica é causada por microorganismos que residem no sulco gengival ou nas bolsas periodontais. A melhor forma de controlar as infecções periodontais é por meio do combate às espécies periodontopatogênicas localizadas nestas áreas. Uma terapia anti-infecciosa é necessária, e esta deve eliminar, ou ao menos diminuir drasticamente as espécies patogênicas que causam e sustentam a doença periodontal e manter a colonização por bactérias compatíveis com a saúde periodontal. Para alcançar este objetivo terapêutico, é necessário distinguir quais bactérias estão relacionadas com os aspectos clínicos de saúde e quais são mais prevalentes na doença periodontal, e em seguida desenvolver uma forma de terapia capaz de agir eficazmente sobre estes patógenos (TELES et al., 2006).

As avançadas técnicas para avaliação da microbiota presente no biofilme dental, como por exemplo, *Checkerboard DNA-DNA hybridization* (SOCRANSKY et al., 1994b), permitem o reconhecimento das espécies bacterianas relacionadas com a gravidade e atividade da periodontite crônica e são de grande utilidade para compreender a biologia do biofilme subgengival. Com a utilização deste método microbiológico, Socransky et al. (1998), avaliaram os níveis de 40 diferentes espécies bacterianas em 13.261 amostras de biofilme subgengival provenientes de 185 indivíduos, sendo 160 com periodontite crônica e 25 saudáveis. Foi demonstrado existir uma associação entre as bactérias e ainda entre estas associações bacterianas e os aspectos clínicos periodontais, sugerindo que estes microorganismos sejam agrupados da seguinte forma:

- Complexo vermelho - *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*. Este complexo abriga os principais periodontopatógenos. Estas bactérias mostraram grande relação com os parâmetros clínicos da doença periodontal, como bolsas profundas e sangramento à sondagem. Os sítios subgengivais que não apresentaram nenhuma destas espécies eram aqueles mais rasos, já os sítios que abrigavam uma ou mais espécies do complexo vermelho eram os mais profundos.

- Complexo laranja - subespécies de *Fusobacterium nucleatum* (*Fusobacterium nucleatum* ss *nucleatum*, *Fusobacterium nucleatum* ss *polymorphum*, *Fusobacterium nucleatum* ss *vincentii*), *Fusobacterium periodonticum*,

Prevotella intermedia, *Prevotella nigrescens*, *Parvimonas micra*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter gracilis*, *Eubacterium nodatum* e *Streptococcus constellatus*. Este complexo também é formado por bactérias consideradas patógenos periodontais devido à associação entre a presença destas espécies bacterianas e os sinais clínicos da periodontite crônica. Além disso, os autores deste estudo observaram que membros do complexo vermelho eram raramente encontrados na ausência de membros do complexo laranja. Com o aumento da colonização destas bactérias, mais sítios periodontais eram detectados com maior número de patógenos do complexo vermelho. Estes dados sugerem que a colonização do biofilme dental por bactérias deste complexo precede às pertencentes ao complexo vermelho.

- Complexo verde - formado por 3 espécies de *Capnocytophaga* (*Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena*), *Eikenella corrodens* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sorotipo a.

- Complexo amarelo - formado por espécies de *Streptococcus* (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus gordonii* e *Streptococcus intermedius*).

- Complexo roxo - composto de *Actinomyces odontolyticus* e *Veillonella parvula*.

Espécies como *Selenomonas noxia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sorotipo b não formaram complexos com outras espécies microbianas.

Posteriormente, algumas espécies de actinomicetos (*Actinomyces gerencseriae*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces naeslundii* genospecies 1 e 2) foram agrupadas no complexo azul (SOCRANSKY & HAFFAJEE, 2002).

Os complexos verde, amarelo, roxo e azul compreendem as espécies bacterianas consideradas compatíveis com os aspectos clínicos de saúde periodontal. O aumento da proporção destas bactérias no biofilme dental sub e supra gengival é um dos objetivos da terapia periodontal (TELES et al., 2006).

1.2 Terapia periodontal

1.2.1 Raspagem e alisamento radicular (RAR)

O debridamento subgengival por meio da RAR, é a terapia anti-infecciosa mais comumente empregada no tratamento da doença periodontal. Os benefícios clínicos e microbiológicos da RAR estão bem documentados na literatura (HAFFAJEE et al., 1997a; CUGINI et al., 2000; COBB, 2002; CARVALHO et al., 2004; COLOMBO et al., 2005; CARVALHO et al., 2005; TELES et al., 2006).

Estes estudos mostraram que após a RAR ocorre redução da colonização subgengival por espécies patogênicas (bactérias anaeróbias Gram-negativas) e um aumento das espécies consideradas benéficas (cocos e bastonetes Gram-positivos). Consequentemente observa-se que após a terapia de RAR ocorre redução da PS e NCI (principalmente nos sítios com PS intermediária e profunda), diminuição da inflamação gengival e menor porcentagem de sítios com SS e supuração.

Os estudos que avaliaram microbiologicamente os resultados da terapia de RAR mostraram que esta terapia levou a uma diminuição significativa na contagem dos microrganismos *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola* e aumento significativo das espécies *Actinomyces sp.*, *Capnocytophaga sp.*, *S. mitis* e *V. parvula* (HAFFAJEE et al., 1997a; CUGINI et al., 2000). Por outro lado, a persistente prevalência de certos patógenos após a terapia de RAR, incluindo *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *T. denticola*, resultou em uma fraca resposta do hospedeiro ao tratamento, associada à progressiva perda de inserção (HAFFAJEE et al., 1997a; HAFFAJEE et al., 1997b).

Para manter os efeitos benéficos da RAR são necessárias, periodicamente, consultas de manutenção. Nesta oportunidade a RAR pode ser novamente realizada e o reforço na instrução de higiene oral do paciente deve ser empregado, evitando-se assim a recorrência da doença (AXELSSON & LINDHE, 1981; CUGINI et al., 2000).

A recolonização dos sítios tratados pode ocorrer devido a uma série de fatores tais como: a capacidade de certas espécies (*P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans*) de invadir os tecidos periodontais (SLOTS & ROSLING, 1983; JOHNSON et al., 2008), a dificuldade de realizar uma eficiente instrumentação em regiões de furca, sítios profundos e dentes mal posicionados, a falta de controle

do biofilme supra gengival pelo paciente e a presença de bactérias em áreas consideradas como reservatórios bacterianos como, por exemplo, cimento e dentina radicular (COBB, 2002; ADRIENS & ADRIENS, 2004).

1.2.2 Controle do biofilme supra gengival

O controle do biofilme supra gengival é considerado essencial para a obtenção e manutenção da saúde periodontal em longo prazo após a terapia periodontal. O sucesso clínico das diferentes formas de terapia periodontal é influenciado pela higiene oral do paciente (LINDHE & NYMAN, 1975; KORNMAN et al., 1994).

Repetidas remoções mecânicas profissionais do biofilme supra gengival (RMPS) associadas à RAR melhoram os resultados clínicos e microbiológicos, inclusive no biofilme subgengival, obtidos com a RAR sozinha no tratamento da periodontite crônica (XIMÉNEZ-FYVIE et al., 2000; HAFFAJEE et al., 2003; CARVALHO et al., 2004; CARVALHO et al., 2005). Ximénez-Fyvie et al. (2000) avaliaram os resultados em longo prazo (12 meses) do tratamento de pacientes portadores de periodontite crônica submetidos à RAR e RMPS semanal durante 3 meses e observaram uma redução da microbiota patogênica do biofilme supra e subgengival. Além disso, esta microbiota era compatível à composição do biofilme dental de pacientes saudáveis.

Considerando que os patógenos presentes em outras regiões da boca como língua, saliva, mucosa oral e amídalas influenciam a recolonização de sítios já tratados (COLOMBO et al., 1998; FAVERI et al., 2006a) e a dificuldade em manter o paciente retornando ao consultório para a profilaxia profissional, o uso de antissépticos orais no controle do biofilme supra gengival mostra-se de grande utilidade.

O digluconato de clorexidina passou a ser amplamente empregado na odontologia na década de 70, após a constatação de sua capacidade de inibir a formação do biofilme dental, mesmo na ausência de higiene oral (LÖE & SCHIOTT, 1970; SCHIOTT et al., 1970). A solução de clorexidina é considerada como antisséptico padrão ouro, apresentando amplo espectro de ação e excelente efeito antimicrobiano sobre bactérias Gram-negativas, Gram-positivas, fungos e vírus presentes na cavidade oral (LOESCHE, 1979; GJERMO, 1989; ALBANDAR et al.,

1994; SEKINO et al., 2003). Além dos benefícios microbiológicos, estudos que avaliaram os efeitos clínicos deste antisséptico mostraram que o uso da clorexidina, como coadjuvante da terapia mecânica, promove redução da PS e SS (CHRISTIE et al., 1998; GURSKY, 2005; FAVERI et al., 2006b). Alguns efeitos colaterais podem ser observados com o uso prolongado da clorexidina, como o surgimento de manchas nos dentes, mucosas, língua e restaurações, além de perda do paladar e sensação de queimação das mucosas orais. Por outro lado, todas estas alterações são de fácil resolução e reversíveis após o fim do tratamento e, além disso, os benefícios terapêuticos são de grande valia e justificam o seu uso (ERNST et al., 1998; MC COY et al., 2008).

Faveri et al. (2006b), obtiveram melhores resultados clínicos e microbiológicos, no tratamento de pacientes com periodontite crônica, com a combinação de RAR e bochechos de clorexidina a 0,12%, duas vezes ao dia por 63 dias, quando comparado ao grupo controle que recebeu apenas RAR. Quando os sítios periodontais foram categorizados de acordo com a PS inicial, os benefícios clínicos da associação das terapias foram especialmente notados nos sítios intermediários e profundos (PS entre 4 e 6mm e > 6mm respectivamente), os quais apresentaram as maiores reduções de PS, NCI e porcentagem de sítios com SS. Neste estudo observou-se novamente que a manutenção de baixos níveis de biofilme supra gengival contribui positivamente na recolonização microbiana subgengival, permitindo a formação de uma microbiota compatível com saúde. Além disso, no estudo de Faveri (2005) notou-se que o enxaguatório de clorexidina a 0,12% e RMPS têm benefícios terapêuticos equivalentes. Sabendo-se que o uso da clorexidina tem como vantagem não necessitar da presença do paciente no consultório odontológico, esta se torna uma terapia mais simples de ser empregada.

1.2.3 Antibioticoterapia sistêmica

As limitações da RAR, a eventual invasão tecidual de certos patógenos periodontais e a capacidade dos antibióticos sistêmicos de agir sobre todas as superfícies e fluidos da cavidade oral justificam a associação destes agentes antimicrobianos à terapia mecânica no tratamento das diferentes formas da doença periodontal (HERRERA et al., 2002; HAFFAJEE et al., 2003; SLOTS et al., 2004).

A variedade de antibióticos usados no tratamento da periodontite crônica é extensa, porém os mais usados como adjuntos à terapia periodontal básica foram a tetraciclina e seus derivados, doxiciclina e minociclina (HELLDEN et al., 1979; SLOTS et al., 1979; SCOPP et al., 1980; CIANCIO et al., 1982; LINDHE et al., 1983b; MÜLLER et al., 1990; SCHROEDER et al., 1992; FREEMAN et al., 1992; MÜLLER et al., 1993; CHAVES et al., 1995; CROUT et al., 1996; LOESCHE et al., 1996; FERES et al., 1999b, 1999c; GONÇALVES, 2000), as penicilinas, principalmente a amoxicilina (HELOVUO & PAUNIO, 1989; HULL et al., 1989; ABU-FANAS et al., 1991; HELOVUO et al., 1993) e o metronidazol (LINDHE et al., 1983a; LOESCHE et al., 1984, 1987, 1991, 1992, 1996; FERES et al., 1999a; CARVALHO et al., 2004; POULET et al., 2005; HAFFAJEE et al., 2007). Recentes estudos também têm reportado o uso da azitromicina (MASCARENHAS et al. 2005; DASTOOR et al. 2007, GOMI et al., 2007a; GOMI et al., 2007b; HAFFAJEE et al., 2007 e 2008). Outros estudos mostraram excelentes resultados clínicos e microbiológicos no tratamento da periodontite em indivíduos adultos utilizando a associação do metronidazol e da amoxicilina (PAVICIC et al., 1994; LÓPEZ et al., 1998; 2000; WINKEL, et al., 2001; ROONEY et al., 2002; LÓPEZ et al., 2006; DANNEWITZ et al., 2007; MOEINTAGHAVI et al., 2007; MATARAZZO et al., 2008).

Quando a antibioticoterapia sistêmica é empregada juntamente com a RAR ocorrem maiores reduções na prevalência e proporções de patógenos na composição do biofilme subgengival, permitindo a instalação de uma nova comunidade bacteriana benéfica (FERES et al., 2001; WINKEL et al., 2001; ROONEY et al., 2002; CARVALHO et al., 2005; TELES et al., 2006; XAJIGEORGIOU et al., 2006; HAFFAJEE et al., 2007; MATARAZZO et al., 2008).

Entre todos os antibióticos sistêmicos utilizados no tratamento da periodontite crônica, o metronidazol e a combinação metronidazol e amoxicilina parecem serem as terapias sistêmicas mais eficazes e promissoras (FERES et al., 2001; TELES et al., 2006; HAFFAJEE et al., 2007; MATARAZZO et al., 2008).

Metronidazol

O Metronidazol é um agente nitromidazólico sintético com ação bactericida e antiprotozoária. Seu mecanismo de ação ocorre devido sua capacidade de penetrar em células bacterianas por difusão passiva. O metronidazol tem seu nitrogrupo reduzido, gerando metabólitos altamente tóxicos (forma ativa da droga),

que interagem com o DNA bacteriano, causando a inibição da replicação do DNA, fragmentação do DNA existente e morte da célula bacteriana. A droga é bem absorvida após a administração oral, e é geralmente bem tolerada; todavia, alguns efeitos adversos mais comuns podem acontecer, como, náusea, dor epigástrica, estomatite, língua saburrosa negra e gosto metálico na boca (MONTGOMERY et al., 2000).

Esta droga foi inicialmente utilizada para o tratamento de vaginites causadas pelo *Trichomonas vaginalis* e, alguns anos depois, na terapia de outras infecções parasitárias, como a amebíase e giardíase (INGHAM et al., 1975).

Em 1962, Schinn relatou o alívio dos sintomas de gengivite ulcerativa necrosante de uma paciente portadora de tricomoníase vaginal, que estava sob terapia com o metronidazol. A partir desta observação clínica casual, seguiram-se inúmeras pesquisas que demonstraram a eficácia do metronidazol no tratamento de infecções por organismos anaeróbios estritos (INGHAM et al., 1975).

A administração sistêmica do metronidazol associada à RAR parece apresentar melhores efeitos nos parâmetros clínicos periodontais e na microbiota subgengival, quando comparado à RAR somente (TELES et al., 2006). Sua ação direta sobre os microrganismos anaeróbios estritos associados à doença periodontal (*P. gingivalis*, *T. denticola* e *T. forsythia*) torna seu uso atrativo no tratamento da periodontite crônica.

Em uma série de estudos de Loesche et al. (1987, 1991, 1992, 1996), o uso do metronidazol (750mg a 1g ao dia/ 14 dias) resultou numa redução da necessidade de tratamento cirúrgico em pacientes com periodontite crônica. Os autores concluíram que o uso do metronidazol pode reduzir a necessidade de cirurgia periodontal em até 93% e a necessidade de extração de dentes em até 81%.

Em um estudo de meta-análise sobre o uso do metronidazol sistêmico como coadjuvante à terapia periodontal básica, Elter et al. (1997) observaram que os benefícios clínicos da administração do metronidazol em conjunto com a RAR ocorreram somente em sítios com 4mm ou mais de profundidade.

Feres et al. (2001), compararam os efeitos clínicos e microbiológicos do uso de metronidazol (250mg 3x ao dia/ 14 dias) e amoxicilina (500mg 3x ao dia/ 14 dias) separadamente, ambos associados à RAR. Os autores observaram que os diferentes agentes antimicrobianos possuem diferentes efeitos sobre a microbiota subgengival. A associação RAR e metronidazol apresentou maior redução do

complexo bacteriano vermelho, mantendo o baixo nível de *P. gingivalis*, *T. denticola* e *T. forsythia* em longo prazo (1 ano); já, a associação RAR e amoxicilina, embora também tenha promovido inicialmente (3 meses) a redução do complexo vermelho, este resultado não foi mantido ao longo do tempo (1 ano). A amoxicilina promoveu maior ação sobre o *A. actinomycescomitans*, produzindo uma diminuição significativa das proporções deste patógeno no biofilme subgingival.

Pahkla et al. (2005) compararam a concentração do metronidazol sistêmico (500mg, 2 ou 3 x dia, por pelo menos 2 dias) no plasma, saliva e fluído crevicular gengival, em onze indivíduos com periodontite crônica generalizada avançada. A escolha da freqüência da dosagem foi baseada na atividade e extensão da doença. Os resultados apresentaram uma boa concentração do metronidazol no fluído crevicular gengival e na saliva. Os níveis da droga no fluído crevicular foram equivalentes àquelas disponíveis no plasma.

Em um recente estudo, Haffajee et al. (2007) acompanharam por um período de um ano, indivíduos portadores de periodontite crônica submetidos à terapia mecânica apenas ou combinada ao metronidazol sistêmico (250mg, 3 x ao dia/ 14 dias), azitromicina sistêmica (500mg, 1 x ao dia/ 3 dias) ou uma dose subclínica de doxiciclina (20mg, 2 x ao dia/ 3 meses). O grupo que recebeu metronidazol apresentou melhores resultados nos parâmetros clínicos de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção, principalmente nos sítios inicialmente profundos (> 6mm), quando comparado a RAR somente e ao grupo que recebeu doxiciclina. Quando comparado com o grupo de azitromicina, o uso do metronidazol foi discretamente superior ao longo do tempo (1 ano).

Ainda não foram estabelecidas a dosagem e a duração do uso do metronidazol em odontologia. Os estudos que combinaram a RAR com metronidazol sistêmico propuseram uma dosagem de 200 a 500mg, 3 vezes ao dia, de 7 a 14 dias (LOESCHE et al., 1984; 1992; 2002; 2005; PALMER et al., 1998; 1999; FERES et al., 2001; CARVALHO et al., 2004 e 2005; HAFFAJEE et al., 2007 e 2008; MATARAZZO et al., 2008; CIONCA et al., 2009).

Amoxicilina associada ao metronidazol

In vitro, as penicilinas, especialmente amoxicilina, mostram-se muito efetivas contra a maioria dos patógenos periodontais (WALKER et al., 1985). A amoxicilina é um antibiótico bactericida que age impedindo a síntese da parede celular bacteriana levando à morte da bactéria, tem um amplo espectro de atividade contra espécies anaeróbias estritas e facultativas (WALKER et al., 2004; KULIK et al., 2008). Os benefícios do uso da amoxicilina e do metronidazol separadamente e o sinergismo promovido com a associação de ambos agentes no tratamento da periodontite crônica têm levado à realização de estudos associando ambas as medicações como uma terapia adjunta à RAR, com o objetivo de suprimir ou eliminar os patógenos periodontais e obter melhores resultados em longo prazo (FERES et al., 2001; WINKEL et al., 2001; VAN WINKELHOFF et al., 1992).

Estudos de van Winkelhoff et al. (1989 e 1992) mostraram que o uso da associação de metronidazol e amoxicilina pode ser útil no tratamento de periodontite avançada, principalmente nos pacientes portadores de *A. actinomycetemcomitans*. A presença de *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* em altos níveis é comum cerca de 3 meses após a terapia mecânica em pacientes com pouca resposta ao tratamento, provavelmente, devido à capacidade que estas espécies possuem de invadir os tecidos adjacentes à bolsa periodontal (HAFFAJEE et al., 1997b). Sendo assim, a associação dos antibióticos amoxicilina e metronidazol adjuntos à RAR parece ser importante para manter a baixa colonização destes patógenos nos sítios já tratados, evitando a recorrência da doença periodontal.

No estudo de Winkel et al. (2001) com indivíduos portadores de periodontite crônica generalizada avançada, submetidos ao tratamento mecânico apenas ou em conjunto com o uso sistêmico de metronidazol (250mg, 3 x ao dia/ 7dias) e amoxicilina (375mg, 3 x ao dia/ 7 dias), foram observadas maiores reduções em profundidade de sondagem e nível clínico de inserção no grupo teste e nos sítios inicialmente ≥ 7 mm. O grupo teste apresentou significativa redução do número de indivíduos positivos para os patógenos do complexo vermelho.

Rooney et al. (2002), em um estudo placebo controlado, comparam os efeitos clínicos e microbiológicos da terapia de RAR associada à amoxicilina (250mg 3x ao dia/ 7 dias) e metronidazol (200mg 3x ao dia/ 7 dias) sozinhos ou combinados no tratamento da periodontite crônica. Apesar da baixa dosagem das drogas, após 6

meses do tratamento todos os grupos que utilizaram antibioticoterapia sistêmica apresentaram significantes benefícios clínicos e microbiológicos comparado ao grupo controle (somente RAR). Porém, o grupo que fez uso da associação das drogas obteve os melhores resultados, com maiores reduções na PS, NCI, porcentagem de sítios com SS e supuração. No estudo de Lopez et al. (2006), os autores compararam os efeitos clínicos e microbiológicos entre a terapia de RAR (grupo controle) e a combinação de metronidazol (250mg 3x ao dia/ 7 dias) e amoxicilina (500mg 3x ao dia/ 7 dias) na ausência de debridamento mecânico (grupo teste) no tratamento de pacientes com periodontite crônica. Os benefícios nos parâmetros clínicos e microbiológicos foram semelhantes entre os dois grupos terapêuticos, sugerindo que a associação destes antibióticos, como única terapia, promove resultados equivalentes à RAR, por agirem eficazmente sobre os patógenos periodontais.

O recente estudo de Matarazzo et al. (2008), avaliou clínica e microbiologicamente indivíduos fumantes com periodontite crônica, aleatorizados em 3 grupos terapêuticos. O grupo controle recebeu apenas RAR, os grupos testes receberam além da terapia mecânica, metronidazol sistêmico (400mg 3 x ao dia/ 14 dias) ou a combinação amoxicilina (500mg 3x ao dia/ 14 dias) e metronidazol (400mg 3x ao dia/ 14 dias). O grupo que recebeu os 2 antibióticos associados apresentou as maiores reduções de PS e NCI. Além disso, este grupo apresentou um aumento mais expressivo das proporções das espécies benéficas e maior redução dos patógenos.

Com base nos estudos citados a associação metronidazol e amoxicilina parece ser de grande utilidade no tratamento da periodontite crônica.

1.2.4. Antibioticoterapia sistêmica e controle do biofilme supra gengival

Com o objetivo de controlar a doença periodontal de maneira mais previsível a associação de terapias, empregadas juntamente com RAR, tem sido proposta. Kornman et al. (1994) sugeriram que os efeitos positivos do uso de antibióticos sistêmicos no tratamento das periodontites, poderiam ser potencializados com um controle metuculoso da higiene oral. A partir desta observação, Carvalho et al. (2004 e 2005) estudaram os efeitos clínicos e microbiológicos, 3 meses após a terapia, da remoção mecânica profissional do

biofilme supra gengival, 1x/ semana por 3 meses, combinada ao uso sistêmico do metronidazol (400mg 3x ao dia/ 10 dias) e observaram resultados clínicos e microbiológicos extremamente benéficos no tratamento de pacientes com periodontite crônica. Esta associação de terapias resultou em maiores reduções de PS e NCI nos sítios categorizados inicialmente como profundos (≥ 7 mm), em comparação com o grupo controle (RAR) e com os grupos que receberam RAR mais associação de apenas uma das terapias. Na análise microbiológica, a associação das 3 terapias obteve maior aumento nas proporções de bactérias associadas à saúde e diminuição das bactérias patogênicas.

Para facilitar o emprego do controle rigoroso do biofilme supra gengival, a solução de digluconato de clorexidina a 0,12% pode ser usada para substituir a profilaxia profissional periódica. O controle químico tem as vantagens de não necessitar da presença do paciente no consultório e agir sobre outras áreas da cavidade oral (língua e mucosas). Além disso, possui efeitos terapêuticos equivalentes ou superiores à RMPS (FAVERI, 2005; GURSKY, 2005).

Cionca et al. (2009), avaliaram os benefícios clínicos ocorridos em pacientes com periodontite crônica tratados com administração de amoxicilina (375mg, 3x ao dia/ 7dias) e metronidazol (500mg, 3x ao dia/ 7dias) após a RAR realizada dentro de 24hs, complementada com irrigação das bolsas periodontais com clorexidina 0,1% e controle químico do biofilme supra gengival (clorexidina 0,2% 2x ao dia/ 10dias). Os autores observaram que, seis meses após as terapias, o grupo que combinou os antibióticos à RAR, reduziu a necessidade de intervenções adicionais para o tratamento da doença comparado ao grupo que recebeu apenas RAR em 24hs.

Sendo assim, a realização de estudos que associem a RAR, bochechos com clorexidina e antibióticos sistêmicos no tratamento de indivíduos com periodontite crônica é justificável e pode ter aplicações clínicas importantes para esses indivíduos.

2 PROPOSIÇÃO

Analisar as alterações clínicas promovidas pela RAR combinada ao uso sistêmico de antibióticos (metronidazol/amoxicilina ou metronidazol) e ao controle do biofilme supra gengival, por meio do uso de bochechos de clorexidina, no tratamento da periodontite crônica, seis meses após as terapias.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Seleção de indivíduos

A seleção de indivíduos foi realizada por dois mestrandos em Odontologia, área de concentração em periodontia, sob supervisão dos professores da disciplina, após a apreciação e aprovação do projeto (ANEXO A) pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Guarulhos (UnG). Aproximadamente 600 indivíduos que compareceram à Clínica Odontológica da UnG foram triados para que 120 indivíduos portadores de periodontite crônica fossem incluídos neste estudo. Todos os participantes foram informados dos objetivos do estudo, de seus riscos e benefícios, incluindo os tipos de medições clínicas e terapias a serem utilizadas. A participação na pesquisa foi voluntária e os indivíduos assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, estando de acordo com a Resolução nº 196/96 das Diretrizes e Normas do Conselho Nacional de Saúde.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

Para a inclusão no estudo, a seleção dos participantes respeitou os seguintes critérios:

- Voluntários portadores de periodontite crônica;
- Idade igual ou superior a 30 anos;
- Possuir um mínimo de 15 dentes, excluindo-se os terceiros molares e dentes considerados perdidos;
- Mínimo de 6 dentes com pelo menos 1 sítio interproximal, não contíguo, com PS entre 5 e 7mm e NCI entre 5 e 10mm, preferencialmente distribuídos em sextantes distintos.

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Fumantes e ex-fumantes há menos de 15 anos.
- Gestantes ou lactantes;

- Histórico de tratamento periodontal prévio nos últimos seis meses;
- Histórico de antibioticoterapia nos últimos seis meses;
- Histórico de uso de antissépticos orais nos últimos 6 meses;
- Doença sistêmica que comprometesse a resposta do hospedeiro ou exigisse medicação profilática ao tratamento;
- Relato de alergia ao metronidazol e/ou à penicilina e/ou à clorexidina;
- Reabilitações protéticas extensas.

3.3 Delineamento experimental

Para determinação do tamanho da amostra foi realizado o cálculo de potência para os parâmetros clínicos, com base nos resultados de Ximénez-Fyvie et al. (2000) e Feres et al. (1999a e 2001), encontrando uma potência superior a 90% para uma amostragem de 20 indivíduos.

No início deste estudo cego, aleatorizado, placebo controlado, todos os indivíduos (n=120) foram submetidos à anamnese e exame clínico periodontal. Em seguida, um pesquisador, não envolvido diretamente no estudo, fez a distribuição aleatória dos indivíduos por meio de uma tabela de números equiprováveis nos seguintes grupos terapêuticos (n=20):

- **Grupo controle (C): RAR + amoxicilina sistêmica placebo + metronidazol placebo 3 vezes ao dia durante 14 dias + bochecho com clorexidina placebo 2 vezes ao dia, durante 63 dias;**

- **Grupo teste 1 (T₁): RAR + bochecho com clorexidina 0,12% 2 vezes ao dia, durante 63 dias + metronidazol placebo e amoxicilina placebo sistêmicos 3 vezes ao dia, durante 14 dias;**

- **Grupo teste 2 (T₂): RAR + metronidazol sistêmico (400mg), 3 vezes ao dia, durante 14 dias + amoxicilina placebo 3 vezes ao dia, durante 14 dias + bochecho com clorexidina placebo 2 vezes ao dia, durante 63 dias;**

- **Grupo teste 3 (T₃): RAR + metronidazol (400mg) sistêmico 3 vezes ao dia, durante 14 dias + bochecho com clorexidina 0,12% 2 vezes ao dia, durante 63 dias + amoxicilina placebo 3 vezes ao dia, durante 14 dias;**

- Grupo teste 4 (T₄): RAR + metronidazol (400mg) sistêmico e amoxicilina (500mg) sistêmica 3 vezes ao dia, durante 14 dias + bochecho com clorexidina placebo 2 vezes ao dia, durante 63 dias;

- Grupo teste 5 (T₅): RAR + metronidazol (400mg) e amoxicilina (500mg) sistêmicos 3 vezes ao dia, durante 14 dias + bochecho com clorexidina 0,12% 2 vezes ao dia, durante 63 dias.

A antibioticoterapia (metronidazol, amoxicilina e placebos) e o controle químico (clorexidina e placebo) foram iniciados no mesmo dia da terapia básica de RAR, que foi realizada em 6 sessões e finalizada em 21 dias. A medicação sistêmica durou 14 dias, enquanto o controle químico foi utilizado por mais 42 dias após os procedimentos de RAR. A avaliação clínica foi repetida nas consultas de reavaliação 90 dias e 180 dias após o término do tratamento. Foram instituídos dois intervalos sem a utilização dos bochechos: do dia 0 ao dia 3 e do dia 21 ao dia 24. O protocolo experimental está apresentado na Figura 1.

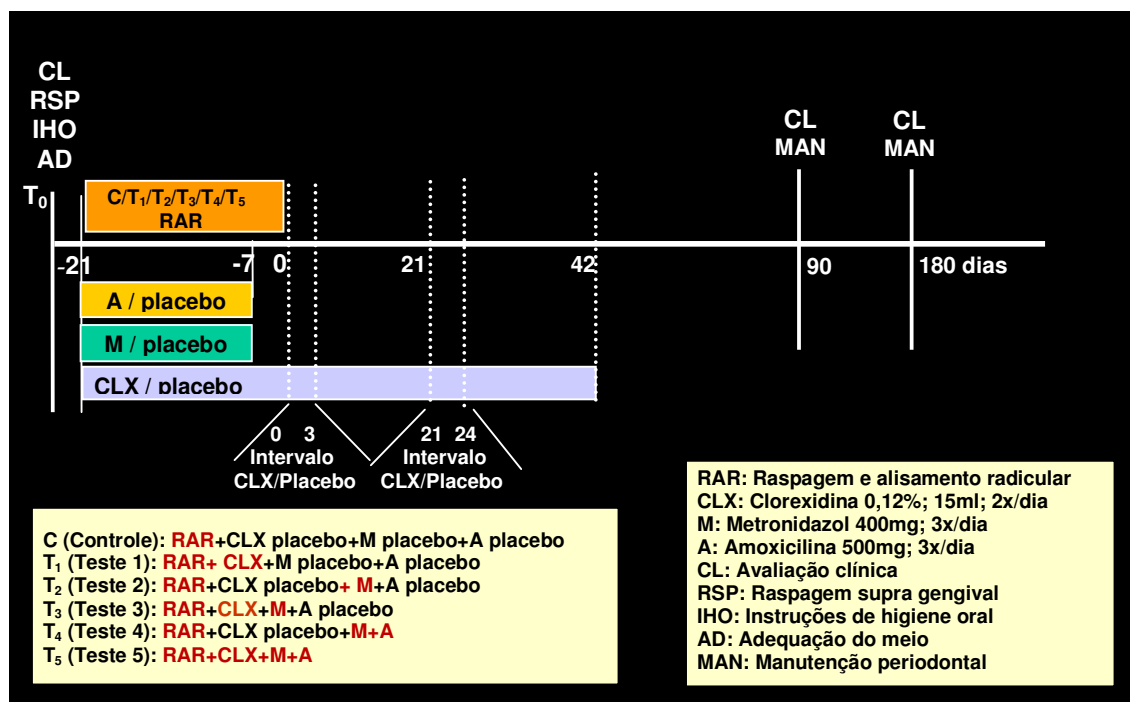


Figura 1. Delineamento experimental.

3.4 Avaliação clínico-periodontal

O exame clínico-periodontal foi efetuado no início do estudo com o objetivo de realizar o diagnóstico do indivíduo. Dois examinadores foram treinados e calibrados com o objetivo de conseguir a máxima reprodutibilidade nas medições realizadas por cada um deles e entre eles. A metodologia utilizada para a calibração foi preconizada por Araújo et al. (2003), que avaliaram o erro padrão da medida (e.p.m.) e o erro médio percentual (e.m.p.) para os parâmetros clínicos periodontais contínuos (PS e NCI). O e.p.m e o e.m.p variaram entre 0,09mm-0,31mm e 2,0%-5,79%, respectivamente. Para as variáveis categóricas considerando a presença ou ausência do parâmetro clínico, foi realizada a média do nível de concordância para cada examinador e entre eles, obtendo-se concordância superior a 92% (Teste Kappa).

As mensurações clínicas foram realizadas no início do estudo, 90 dias e 180 dias pós terapia, em seis sítios por dente (mesiovestibular, vestibular, distovestibular, mesiolingual, lingual, distolingual), em todos os dentes (exceto terceiros molares) utilizando-se sonda periodontal milimetrada Carolina do Norte (PCPUNC-BR 15 HuFriedy do Brasil, Rio de Janeiro, RJ, Brasil). Os parâmetros clínicos avaliados incluíram:

- Índice de Placa Visível - (IPV) (AINAMO & BAY, 1975): presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de placa supra gengival visível;
- Índice de Sangramento Gengival - (ISG) (AINAMO & BAY, 1975): presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de sangramento da gengiva marginal, após percorrer levemente a sonda periodontal ao longo do sulco gengival;
- Profundidade de Sondagem - (PS): distância, em milímetros, entre a margem gengival livre e a porção mais apical sondável do sulco/bolsa periodontal;
- Nível Clínico de Inserção - (NCI): distância, em milímetros, entre a junção cimento-esmalte e a porção mais apical sondável do sulco/bolsa periodontal;
- Sangramento à Sondagem - (SS): presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de sangramento, após 20 segundos da sondagem com a sonda periodontal milimetrada;

- Supuração - (SUP): presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de SUP espontânea ou após 20 segundos da sondagem com a sonda periodontal milimetrada.

3.5 Procedimentos terapêuticos

3.5.1 Terapia periodontal básica

Após o registro das medidas clínicas, todos os indivíduos foram submetidos a sessões de adequação do meio bucal que incluíam instrução de higiene oral (IHO), raspagem supra gengival de todos os dentes (RSP) com instrumentos manuais, desgaste de restaurações em excesso, selamento provisório das lesões cariosas cavitadas, curativos endodônticos e exodontias. Durante as sessões de instrução de higiene bucal, os indivíduos foram orientados a utilizar escovas com cerdas macias, juntamente com creme dental Colgate Total® (Anacol Ind. E Com. Ltda - Kolynos do Brasil – Colgate Palmolive Co., São Bernardo do Campo, SP, Brasil). Em seguida, os indivíduos receberam seis sessões de RAR com curetas Gracey, números 5/6, 7/8, 11/12 e 13/14 (Hufriedy) sob anestesia local. Estas sessões de RAR foram realizadas por dois alunos treinados do Mestrado em Odontologia da Universidade Guarulhos, com duração de aproximadamente 1 hora e foram realizadas em no máximo 21 dias, sendo que os sítios mais comprometidos foram tratados nos primeiros 14 dias.

Os dois examinadores realizaram os exames clínicos e também a terapia de RAR, porém aquele examinador responsável pela execução da RAR não realizava os exames no mesmo indivíduo.

As necessidades adicionais de tratamento odontológico, quando observadas, foram encaminhadas às demais disciplinas da clínica odontológica da própria universidade.

3.5.2 Administração de metronidazol e amoxicilina sistêmicos e placebos

Indivíduos dos grupos testes (T₂, T₃, T₄ e T₅) receberam RAR e administração de 1,2 g/dia de metronidazol (400mg de 8/8 horas) somente, ou combinado com 1,5 g/dia de amoxicilina (500mg de 8/8 horas) via oral por 14 dias,

iniciada em conjunto a terapia periodontal básica. Os pacientes do grupo controle e dos grupos das terapias que utilizaram placebo de uma das drogas ou de ambas, receberam comprimidos de placebo e foram orientados a seguirem o mesmo regime dos pacientes que receberam as substâncias ativas. O antibiótico e o placebo foram manipulados especialmente para este estudo na Farmácia de Manipulação Farmédica (São Paulo, SP, Brasil). Todas as cápsulas (medicação ou placebo) apresentaram a mesma coloração e tamanho, e foram estocados em frascos plásticos leitosos com 21 unidades, devidamente codificados. Quanto ao controle da ingestão da droga nos intervalos pré-determinados, os indivíduos foram orientados a retornar na próxima semana à clínica de Odontologia-UnG, trazendo o frasco vazio para depois receber outro frasco contendo a mesma medicação. Além disso, também foram monitorados de 4 em 4 dias, pessoalmente ou via telefone, por um aluno de iniciação científica. Após o término do período de administração da droga e/ou placebo, os indivíduos responderam a um questionário (ANEXO B) sobre possíveis reações adversas da medicação.

3.5.3 Administração de bochecho de clorexidina e placebo.

Os bochechos (solução de digluconato de clorexidina 0,12% ou solução placebo) foram realizados 2 vezes ao dia com 15 ml da solução, 40 minutos após a escovação. O início do uso da clorexidina e placebo ocorreu juntamente com o início da RAR e prosseguiu por 63 dias. Neste período foram instituídos dois intervalos de três dias para minimizar os efeitos colaterais da clorexidina. As soluções foram manipuladas especialmente para o estudo, na farmácia de manipulação Farmédica (São Paulo, SP, Brasil) e acondicionadas em frascos de 210ml idênticos e codificados. A solução placebo possuía a mesma apresentação, cor e sabor da substância ativa - solução de digluconato de clorexidina a 0,12%. Os indivíduos receberam 1 frasco por semana contendo a solução de clorexidina ou o placebo. Após o término do produto, os pacientes foram orientados a trazerem à clínica de odontologia da UnG o frasco vazio para a retirada de um novo frasco, para controle da cooperação.

Ao final do período de bochecho com clorexidina ou placebo (63 dias) os indivíduos responderam a um questionário (ANEXO C) sobre possíveis reações adversas do medicamento.

3.6 Análise estatística

A média de boca toda dos parâmetros clínicos avaliados foi computada para cada indivíduo e, posteriormente, dentro de cada grupo. De maneira semelhante, as médias das alterações dos parâmetros clínicos nos três tempos experimentais foram categorizadas de acordo com a PS inicial em sítios: rasos ($PS \leq 3\text{mm}$), intermediários ($PS 4-6\text{mm}$), e profundos ($PS \geq 7\text{mm}$). Foram feitas as médias para cada um dos valores clínicos separadamente dentro das 3 categorias, em cada indivíduo, e então a média entre os indivíduos de um mesmo grupo.

As diferenças dentro de cada grupo, entre os tempos experimentais (inicial, 90 dias e 180 dias pós-terapia) foram avaliadas utilizando o teste Friedman. Quando a diferença estatística foi detectada, o teste Wilcoxon foi empregado para identificar as diferenças entre dois tempos experimentais.

Os testes Kruskal-Wallis e Mann-Whitney foram utilizados para examinar diferenças entre os seis grupos terapêuticos em cada tempo experimental. A significância estatística foi estabelecida em 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

Os dados obtidos na avaliação clínica dos indivíduos com periodontite crônica estão apresentados nas Tabelas 1 - 2 e nas Figuras 2 - 5. Dos 120 indivíduos selecionados no início do estudo e aleatoriamente distribuídos nos seis grupos terapêuticos, um foi excluído da análise dos resultados clínicos por ter faltado às consultas de reavaliação. Sendo assim, nas reavaliações de 90 e 180 dias pós-terapia, 20 indivíduos pertenciam ao grupo controle (C), 20 ao grupo que bochechou com clorexidina (T₁), 20 ao grupo que ingeriu metronidazol (T₂), 20 ao grupo que ingeriu metronidazol e bochechou com clorexidina (T₃), 19 ao grupo que ingeriu metronidazol e amoxicilina (T₄) e 20 ao grupo que ingeriu metronidazol e amoxicilina e bochechou com clorexidina (T₅).

As características epidemiológicas e as médias dos parâmetros clínicos avaliados no exame inicial, 90 e 180 dias pós-terapia, nos seis grupos terapêuticos, estão apresentadas na Tabela 1 e Figura 2. Os resultados apresentados na Tabela 1 demonstraram que os grupos eram homogêneos no início do estudo em relação aos parâmetros clínicos. Aos 90 dias após as terapias não houve diferença entre os seis grupos para os parâmetros NCI e SUP ($p > 0,05$). Em relação a PS, os menores valores ($p < 0,05$) foram observados nos grupos T₃ ($2,6 \pm 0,3$ mm), T₄ ($2,7 \pm 0,4$ mm) e T₅ ($2,7 \pm 0,6$ mm) em comparação aos grupos C ($3,1 \pm 0,6$ mm), T₁ ($3,0 \pm 0,7$ mm) e T₂ ($2,9 \pm 0,5$ mm). Quanto ao percentual de sítios com IPV - escore 1, os grupos T₁ ($31,9 \pm 18,5\%$), T₂ ($27,5 \pm 13,5\%$), T₃ ($22,7 \pm 22,8\%$) e T₅ ($25,7 \pm 12,2\%$), apresentaram valores estatisticamente semelhantes ($p > 0,05$), e inferiores ao grupo C ($41,1 \pm 21,5\%$) e T₄ ($38,0 \pm 22,3\%$). O grupo T₅ apresentou os menores valores, estatisticamente significantes em relação aos demais grupos, para os parâmetros ISG ($4,4 \pm 5,1\%$) e SS ($9,5 \pm 19,9\%$). Aos 180 dias após as terapias, não houve diferenças entre os grupos para os parâmetros IPV, SS e SUP ($p > 0,05$). O grupo que associou todas as terapias (T₅), apresentou as menores médias de NCI ($3,0 \pm 1,0$ mm) e ISG ($5,4 \pm 8,6\%$) em comparação aos outros grupos do estudo ($p < 0,05$). Em relação a PS, as médias observadas nos grupos T₃ ($2,5 \pm 0,4$ mm), T₄ ($2,6 \pm 0,3$ mm) e T₅ ($2,7 \pm 0,6$ mm) foram estatisticamente semelhantes entre si ($p > 0,05$), porém inferiores às médias dos grupos C ($3,0 \pm 0,6$ mm), T₁ ($2,9 \pm 0,6$ mm) e T₂ ($2,8 \pm 0,4$ mm).

As seis terapias propostas promoveram melhoras clínicas nos grupos terapêuticos, evidenciadas por reduções estatisticamente significantes ($p < 0,01$) em todos os parâmetros clínicos (Figura 2), exceto para SUP nos grupos C, T₁ e T₃.

A Figura 3 apresenta as alterações nas médias de boca toda para os parâmetros PS e NCI entre o início do estudo e 90 dias, e entre o início do estudo e 180 dias pós-terapia. Aos 90 dias, houve redução nos valores destes dois parâmetros em todos os grupos terapêuticos, porém os grupos que associaram alguma terapia à RAR apresentaram as maiores reduções em PS, estatisticamente significantes ($p < 0,05$), quando comparadas à RAR somente. As médias de PS foram $0,7 \pm 0,3$ mm para o grupo C, $0,9 \pm 0,4$ mm para o grupo T₁, $0,8 \pm 0,5$ mm para o grupo T₂, $1,1 \pm 0,4$ mm para o grupo T₃, $1,1 \pm 0,3$ mm para o grupo T₄ e $1,30 \pm 0,9$ mm para o grupo T₅. Aos 180 dias pós-tratamento os grupos T₁, T₃, T₄ e T₅ obtiveram as maiores reduções ($p < 0,05$) nas médias de boca toda nos parâmetros PS e NCI quando comparados aos grupos C e T₂, sendo estatisticamente semelhantes entre si. Os valores encontrados para a média da redução de PS nos grupos C e T₁ - T₅ foram, respectivamente, os seguintes: $0,7 \pm 0,3$ mm, $1,1 \pm 0,5$ mm, $0,9 \pm 0,6$ mm, $1,1 \pm 0,5$ mm, $1,2 \pm 0,4$ mm e $1,3 \pm 1,2$ mm. Já, para o parâmetro NCI os valores foram os seguintes: $0,6 \pm 0,4$ mm, $0,9 \pm 0,3$ mm, $0,8 \pm 0,4$ mm, $1,0 \pm 0,5$ mm, $1,0 \pm 0,3$ mm e $1,2 \pm 0,7$ mm.

Para um melhor entendimento do efeito das diferentes terapias e para permitir comparações mais detalhadas entre os grupos, os sítios foram divididos em categorias baseadas nos valores iniciais de PS, sendo rasos ($PS \leq 3$ mm), intermediários ($PS 4-6$ mm) e profundos ($PS \geq 7$ mm). A Figura 4 apresenta as alterações ocorridas nas médias de PS e NCI aos 90 dias e 180 dias pós-terapia para os seis grupos terapêuticos, de acordo com as categorias iniciais de sondagem. Considerando os sítios rasos, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos quando as terapias propostas foram comparadas dentro do mesmo tempo. Em uma análise geral, nota-se que nas categorias de sítios intermediários e profundos, os grupos que receberam terapia adicional à RAR apresentaram os melhores resultados. Tendo em vista os sítios intermediários, tanto para o parâmetro PS quanto para o NCI, nos dois tempos experimentais, as maiores reduções foram observadas nos grupos T₃, T₄ e T₅, sem diferenças estatísticas entre os valores ($p > 0,05$), seguidas dos grupos T₁ e T₂ ($p > 0,05$) e do grupo C. Aos 180 dias, os valores da média de redução da PS para os grupos C e T₁ - T₅ foram $1,1 \pm 0,4$ mm,

1,5 ± 0,5mm, 1,5 ± 0,6mm, 1,8 ± 0,6mm, 1,8 ± 0,5mm e 1,9 ± 0,5mm. Para o NCI os valores foram, respectivamente, os seguintes: 0,7 ± 0,9mm, 1,2 ± 0,6mm, 1,2 ± 0,5mm, 1,5 ± 0,6mm, 1,5 ± 0,4mm e 1,5 ± 0,4mm. Nos sítios categorizados como profundos no exame inicial, todos os grupos que associaram alguma terapia à RAR apresentaram maiores reduções de PS e NCI nos dois tempos experimentais quando comparados ao grupo C.

A Figura 5 e a Tabela 2 foram elaboradas a fim de evidenciar resultados clínicos específicos em 180 dias pós-terapia. Dessa forma, a Figura 5 apresenta a frequência de sítios com PS < 5mm e ≥ 5mm, nos seis grupos terapêuticos, no início do estudo e 180 dias pós-terapia. Os resultados demonstraram que não houve diferença estatística entre os grupos no início do estudo ($p > 0,05$). Aos 180 dias pós-terapia, os grupos que associaram antibióticos (T₂-T₅) apresentaram a maior frequência, estatisticamente significativa, de sítios com PS < 5mm, em comparação aos grupo C e T₁. Os grupos que associaram três ou mais terapias mostraram a menor frequência de sítios remanescentes com PS ≥ 5mm (T₃ = 3,3 ± 4,1%, T₄ = 3,3 ± 3,2% e T₅ = 3,2 ± 3,6%, $p > 0,05$), seguidos dos grupos T₁ (6,9 ± 10,8%) e T₂ (6,3 ± 5,8%) – $p > 0,05$, e do grupo C (11,3 ± 7,2%).

A Tabela 2 apresenta as alterações ocorridas no parâmetro NCI, em todos os grupos terapêuticos, aos 180 dias, com foco na frequência de sítios que perderam ou ganharam inserção clínica. A análise dos dados demonstrou que os grupos que associaram três ou mais terapias apresentaram a maior frequência de sítios que ganharam 2mm ou mais de inserção clínica, sendo 31,0 ± 21,6% para o grupo T₃, 35,7 ± 25,1% no T₄ e 32,6 ± 18,1% no T₅. Esses valores foram estatisticamente semelhantes entre si e superiores aos grupos T₁ (27,6 ± 18,2%) e T₂ (24,1 ± 12,7%) – $p > 0,05$, seguidos do grupo C (15,4 ± 8,8%). Considerando o parâmetro ganho de inserção (≥ 0,1mm), os melhores resultados também foram evidenciados nos grupos T₃, T₄ e T₅.

Os efeitos adversos provocados pelo uso dos antibióticos sistêmicos, bem como pela utilização do antisséptico, também foram avaliados neste estudo (Tabelas 3 e 4). A Tabela 3 apresenta os efeitos adversos que ocorreram no período de ingestão da antibioticoterapia sistêmica e placebos. Todos os indivíduos da pesquisa, independente do grupo de tratamento alegaram terem conseguido tomar os medicamentos como lhes foi orientado. O percentual de indivíduos que afirmaram ter sofrido algum mal-estar foi aproximadamente 6%, porém no grupo que recebeu

apenas RAR também houve relato de mal-estar. Os indivíduos que queixaram de gosto metálico na boca representaram 12,5% no grupo C, 12,5% no T₂, 21,5% no T₃ e 10,5% no T₅. Mau-humor e falta de ânimo afetaram 6,3% dos pacientes dos grupos T₂ e T₄. Apenas 6,3% dos pacientes do grupo T₄ relataram que o horário de ingestão das drogas atrapalhou o seu dia-a-dia. Todos os pacientes afirmaram fazer uso dos antibióticos novamente se necessário, exceto um paciente do grupo controle (93,8%).

Em relação ao uso de bochechos com clorexidina, os principais relatos de efeitos adversos foram provenientes, como esperado, dos indivíduos dos grupos T₁, T₃ e T₅ que utilizaram bochechos com o princípio ativo do medicamento. Vale ressaltar que todos os indivíduos disseram que usariam o bochecho novamente caso fosse necessário (Tabela 4). As principais queixas foram gosto metálico na boca, alteração do paladar e pigmentação de língua e dentes.

Tabela 1. Média (\pm DP) dos parâmetros clínicos, no exame inicial, 90 dias e 180 dias pós-terapia, para os seis grupos terapêuticos.

Variáveis	Grupos terapêuticos					
	Controle	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
	(RAR) n=20	(RAR+CLX) n=20	(RAR+M) n=20	(RAR+M+CLX) n=20	(RAR+M+A) n=19	(RAR+M+A+CLX) n=20
Gênero (Ma / Fe)	4 / 15	8 / 12	10 / 10	5 / 15	6 / 13	10 / 9
Idade (anos)	45,2 \pm 10,1	41,6 \pm 7,2	44,7 \pm 8,5	48,8 \pm 7,7	43,9 \pm 7,9	45,0 \pm 6,8
Exame inicial						
PS (mm)	3,7 \pm 0,5	3,9 \pm 0,8	3,7 \pm 0,6	3,6 \pm 0,4	3,8 \pm 0,5	3,9 \pm 1,3
NCI (mm)	4,4 \pm 0,8	4,3 \pm 1,1	4,1 \pm 0,8	4,1 \pm 0,6	4,4 \pm 0,6	4,2 \pm 1,1
% sítios						
IPV 1	80,0 \pm 16,0	76,6 \pm 17,0	72,5 \pm 17,2	79,9 \pm 17,9	78,7 \pm 15,0	77,3 \pm 15,4
ISG 1	37,1 \pm 26,4	36,2 \pm 27,2	36,5 \pm 25,5	36,0 \pm 22,2	40,0 \pm 28,1	22,7 \pm 25,5
SS 1	72,1 \pm 0,5	69,6 \pm 26,1	73,1 \pm 20,7	74,8 \pm 14,2	72,5 \pm 16,0	74,5 \pm 23,1
Sup1	0,91 \pm 0,8	1,2 \pm 2,2	3,3 \pm 8,8	0,2 \pm 0,6	5,4 \pm 8,3	3,5 \pm 9,8
Exame 90 dias						
PS (mm) *	3,1 \pm 0,6 ^b	3,0 \pm 0,7 ^b	2,9 \pm 0,5 ^b	2,6 \pm 0,3 ^a	2,7 \pm 0,4 ^a	2,7 \pm 0,6 ^a
NCI (mm)	3,8 \pm 0,8	3,4 \pm 1,1	3,4 \pm 0,7	3,2 \pm 0,7	3,6 \pm 0,7	3,3 \pm 1,1
% sítios						
IPV 1 *	41,1 \pm 21,5 ^b	31,9 \pm 18,5 ^a	27,5 \pm 13,5 ^a	22,7 \pm 22,8 ^a	38,0 \pm 22,3 ^b	25,7 \pm 12,2 ^a
ISG 1*	16,5 \pm 15,5 ^b	13,3 \pm 13,8 ^b	11,6 \pm 13,1 ^b	17,0 \pm 17,7 ^b	17,2 \pm 15,8 ^b	4,4 \pm 5,1 ^a
SS 1*	32,8 \pm 22,9 ^b	23,3 \pm 23,0 ^b	17,2 \pm 18,4 ^b	32,0 \pm 26,7 ^b	29,8 \pm 24,7 ^b	9,5 \pm 19,9 ^a
Sup 1	0,1 \pm 0,3	0,6 \pm 1,4	0,1 \pm 0,2	0	0	0
Exame 180 dias						
PS (mm) *	3,0 \pm 0,6 ^b	2,9 \pm 0,6 ^b	2,8 \pm 0,4 ^b	2,5 \pm 0,4 ^a	2,6 \pm 0,3 ^a	2,7 \pm 0,6 ^a
NCI (mm)*	3,8 \pm 0,7 ^b	3,4 \pm 1,1 ^b	3,3 \pm 0,7 ^b	3,1 \pm 0,7 ^b	3,3 \pm 0,5 ^b	3,0 \pm 1,0 ^a
% sítios						
IPV 1	35,3 \pm 22,9	25,9 \pm 14,0	28,5 \pm 17,8	31,1 \pm 22,2	34,4 \pm 22,6	27,8 \pm 17,0
ISG 1*	13,7 \pm 14,3 ^b	11,1 \pm 11,2 ^b	11,0 \pm 10,89 ^b	15,2 \pm 18,7 ^b	13,4 \pm 14,8 ^b	5,4 \pm 8,6 ^a
SS 1	18,7 \pm 20,1	18,5 \pm 20,9	13,5 \pm 15,8	18,8 \pm 27,5	15,8 \pm 23,4	8,8 \pm 12,7
Sup 1	0,2 \pm 0,5	0,8 \pm 3,3	0 \pm 0	0,2 \pm 0,9	0 \pm 0	0,1 \pm 0,3

RAR: Raspagem e alisamento radicular; CLX: Clorexidina; M: Metronidazol; A: Amoxicilina; PS: Profundidade de Sondagem; NCI: Nível Clínico de Inserção; IPV 1: Índice de Placa Visível (escore 1); ISG 1: Índice de Sangramento Gengival (escore 1); SS 1: Sangramento à Sondagem (escore 1); Sup 1: Supuração (escore 1).

* Teste Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

Teste Mann-Whitney: Letras distintas entre os tratamentos indicam as diferenças estatísticas existentes.

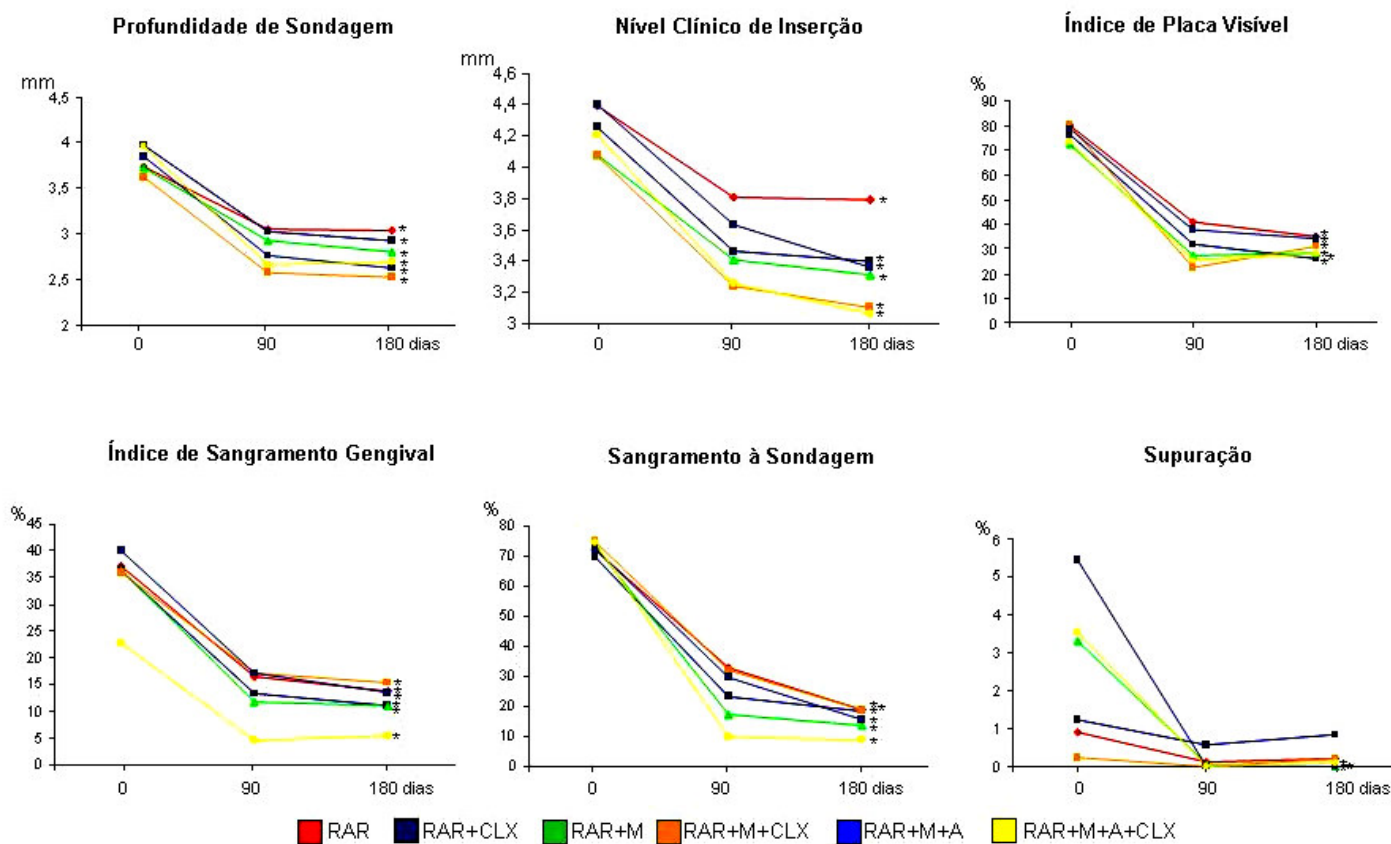


Figura 2. Médias dos parâmetros clínicos de boca toda analisados no início do estudo e aos 90 e 180 dias pós-terapia, nos seis grupos terapêuticos.

RAR: Raspagem e alisamento radicular; CLX: Clorexidina; M: Metronidazol; A: Amoxicilina.

Teste Friedman: Diferenças entre as médias em cada grupo, ao longo do período experimental (* $p < 0,05$).

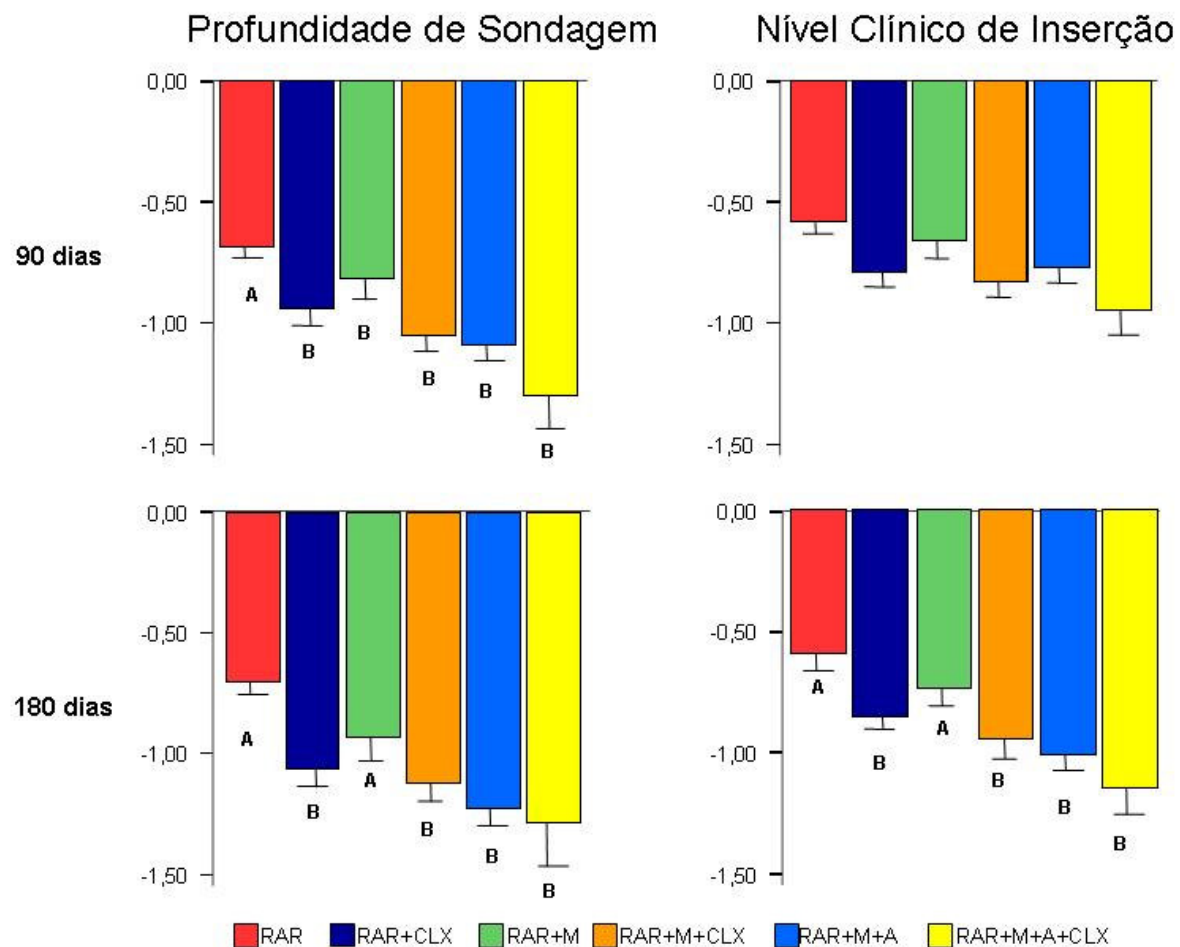


Figura 3. Alterações nas médias de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção, de boca toda, ocorridas entre a consulta inicial e os tempos 90 e 180 dias pós-terapia, nos seis grupos terapêuticos.

RAR: Raspagem e alisamento radicular; CLX: Clorexidina; M: Metronidazol; A: Amoxicilina.

Teste Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). Letras distintas indicam diferenças estatísticas entre os grupos (Teste U de Mann-Whitney, $p < 0,05$).

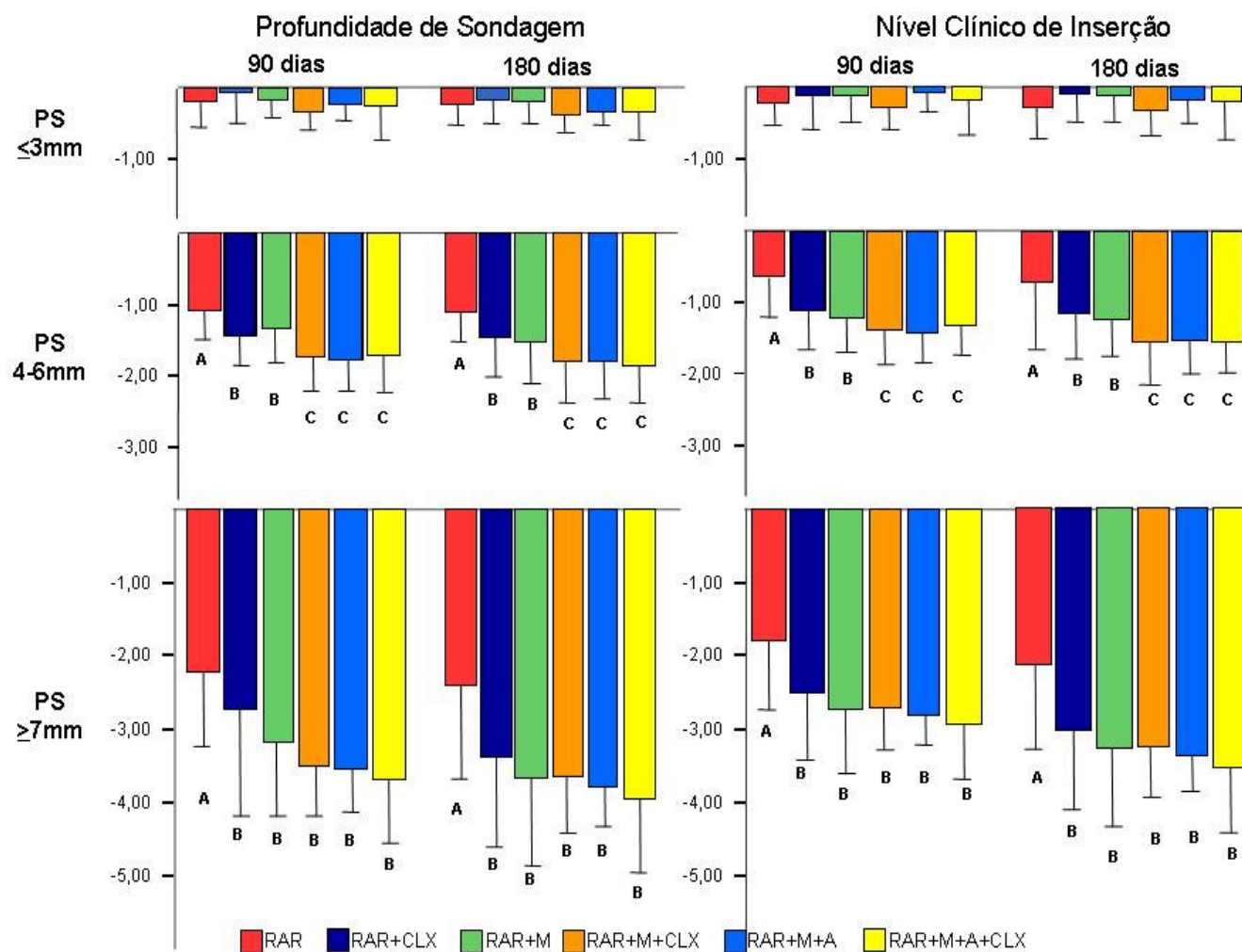


Figura 4. Alterações nas médias de profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção, de acordo com as categorias de profundidade de sondagem, ocorridas entre a consulta inicial e os tempos 90 e 180 dias pós-terapia, nos seis grupos terapêuticos.

RAR: Raspagem e alisamento radicular; CLX: Clorexidina; M: Metronidazol; A: Amoxicilina.

Teste Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). Letras distintas indicam diferenças estatísticas entre os grupos (Teste U de Mann-Whitney, $p < 0,05$).

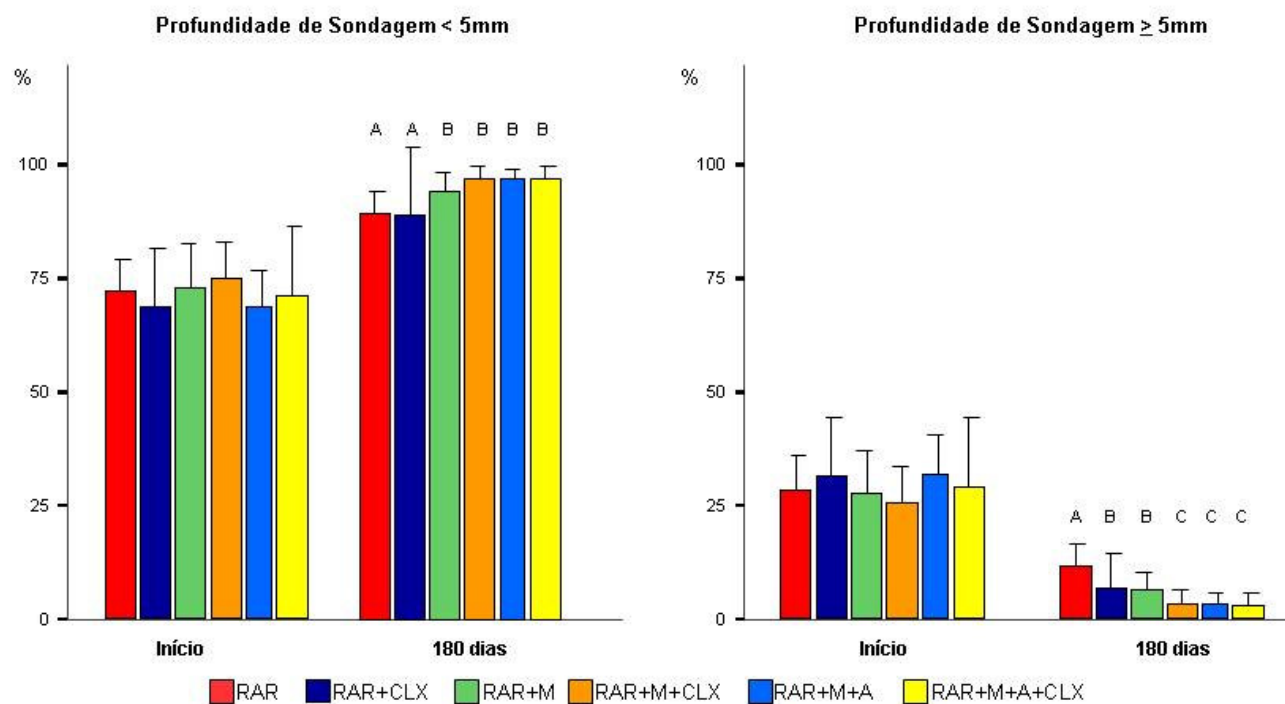


Figura 5. Freqüência de sítios periodontais com profundidade de sondagem < 5mm ou ≥ 5mm, nos seis grupos terapêuticos, no início do estudo e 180 dias pós-terapia.

RAR: Raspagem e alisamento radicular; CLX: Clorexidina; M: Metronidazol; A: Amoxicilina.

Teste Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). Letras distintas indicam diferenças estatísticas entre os grupos (Teste U de Mann-Whitney, $p < 0,05$).

Tabela 2. Frequências de distribuição (\pm DP) das alterações ocorridas no Nível Clínico de Inserção, aos 180 dias pós-terapia, nos seis grupos terapêuticos.

Alteração no NCI (%)	Grupos terapêuticos					
	Controle (RAR)	T ₁ (RAR+CLX)	T ₂ (RAR+M)	T ₃ (RAR+M+CLX)	T ₄ (RAR+M+A)	T ₅ (RAR+M+A+CLX)
Perda de inserção *	17,8 \pm 9,8 ^a	11,9 \pm 10,4 ^b	12,4 \pm 9,0 ^b	7,6 \pm 5,5 ^b	9,8 \pm 9,4 ^b	10,2 \pm 5,2 ^b
Sem alteração	36,7 \pm 8,2	30,3 \pm 9,9	32,9 \pm 10,8	27,2 \pm 13,4	24,8 \pm 13,7	27,1 \pm 13,2
Ganho de inserção						
0,1mm a 1,99mm	30,1 \pm 8,8	30,2 \pm 10,4	30,6 \pm 9,4	34,2 \pm 17,7	29,7 \pm 12,7	30,1 \pm 8,9
\geq 2mm *	15,4 \pm 8,8 ^a	27,6 \pm 18,2 ^b	24,1 \pm 12,7 ^b	31,0 \pm 21,6 ^c	35,7 \pm 25,1 ^c	32,6 \pm 18,1 ^c
\geq 0,1mm *	45,5 \pm 13,2 ^a	57,8 \pm 16,9 ^a	54,7 \pm 17,3 ^a	65,2 \pm 17,9 ^b	65,4 \pm 20,5 ^b	62,7 \pm 17,8 ^b

RAR: Raspagem e alisamento radicular; CLX: Clorexidina; M: Metronidazol; A: Amoxicilina; NCI: Nível Clínico de Inserção.

* Teste Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

Teste Mann-Whitney: Letras distintas entre os tratamentos indicam as diferenças estatísticas existentes.

Tabela 3. Percentual (%) das respostas afirmativas do questionário de efeitos adversos dos antibióticos, para os seis grupos terapêuticos.

Questionário	RAR	RAR + CLX	RAR + M	RAR + M/CLX	RAR + M/A	RAR + M/A/CLX
	C	T1	T2	T3	T4	T5
1. Você conseguiu tomar os medicamentos como lhe foi orientado?	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
2. Você sentiu algum mal-estar devido ao medicamento que tomou?	6,3	0,0	6,3	10,5	6,3	5,2
3. Sentiu náuseas ou vômito?	0,0	0,0	0,0	10,5	12,5	0
4. Teve diarreia neste período?	0,0	0,0	6,3	0	6,3	10,5
5. Sentiu algum gosto metálico na boca?	12,5	0,0	12,5	21,5	0,0	10,5
6. Sentiu dor de cabeça ou tontura?	0,0	0,0	6,3	0,0	12,5	15,7
7. Caso tenha sentido algum dos problemas das perguntas anteriores, isso atrapalhou o seu dia-a-dia?	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8. Os medicamentos provocaram mau humor ou irritação?	0,0	0,0	6,3	0,0	6,3	0,0
09. Sentiu fraqueza ou falta de ânimo para o trabalho?	0,0	0,0	6,3	0,0	6,3	0,0
10. Teve sono excessivo devido aos medicamentos?	12,5	5,9	6,3	0,0	0,0	0,0
11. Os horários do medicamento prejudicaram o seu dia-a-dia?	0,0	0,0	0,0	0,0	6,3	0,0
12. Você tomaria os medicamentos novamente caso fosse necessário?	93,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

RAR: Raspagem e alisamento radicular; CLX: Clorexidina; M: Metronidazol; A: Amoxicilina;

Tabela 4. Percentual (%) das respostas afirmativas do questionário de efeitos adversos dos enxaguatórios, para os seis grupos terapêuticos.

Questionário	RAR	RAR + CLX	RAR + M	RAR + M/CLX	RAR + M/A	RAR + M/A/CLX
	C	T1	T2	T3	T4	T5
1) Sentiu gosto metálico na boca?	12,5	17,6	6,3	31,6	12,5	26,3
2) Sentiu sensação de ardência?	6,3	5,9	6,3	31,6	6,3	26,3
3) Percebeu descamação na mucosa?	0,0	11,8	12,5	10,5	0,0	15,7
4) Sentiu alteração de paladar?	12,5	35,3	12,5	23,3	12,5	31,6
5) Seus dentes mancharam?	0,0	11,8	0,0	5,2	0,0	5,2
6) Sua língua manchou?	0,0	11,8	0,0	10,5	0,0	15,7
7) O uso do bochecho provocou mau humor?	0,0	5,9	6,3	0,0	0,0	0,0
8) Os horários de uso prejudicaram seu dia-a-dia?	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
9) Você usaria o bochecho novamente caso fosse necessário?	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

RAR: Raspagem e alisamento radicular; CLX: Clorexidina; M: Metronidazol; A: Amoxicilina;

5. DISCUSSÃO

Ainda não está definida na literatura uma terapia ideal para o tratamento das periodontites. Embora a RAR, seja considerada a terapia convencional no tratamento da periodontite crônica, seus efeitos positivos em longo prazo são questionáveis, devido à necessidade dos indivíduos, portadores da doença, permanecerem sob manutenção periodontal após o tratamento mecânico, para que os níveis de inserção periodontal e a saúde gengival sejam mantidos estáveis (AXELSSON & LINDHE, 1981; CUGINI et al., 2000). Como a doença periodontal crônica é reconhecida como a forma mais comum de periodontite (FLEMMING, 1999), é de suma importância que se defina uma terapia mais efetiva que a RAR somente.

Na busca de potencializar os efeitos benéficos da RAR e alcançar resultados clínicos mais previsíveis e duradouros a associação de antibióticos sistêmicos e/ou controle do biofilme supra gengival (químico ou mecânico), têm sido propostos na literatura, e os resultados destes estudos mostraram maiores benefícios clínicos e microbiológicos nos indivíduos que receberam a combinação de terapias (FERES et al., 2001; WINKEL et al., 2001; ROONEY et al., 2002; CARVALHO et al., 2004 e 2005., GURSKY, 2005; FAVERI et al., 2006b; HAFFAJEE et al., 2007 e 2008; MATARAZZO et al., 2008).

O tratamento das infecções periodontais com associação de antibióticos sistêmicos permite efeitos microbiológicos mais favoráveis e conseqüentemente benéficos clínicos, devido à capacidade dos antimicrobianos sistêmicos alcançarem os patógenos periodontais localizados em sítios profundos através de sua presença no fluido crevicular. A presença do antibiótico na saliva promove redução ou supressão dos patógenos em outras áreas da cavidade oral, como língua e mucosas, diminuindo a possibilidade de re-infecção dos sítios periodontais tratados (SLOTS et al., 2004).

Outra via de recontaminação de suma importância é a via supra gengival. Independente da terapia aplicada, o controle rigoroso do biofilme supra gengival é fundamental para o sucesso em longo prazo do tratamento periodontal (SANZ et al., 2008). Junto à excelente higiene oral realizada diariamente pelo paciente, o controle químico do biofilme supra gengival pode auxiliar na manutenção da saúde

periodontal. O controle químico quando comparado à RMPS possui a vantagem de não necessitar da presença do paciente no consultório e agir eficazmente sobre outras áreas da cavidade oral além dos dentes (FAVERI, 2005; GURSKY, 2005).

Sendo assim o objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações clínicas promovidas pela terapia de RAR combinada ao uso sistêmico de antibióticos (metronidazol/amoxicilina ou metronidazol) e ao controle do biofilme supra gengival, por meio de bochechos de clorexidina, no tratamento da periodontite crônica.

A terapia controle foi RAR por ser considerado um procedimento padrão no tratamento da doença periodontal crônica. Uma vez que a clorexidina é considerada um antisséptico “padrão ouro” (LOESCHE, 1979; EATON et al., 1997; ERNST et al., 1998; SEKINO et al., 2003), neste estudo foi preconizado bochecho de clorexidina a 0,12%, 2 vezes ao dia, de acordo com Eaton et al. (1997), que observaram redução do índice de placa e da inflamação gengival, quando esta concentração e frequência do antisséptico foram utilizadas. Em relação ao tempo de utilização, este estudo seguiu o protocolo de Gursky (2005), Faveri (2005) e Faveri et al. (2006b) que propuseram o uso deste antimicrobiano por 63 dias, e instituíram 2 intervalos de 3 dias na tentativa de minimizar os efeitos colaterais causados pelo uso contínuo da clorexidina.

Quanto à antibioticoterapia sistêmica empregada neste estudo, as duas terapias metronidazol e a associação metronidazol e amoxicilina, foram selecionadas com base em estudos anteriores que sugeriram a efetividade clínica e microbiológica desses antibióticos sistêmicos no tratamento da periodontite crônica (FERES et al., 2001; WINKEL et al., 2001; ROONEY et al., 2002; HAFFAJEE et al., 2007; MOEINTEGHAVI et al., 2007; MATARAZZO et al., 2008; CIONCA et al., 2009). Por outro lado, no estudo de Carvalho et al (2004), o uso do metronidazol sistêmico associado à RAR apresentou efeitos clínicos equivalentes aos obtidos com a terapia mecânica somente, pois não houve diferenças estatísticas entre os resultados das duas terapias aos 90 dias após o tratamento.

A combinação da RAR apenas à amoxicilina não foi avaliada no presente estudo pelo fato desta terapia ter um efeito menos eficaz e duradouro sobre os patógenos periodontais do que quando se utiliza apenas o metronidazol (FERES et al., 2001; ROONEY et al., 2002) ou a associação destes dois antibióticos (WINKEL et al., 2001; ROONEY et al., 2002; MOEINTEGHAVI et al., 2007).

Ainda não foram estabelecidos o tempo de administração e a dosagem ideal do metronidazol/amoxicilina para o tratamento da infecção periodontal. Este estudo seguiu a recomendação de Montvale (1992) no *Physicians Desk Reference (Medical Economics Staff)*, que recomenda até 1.500 mg/dia de metronidazol para tratar infecções anaeróbias, e da ANVISA – DICIONÁRIO de ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS (2007), que recomenda até 1.500 mg/dia de amoxicilina. O presente estudo utilizou metronidazol e/ou amoxicilina durante 14 dias, iniciada junto com a RAR e está em concordância com outros autores (HAFFAJEE et al., 2007 e 2008; MATARAZZO et al., 2008). A utilização da antibioticoterapia por duas semanas está dentro dos limites biológicos aceitáveis e tem sido utilizada no tratamento de outras infecções, como no caso de úlceras gástricas causadas por *Helicobacter pylori* (UYGUN et al., 2007). A escolha deste protocolo terapêutico, 14 dias de antibioticoterapia iniciada junto com a RAR, visou à disponibilidade da droga no ambiente subgingival pelo máximo de tempo possível em que a RAR estivesse sendo realizada. Para melhores efeitos da antibioticoterapia os sítios mais comprometidos foram instrumentados nas primeiras duas semanas do tratamento.

Nos dias atuais sabe-se que os antibióticos, quando necessários, devem ser utilizados como parte integrante da terapia periodontal inicial, com o objetivo de driblar o efeito protetor do biofilme, ou seja, o uso exclusivo de antibióticos sem a RAR não é indicado (SANZ et al., 2008). Porém, em que momento da terapia mecânica o agente deve ser administrado ainda não está totalmente definido. Alguns estudos iniciaram a administração dos antibióticos logo após a RAR (LOESCHE et al., 1992; CARVALHO et al., 2004 e 2005; CIONCA et al., 2009) enquanto outros o fizeram concomitantemente ao procedimento mecânico (HAFFAJEE et al. 2007; MATARAZZO et al., 2008). Uma forte razão para a utilização concomitante das duas terapias é a redução drástica e rápida dos periodontopatógenos, que parece ser um ponto crucial para provocar uma transformação profunda na composição da microbiota subgingival, promovendo um perfil mais compatível com saúde, e a conseqüente manutenção dos resultados clínicos benéficos por longos períodos.

Em relação aos efeitos colaterais das drogas, dois questionários foram empregados neste estudo, sendo um para os antibióticos sistêmicos e outro voltado para o antisséptico local (ANEXOS B e C). Poucos efeitos adversos foram detectados (Tabelas 2 e 3). É importante salientar que, apesar de certos indivíduos

terem relatado algumas reações colaterais ao uso do metronidazol, da combinação metronidazol/amoxicilina e da clorexidina, em nenhum caso as medicações foram interrompidas por esse motivo. Os impactos relatados pelo próprio paciente devem ser considerados com cautela, pois as respostas podem apresentar uma variação subjetiva. Neste estudo foi possível observar que a variação subjetiva existe, pois alguns indivíduos que ingeriram ou bochecharam placebo relataram certos desconfortos devido à utilização dos medicamentos (Tabelas 3 e 4).

Apesar de todas as terapias terem levado a uma redução significativa nas médias de boca toda em todos os parâmetros clínicos aos 180 dias pós-terapia (Figura 2), os grupos T₁, T₃-T₅ apresentaram as maiores reduções ($p > 0,05$) nas médias de PS e NCI em relação aos grupos C e T₂. Outros estudos também sugeriram efeitos clínicos benéficos adicionais à RAR quando indivíduos com periodontite são tratados com associação de terapias (WINKEL et al., 1997; SÖDER et al., 1990; LÓPEZ et al., 2000; FERES et al., 2001; WINKEL et al., 2001; ROONEY et al., 2002; CARVALHO et al., 2004; DANNEWITZ et al., 2007; HAFFAJEE et al., 2007; MOEINTAGHAVI et al., 2007; CIONCA et al., 2009). Em relação aos grupos T₂ (RAR+M) e T₄ (RAR+M+A), outros autores também encontraram os melhores resultados na associação do metronidazol e amoxicilina à RAR quando comparados ao metronidazol somente (ROONEY et al., 2002; MATARAZZO et al., 2008).

Quando os sítios foram subdivididos de acordo com a PS inicial em rasos ($PS \leq 3\text{mm}$), intermediários ($PS 4-6\text{mm}$) ou profundos ($PS \geq 7\text{mm}$), apesar de todos os grupos terem mostrado melhoras clínicas (Figura 4), é possível observar que os grupos que associaram terapias mostraram os resultados mais satisfatórios. Os sítios inicialmente intermediários apresentaram a melhor resposta clínica na redução de PS e NCI nos grupos que associaram duas ou mais terapias à RAR (T₃, T₄ e T₅). Quando os sítios profundos foram considerados, maiores reduções nas médias de PS e NCI foram notadas. Essas reduções foram mais pronunciadas nos grupos T₁ - T₅ em comparação ao grupo C. Tais resultados corroboram com outros estudos que mostram o efeito clínico benéfico da associação de metronidazol ou amoxicilina/metronidazol à RAR em sítios intermediários e profundos (LOESCHE et al., 1981; LEKOIVIC et al., 1983; JOYSTON-BECHAL et al., 1984; LOESCHE et al., 1984; JOYSTON-BECHAL et al., 1986; FERES et al., 2001; WINKEL et al., 2001; HAFFAJEE et al., 2007; MATARAZZO et al., 2008).

Dados importantes foram obtidos com a combinação da RAR ao bochecho prolongado com digluconato de clorexidina 0,12% (T₁). Esta terapia levou a resultados clínicos semelhantes aos observados no grupo de RAR e metronidazol (T₂) em várias análises dos dados (Figuras 4 e 5, e Tabela 2). Estudos prévios sugerem a importância da manutenção de baixos índices de placa durante e após a fase ativa da terapia mecânica, como no caso do protocolo de RMPS proposto por Ximénez-Fyvie et al. (2000) e de utilização da clorexidina e RAR sugerido por Faveri (2005) e Faveri et al. (2006b). Em concordância com os dados do presente estudo, Faveri et al. (2006b) e Siroto (2008) mostraram que a associação de RAR e bochecho de clorexidina foi mais efetiva em reduzir os parâmetros clínicos periodontais do que a terapia mecânica isoladamente.

Resultados clínicos específicos para os parâmetros PS e NCI foram mais favoráveis com a combinação de três ou mais terapias (grupos T₃ = RAR+M+CLX; T₄ = RAR+M+A e T₅ = RAR+M+A+CLX), evidenciados na Figura 5 e na Tabela 2. Acreditamos que este estudo seja o primeiro a comparar todos esses protocolos terapêuticos, assim, comparações diretas com resultados de outros estudos tornam-se mais difíceis. Os indivíduos que receberam as terapias combinadas mostraram a menor frequência de sítios remanescentes com PS \geq 5mm (T₃ = 3,3%, T₄ = 3,3% e T₅ = 3,2%, $p > 0,05$), sendo que os percentuais observados correspondem a aproximadamente 4 sítios por paciente. Estes três grupos também apresentaram a maior frequência de sítios que ganharam 2mm ou mais de inserção clínica, sendo 31,0% para o grupo T₃, 35,7% no T₄ e 32,6% no T₅. De maneira mais abrangente, todos os grupos que associaram terapias (T₁ - T₅), 180 dias após o tratamento, obtiveram maior redução do número de sítios com PS \geq 5mm, comparados ao grupo controle (RAR). Resultados parecidos foram observados por Cionca et al. (2009), sendo que no grupo que recebeu apenas RAR a média do número de sítios com PS > 4mm e SS foi 3,0 por paciente, enquanto no grupo que recebeu RAR e antibioticoterapia foi 0,4 por paciente. Os autores sugerem que estes resultados alteram a opinião atual de que a associação de antibióticos à RAR deve ser uma opção terapêutica restrita a grupos específicos de pacientes periodontais.

Outro ponto a ser considerado quanto aos melhores resultados dos grupos T₃, T₄ e T₅ é a ausência de diferença estatística entre os dados destes grupos. A associação da RAR + metronidazol à amoxicilina + clorexidina (grupo T₅) não promoveu melhora clínica significativa quando comparado à associação da RAR

+ metronidazol com clorexidina (grupo T₃) ou com a amoxicilina somente (grupo T₄). Mais uma vez parece evidente o importante papel da clorexidina no controle do biofilme supra gengival durante a fase ativa do tratamento periodontal (FAVERI et al., 2006b; SIROTTA, 2008), pois os benefícios alcançados pela associação da clorexidina (controle químico local) foram semelhantes àqueles obtidos com a amoxicilina (controle químico sistêmico).

Nos protocolos terapêuticos propostos neste estudo o metronidazol e a clorexidina se destacaram e permitiram que bons resultados clínicos fossem alcançados. Dois pontos devem ser considerados, sendo o primeiro o fato de que os dados clínicos obtidos refletem a composição da microbiota subgengival dos sítios tratados (HAFFAJEE et al., 2008) e, o segundo fato é a reconhecida atividade antimicrobiana do metronidazol e da clorexidina. Neste sentido, a clorexidina tem o papel fundamental de impedir que os periodontopatógenos presentes em toda cavidade oral migrem do ambiente supra gengival e de outros nichos orais (MAGER et al., 2003; FAVERI et al., 2006a; JOHNSON et al., 2008) para os sítios subgengivais recém-tratados, durante a fase de cicatrização. Por outro lado, o metronidazol atua na redução específica destes patógenos no biofilme e/ou tecidos do ambiente subgengival (TELES et al., 2006).

Sendo assim, o acompanhamento longitudinal dos indivíduos participantes do estudo deverá mostrar se os benefícios clínicos observados até o momento serão mantidos e, além disso, se alguma terapia específica evidenciará melhores resultados. Certamente, os resultados futuros serão de grande importância para a tomada de decisão nas escolhas terapêuticas a serem propostas no tratamento da doença periodontal crônica.

6. CONCLUSÃO

Em relação ao tratamento da periodontite crônica, a partir dos resultados obtidos seis meses pós-terapia, é possível concluir que:

* A associação de antibióticos e/ou do controle químico do biofilme supra gengival à RAR promoveu melhoras clínicas superiores à RAR somente.

* Benefícios clínicos mais marcantes foram evidenciados nos indivíduos que receberam três ou mais terapias associadas (grupos T₃, T₄ e T₅).

* A terapia de RAR junto ao uso sistêmico de antibióticos (metronidazol e amoxicilina) e ao controle do biofilme supra gengival, por meio do uso de bochechos de clorexidina (T₅), proporcionou resultados clínicos semelhantes às terapias de RAR e metronidazol associadas à amoxicilina (T₄) ou à clorexidina (T₃).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005 Nov;43(11): 5721–5732.

Abu-Fanas SH, Drucker DB, Hull PS. Amoxicillin with clavulanic acid and tetracycline in periodontal therapy. *J Dent.* 1991 Apr;19(2):97-9.

Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000.* 2004;36:121-45.

Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975(4);25:229-35.

Albandar JM, Germo P, Preus HR. Chlorhexidine use after two decades of over-the-counter availability. *J Periodontol.* 1994;65:109-112.

Araujo MBW, Hovey KM, Benedek JR, Grossi SG, Dorn J, Wactawski-Wende J, Genco RJ, Trevisan M. Reproducibility of Probing depth measurements using a constant-force electronic probe: Analysis of inter-and intraexaminer variability. *J Periodontol.* 2003 Dec;74(12):84.

Axelsson P, Lindhe J. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1981;8(4):281-94.

Carvalho LH, D'Avila GB, Leão A, Goncalves C, Haffajee AD, Socransky SS. Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population II - microbiological results. *J Clin Periodontol.* 2005;32:406-11.

Carvalho LH, D'Avila GB, Leão A, Haffajee AD, Socransky SS, Feres M. Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population: I. clinical results. *J Clin Periodontol.* 2004 Dec; 31(12):1017-76.

Chaves E, Ryerson C, Snyder B, Jeffcoat M. Effect of systemic tetracycline therapy on specific bacterial antigens and bone height. *J Dent Res* 26, abstract 114, 1995.

Christie P, Claffey N, Renvert S. The use of 0,2% of chlorhexidine in the absence of a structure mechanical regimen of oral hygiene following the non-surgical treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1998;25(1):15-23.

Ciancio SG, Slots J, Reynolds HS, Zambon JJ, McKenna JD. The effect of short-term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora. *J Periodontol.* 1982 Sep;53(9):557-61.

Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombeli A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009 Mar;80(3):364-17.

Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2002 May;29 Suppl 2:6-16.

Colombo AP, Haffajee AD, Dewhirst FE, Paster BJ, Smith CM, Cugini MA, Socransky SS. Clinical and microbiological features of refractory periodontitis subjects. *J Clin Periodontol.* 1998;25:169-180.

Colombo APV, Teles RP, Torres MC, Rosalém W, Mendes MC, Souto RM. Effects of non-surgical mechanical therapy on the subgingival microbiota of Brazilians with untreated chronic periodontitis: 9-month results. *J Periodontol.* 2005;76:778-84.

Crout RJ, Lee HM, Schroeder K, Crout H, Ramamurthy NS, Wiener M, Golub LM. The "cyclic" regimen of low-dose doxycycline for adult periodontitis: a preliminary study. *J Periodontol.* 1996 May;67(5):506-14.

Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent Jr RL, Socransky SS. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *J Clin Periodontol.* 2000 Jan;27(1):30-6.

Dannewitz B, Pohl S, Eickholz P, Kim TS. Clinical and microbiological effects of a combined mechanic-antibiotic therapy in subjects with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *Am J Dent.* 2007 Jun;20(3):153-6.

Dastoor SF, Travan S, Neiva RF, Rayburn LA, Giannobile WV, Wang HL. Effects of adjunctive systemic azithromycin with periodontal surgery in the treatment of chronic periodontitis in smokers: a pilot study. *J Periodontol.* 2007 Oct; 78(10):1887-96.

DICIONÁRIO de especialidades farmacêuticas 2006/07. 35. ed. Rio de Janeiro: EPUC, 2007.

Eaton KA, Rimini FM, Zak E, Brookman DJ, Hopkins LM, Cannell PJ, et al. The effects of a 0.12% chlorhexidine-digluconate-containing mouthrinse versus a placebo on plaque and gingival inflammation over a 3-month period. A multicentre study carried out in general dental practices. *J Clin Periodontol.* 1997;24(3):189-97.

Elter JR, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Meta-analysis of the effect of systemic metronidazole as an adjunct to scaling and root planning for adult periodontitis. *J Periodont Res.* 1997;32(6):487-96.

Ernst CP, Prockl K, Willershausen B. The effectiveness and side effects of 0.1% and 0.2% chlorhexidine mouthrinses: a clinical study. *Quintessence Int.* 1998;29(7):443-8.

Faveri M. Controle mecânico e químico da placa dentária supragengival associado à raspagem e alisamento radicular - estudo clínico e microbiológico [dissertação]. Guarulhos, SP: Universidade Guarulhos; 2005.

Faveri M, Feres M, Shibli JA, Hayacibara RF, Hayacibara MM, Figueiredo LC. Microbiota of the dorsum of the tongue after plaque accumulation: an experimental study in humans. *J Periodontol.* 2006(a);77(9):1539-46.

Faveri M, Gursky LC, Feres M, Shibli JA, Salvador SL, Figueiredo LC. Scaling and root planing and chlorhexidine mouthrinses in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2006(b);33(11):819-28.

Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS. Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. *J Clin Periodontol.* 2001 Jul;28(7):597-609

Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS. Effect of systemically administered metronidazole on subgingival plaque composition. *J Dent Res.* 1999a; 78:542.

Feres M, Haffajee AD, Gonçalves C, Allard K, Som S, Smith C et al. Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (I). Effect on the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* 1999b Dec;26(12):775-83

Feres M, Haffajee AD, Gonçalves C, Allard K, Som S, Smith C et al. Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (II). Effect on antibiotic resistance of subgingival species. *J Clin Periodontol.* 1999c Dec;26(12):784-92.

Flemming TF. Periodontitis. *Annals of Periodontology.* 1999 Dec;4:32-37.

Freeman E, Ellen RP, Thompson G, Weinberg SE, Song M, Lazarus RH. Gingival crevicular fluid concentration and side effects of minocycline: a comparison of two dose regimens. *J Periodontol.* 1992 Jan;63(1):13-8.

Gjermeo P. Chlorhexidine and related compounds. *J Dent Res.* 1989;68:1602-1608.

[Gomi K, Yashima A, Lino F, Kanazashi M, Nagano T, Shibukawa N et al.](#) Drug concentration in inflamed periodontal tissues after systemically administered azithromycin. *J Periodontol.* 2007a May;78(5):918-23.

[Gomi K, Yashima A, Nagano T, Kanazashi M, Maeda N, Arai T.](#) Effects of full-mouth scaling and root planing in conjunction with systemically administered azithromycin. *J Periodontol.* 2007b Mar;78(3):422-9.

Gonçalves C. Efeitos clínicos e microbiológicos do emprego de tetraciclina local ou sistêmica associada à terapia periodontal básica [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2000.

Gursky LC. Efeito do controle da placa supragengival na recolonização bacteriana subgingival após raspagem e alisamento radiculares [dissertação]. Guarulhos, SP: Universidade Guarulhos; 2005.

Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1997(a) May;24(5):324-34.

Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. *J Clin Periodontol*. 1997(b); 24:767-776.

[Haffajee AD, Patel M, Socransky SS](#). Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2008 Apr;23(2):148-57.

Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003(b);8(1):115-81.

Haffajee AD, Teles RP, Socransky SS. The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. *Periodontol 2000*. 2006;42: 219-258.

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.

Hellden LB, Listgarten MA, Lindhe J. The effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1979;6:222-30.

Helovuo H, Hakkarainen k, Paunio K. Changes in the prevalence of subgingival enteric rods, staphylococci and yeasts after treatment with penicillin and erythromycin. *Oral Microbiol Immunol*. 1993 Apr;8(2):75-9.

Helovuo H, Paunio K. Effects of penicillin and erythromycin on the clinical parameters of the periodontium. *J Periodontol*. 1989 Aug;60(8):467-72.

Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2002; 29 (Suppl 3):136-59.

Hull PS, Abu FS, Drucker DB. Evaluation of two antibacterial agents in the management of rapidly progressive periodontitis. *J Dent Res*. 1989 Apr;68(4):564, Abstract 46.

Ingham HR, Selkon JB, Hale JH. The antibacterial activity of metronidazole. *J Antimicrob Chemother*. 1975 Aug;1:355-361.

Johnson JD, Chen R, Lenton PA, Zang G, Hinrichs JE, Rudney JD. Persistence of extracrevicular bacterial reservoirs after treatment of aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2008 Dec;79(12):2305-12.

Joyston-Bechal S, Smales FC, Duckworth R. Effect of metronidazole on chronic periodontal disease in subjects using a topically applied chlorhexidine gel. *J Clin Periodontol*. 1984 Jan;11(1):53-62.

Joyston-Bechal S, Smales FC, Duckworth R. A follow-up study 3 years after metronidazole therapy for chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1986 Nov;13(10):944-9.

Kornman KS, Newman MG, Moore DJ, Singer RE. The influence of supragingival plaque control on clinical and microbial outcomes following the use of antibiotics for the treatment of periodontitis. *J Periodontol.* 1994;65(9):848-54.

Kulik EM, Lenkeit K, Chenux S, Meyer J. Antimicrobial susceptibility of periodontopathogenic bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2008 May;61(5):1087-91.

Lekovic V, Kenney EB, Carranza FAJ, Endres B. The effect of metronidazole on human periodontal disease: a clinical and bacteriological study. *J Periodontol.* 1983 Aug;54(8):476-80.

Lindhe J, Liljenberg B, Adielson B, Borjesson I. Use of metronidazole as a probe in the study of human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1983a Jan;10(1):100-12.

Lindhe J, Liljenberg B, Adielsson B. Effect of long-term tetracycline therapy on human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1983b Nov;10(6):590-601.

[Lindhe J, Nyman S.](#) The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health: a longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. *J Clin Periodontol.* 1975 Apr;2(2):67-79.

Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol.* 1986;13:431-45.

Löe H, Anerud A, Boysen H, Smith M. The natural history periodontal disease in man: the rate of periodontal destruction before 40 years of age. *J Periodontol.* 1978 Dec;49(12):607-20.

Löe H, Schiott CR. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodontal Res.* 1970;5(2):79-83.

Löe H, Theilade E, Jensen, SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965 May-Jun;36:177-87.

Löe H, Theilade E, Jensen, SB, Schiott CR. Experimental gingivitis in man. III. Influence of antibiotics on gingival plaque development. *J Periodontol Res.* 1967;2(4):282-9.

Loesche WJ. Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sci Rev.* 1976;9:65-107.

Loesche, WJ. Clinical and microbiological aspects of chemotherapeutic agents used according to the specific plaque hypothesis. *Journal of Dental Research*.1979;58:2404-241

Loesche WJ, Giordano JR, Hujoel P, Schwarcz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J Clin Periodontol*. 1992 Feb;19(2):103-12.

Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Hutchinson R, Rau CF, Walsh L, Schork MA. Nonsurgical treatment of patients with periodontal disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996 May;81(5):533-43.

Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease: results after five years. *J Am Dent Assoc*. 2002;133(3):311-20.

Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease: results after 6.4 years. *Gen Dent*. 2005;53(4):298-306.

Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Caffessee R, Stoll J. Metronidazole therapy for periodontitis. *J Periodontal Res*. 1987 May;22(3):224-6.

Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujoel PP. Effects of metronidazole on periodontal treatment needs. *J Periodontol*. 1991 Apr;62(4):247-57.

Loesche WJ, Syed SA, Morrison EC, Kerry GA, Higgins T, Stoll J. Metronidazole in periodontitis. I. Clinical and bacteriological results after 15 to 30 weeks. *J Periodontol*. 1984 Jun;55(6):325-35.

Loesche WJ, Syed SA, Morrison EC, Laughon B, Grossman NS. Treatment of periodontal infections due to anaerobic bacteria with short-term treatment with metronidazole. *J Clin Periodontol*. 1981 Feb;8(1):29-44

Loesche WJ, Syed SA, Schmidt E, Morrison EC. Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. *J Periodontol*. 1985 Aug;56(8):447-56.

López NJ, Gamonal JA. Effects of metronidazole plus amoxicillin in progressive untreated adult periodontitis: Results of a single 1-week course after 2 and 4 months. *J Periodontol*. 1998 Nov;69(11):1291-8.

López NJ, Gamonal JA, Martinez B. Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis. A follow-up study. *J Periodontol*. 2000 Jan;71(1):79-89.

López NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2006 Sep;33(9):648-60.

Lovdal A, Aron A, Waerhaugh J. Evidence of clinical manifestations of periodontal disease in light of oral hygiene and calculus formation. *J Am Dent Assoc*. 1958; 56:21-33.

Mager DL, Haffajee AD, Socransky SS. Effects of periodontitis and smoking on the microbiota of oral mucous membranes and saliva in systemic healthy subjects. *J Clin Periodontol*. 2003; 30(12):1031-7.

Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Hill R, Sohren S, Fenno JC et al. Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Periodont*. 2005 Mar;76(3):426-36.

Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SE, Faveri M, Feres M. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2008 Oct;35(10):885-96.

Mc Coy LC, Wehler CJ, Rich SE, Garcia RI, Miler DR, Jones JA. Adverse events associated with chlorhexidine use: results from the department of veterans affair dental diabetes study. *J Am Dent Assoc*. 2008 Feb;139(2):178-83.

Moeintaghavi A, Talebi-ardakani MR, Haerian-ardakani A, Zandi H, Taghipour S, Fallahzadeh H, et al. Adjunctive effects of systemic amoxicillin and metronidazole with scaling and root planning: a randomized, placebo controlled clinical trial. *J Contemp Dent Pract*. 2007 Jul;1;8(5):51-9.

Montgomery EH. Antibióticos antibacterianos. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ. *Farmacologia e terapêutica para dentistas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 468-502.

Montvale, NJ. Medical Economics Co; Physicians' Desk Reference. 46th ed. 1992. 2170-4.

Müller HP, Lange DE, Muller RF. Concentrations of actinomycetemcomitans in subgingival plaque following short-term minocycline therapy German. *Dtsch Zahnarztl Z*. 1990 Aug;45(8):462-5.

Müller HP, Lange DE, Muller RF. A 2-year study of adjunctive minocycline-HCl in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol*. 1993 Jun;64(6):509-19.

Neely AL, Holford TR, Løe H, Anerud A, Boysen H. The natural history of periodontal disease in man. Risk factors for progression of attachment loss in individuals receiving no oral health care. *J Periodontol*. 2001;72:1006-1015.

Pahkla ER, Koppel T, Saag M, Pahkla R. Metronidazole concentrations in plasma, saliva and periodontal pockets in patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005 Feb;32(2):163-6.

Pavicic MJAMP, van Winkelhoff AJ, Douqué NH, Steures RWR, Graaff J. Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis a 2-year evaluation. *J Clin Periodontol*. 1994 Feb;21(2):107-12.

Poulet PP, Duffaut D, Barthet P, Brumpt I. Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Feb;55(3):347-351.

Quirynen M, Mongardini C, Soete M, Pauwels M, Coucke W, Van Eldere J et al. The role of chlorhexidine in the one stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol* 2000;27(8):578-89.

Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxicillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol.* 2002 Apr;29(4):342-50.

Rosling B, Serino G, Hellstrom Mk, Socransky SS, Lindhe J. Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy: findings from subjects with normal and high susceptibility to periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2001 Mar;28(3):241-9.

Russel AL. Epidemiology of periodontal disease: a review of the literature. *Int Dent J.* 1967;17:282-96.

Sanz M, Teughels W, Adriens P, Armitage G, Baehni P, Chapple I, et al. Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008;35(suppl.8):3-7.

Schei O, Waerhaugh J, Lovdal A, Aron A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *J Periodontol.* 1959;30:7-16.

Schiott CR, Løe H, Jensen SB, Kilian M, Davies RM, Glavind K. The effect of chlorhexidine mouthrinses on the human oral flora. *J Periodontal Res.* 1970;5(2):84-9.

Schroeder K, Ramamurthy NS, Sczepanek KA. Low-dose doxycycline prevents attachment loss in adult periodontitis. *J Dent Res.* 1992;71:758.

Scopp IW, Froum SJ, Sullivan M, Kaz&jian G, Wank D, Fine A. Tetracycline: a clinical study to determine its effectiveness as long-term adjuvant. *J Periodontol.* 1980 Jun;51(6):328-30.

Sekino S, Ramberg P, Uzel NG, Socransky SS, Lindhe J. Effect of various chlorhexidine remens on salivary bacteria and de novo plaque formation. *J Clin Periodontol.* 2003; 30:919-925.

Siroto TO. Raspagem e alisamento radicular associada ao metronidazol sistêmico e ao bochecho com clorexidina no tratamento da periodontite crônica - Estudo clínico [dissertação]. Guarulhos, SP: Universidade Guarulhos; 2008.

- Slots J, Mashimo P, Levine MJ, Genco RJ. Periodontal therapy in humans. I. microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol.* 1979 Oct;50(10):495-509.
- Slots J, Rosling B. Suppressing of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol.* 1983; 10:465-486.
- Slots S, Research, Science and Therapy Committee American Academy of Periodontology. Position paper: Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2004; 75:1553-1565.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C., Kent Jr RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998 Feb;25(2):134-44.
- Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000. 2002;28:12-55.
- Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontology* 2000. 1994a Jun;5:7-25.
- Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE. Checkerboard DNA-DNA hybridization. *Biotechniques.* 1994b Oct;17(4):788-92.
- Tanner AC, Haffer C, Bratthall GT, Visconti RA, Socranski SS. A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. *J Clin Periodontol.* 1979;6(5):278-07.
- Teles RP, Haffajee AD, Socransky SS. Microbiological goals of periodontal therapy. *Periodontol* 2000. 2006;42:180-218.
- Thelaide E, Wright WH, Jensen SB, Løe H. Experimental gingivitis in man, II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodont Res.* 1966;1:1-13.
- Uygun A, Kadayifci A, Safali M, Ilgan S, Bagci S. The efficacy of bismuth containing quadruple therapy as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori*. *J Dig Dis.* 2007 Nov;8(4):211-5.
- Van der Velden U, Abbas F, Armand S, Loos BG, Timmerman MF, Van der Weijden GA, Van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Java project on periodontal diseases. The natural development of periodontitis: risk factors, risk predictors and risk determinants. *J Clin Periodontol.* 2006;33(8):540-8.
- Van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goené RJ, Abbas F, Winkel EG, De Graaff J. Metronidazole plus amoxycillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1989 Feb;16(2):128-31.
- Van Winkelhoff AJ, Tjihof CJ, Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-Associated Periodontitis. *J Periodontol.* 1992;63:52-7.

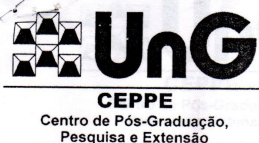
Walker CB, Pappas JD, Tyler KZ, Cohen S, Gordon JM. Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria. In vitro susceptibilities to eight antimicrobial agents. J Periodontol. 1985 Nov;56(Suppl 11):67-74.

Walker CB, Karpinia K, Baehni P. Chemotherapeutics: Antibiotics and other antimicrobials. *Periodontol 2000.* 2004;36:146-165.

Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol.* 2001 Apr;28(4):296-305.

Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2006; 33(4):254-64.

Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Som S, Thompson M, Torresyap G, Socransky SS. The effect of repeated supragingival plaque removal on the composition of the supra- and subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(9):637-47.

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (UnG).

Guarulhos, 12 de fevereiro de 2007.

Exma. Sra.
Profa. Luciene Cristina de Figueiredo

PARECER Nº 15/2007

Referência: **Aprovação de Projeto**
SISNEP/229 - "Efeito clínico e microbiológico da terapia periodontal básica associada ao metronidazol/amoxicilina de uso sistêmico e ao controle químico (clorexidina) do biofilme supragengival em indivíduos com periodontite crônica"

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Guarulhos analisou o Projeto de Pesquisa de sua autoria "Efeito clínico e microbiológico da terapia periodontal básica associada ao metronidazol/amoxicilina de uso sistêmico e ao controle químico (clorexidina) do biofilme supragengival em indivíduos com periodontite crônica" - SISNEP/229, na reunião de 05.02.2007, e no uso das competências definidas na Res. CNS 196/96, considerou o Projeto acima **aprovado**.

As orientações abaixo devem ser consideradas pelo Pesquisador Responsável durante a realização da pesquisa, visando que a mesma se desenvolva respeitando os padrões éticos:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- Eventuais modificações ou emendas e eventos adversos ao protocolo, devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
- Esclarecemos a necessidade da apresentação de relatório de andamento até **15.08.2008** e relatório final até **01.03.2009**.

Dumara C. T. Sameshima
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B – Questionário de efeitos adversos (antibióticos).

Nome: _____ Data: ____/____/____

Marque um X na resposta para cada uma das perguntas abaixo:	SIM	NÃO	NÃO SEI
1) Você conseguiu tomar os medicamentos como lhe foi orientado?			
2) Você sentiu algum mal-estar devido ao medicamento que tomou?			
3) Sentiu náuseas ou vômito?			
4) Teve diarreia neste período?			
5) Sentiu algum gosto metálico na boca?			
6) Sentiu dor de cabeça ou tontura?			
7) Caso tenha sentido algum dos problemas das perguntas anteriores, isso atrapalhou o seu dia-a-dia?			
8) Os medicamentos provocaram mau humor ou irritação?			
09) Sentiu fraqueza ou falta de ânimo para o trabalho?			
10) Teve sono excessivo devido aos medicamentos?			
11) Os horários do medicamento prejudicaram o seu dia-a-dia?			
12) Você tomaria os medicamentos novamente caso fosse necessário?			

ANEXO C – Questionário de efeitos adversos (bochecho).

Nome: _____ Data: ____ / ____ / ____

Marque um X na resposta para cada uma das perguntas abaixo:			
	SIM	NÃO	NÃO SEI
1) Sentiu gosto metálico na boca?			
2) Sentiu sensação de ardência?			
3) Percebeu descamação na mucosa?			
4) Sentiu alteração de paladar?			
5) Seus dentes mancharam?			
6) Sua língua manchou?			
7) O uso do bochecho provocou mau humor?			
8) Os horários de uso prejudicaram seu dia-a-dia?			
9) Você usaria o bochecho novamente caso fosse necessário?			