



DOUTORADO EM ODONTOLOGIA
Área de Concentração em Periodontia

RAFAEL DE OLIVEIRA DIAS

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ASSOCIAÇÃO DE
ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS E CIRURGIA
PERIODONTAL DURANTE O TRATAMENTO DE
INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE CRÔNICA**

**Guarulhos
2014**

RAFAEL DE OLIVEIRA DIAS

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ASSOCIAÇÃO DE
ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS E CIRURGIA
PERIODONTAL DURANTE O TRATAMENTO DE
INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE CRÔNICA**

**Tese apresentada à Universidade Guarulhos
para obtenção do título de Doutor
em Odontologia
Área de concentração: Periodontia**

**Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciene C. de Figueiredo
Co-orientadora: Prof^a.Dr^a. Magda Feres**

**Guarulhos
2014**

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas Fernando Gay da Fonseca

D541a

Dias, Rafael de Oliveira

Avaliação clínica da associação antibióticos sistêmicos e cirurgia periodontal durante o tratamento de indivíduo com periodontite crônica / Rafael de Oliveira Dias – 2014.

63 f.; 31 cm.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Luciene C. de Figueiredo

Tese (Doutorado em Odontologia) – Centro de Pós – Graduação e Pesquisa, Universidade Guarulhos, Guarulhos, SP, 2014.

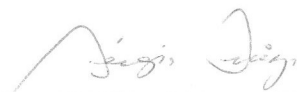
1. Periodontite. 2. Metronidazol. 3. Amoxicilina. 4. Terapia cirúrgica. Figueiredo, Luciene C. de. II. Universidade Guarulhos III. Título.

CDD. 617

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, intitulada "AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ASSOCIAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS E CIRURGIA PERIODONTAL DURANTE O TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE CRÔNICA" em sessão pública realizada em 27 de Fevereiro de 2014 considerou o candidato Rafael de Oliveira Dias aprovado.

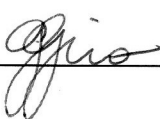
COMISSÃO EXAMINADORA:

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

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

3. Profa. Dra. Tatiana Ribeiro de Campos Mello (UMC) 

4. Prof. Dr. Marcelo de Faveri (UnG) 

5. Profa. Dra. Gabriela Giro Araujo (UnG) 

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais Alzira de Oliveira Dias e João Dias por terem me dado a vida, carinho, amor, atenção, amizade, educação, por sempre me conduzirem pelo caminho da honestidade e integridade, os grandes responsáveis pela trajetória da minha vida. Ao meu sogro Elias Tomé da Silva Pires e minha sogra Miriam Myiace Pires por me receberem na família como um filho e me apoiarem em todos os momentos, tanto nos difíceis quanto nos felizes. Aos meus filhos Diogo e Felipe, e a minha esposa Monica que são a base e o alicerce da minha vida e nas quais busco forças para continuar lutando.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, por guiar meus passos e permitir que eu tivesse todas as oportunidades para meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus pais João Dias e Alzira de Oliveira Dias, por todo o cuidado, educação e formação que me deram, além do amor incondicional. Pelos valores que me passaram, e por me ajudarem e apoiarem a realizar os meus sonhos e atingir meus objetivos.

Aos meus filhos Diogo e Felipe simplesmente por serem os grandes amores da minha vida, e com apenas um olhar fazer os meus dias mais felizes.

À minha esposa Monica, pelo amor, carinho e compreensão. Por todo apoio nos momentos difíceis que passamos e que com muita fé e força conseguimos superar, sem você certamente não conseguiria.

Ao meu sogro Elias Tome da Silva Pires e Miriam Myiace Pires, pessoas maravilhosas que com muito amor e dedicação sempre estiveram ao meu lado e que são muito importantes na minha vida.

Ao meu irmão Marcos pela sua eterna amizade e companheirismo.

Ao meu cunhado Ulysses por estar sempre presente e solícito.

Agradeço à minha orientadora, profa. Dra. Luciene Figueiredo, por todos os ensinamentos, toda orientação, cuidado, apoio e dedicação, deixando muitas vezes as suas obrigações para me orientar na execução desta pesquisa e também pelo exemplo de profissionalismo e competência.

À minha co-orientadora, profa. Dra. Magda Feres, por toda ajuda e dedicação.

Ao prof. Dr. Marcelo de Faveri por ajudar, orientar e acompanhar em toda realização desta pesquisa.

Aos demais professores, Poliana Duarte, pelos ensinamentos, pela amizade, pelo exemplo de profissionalismo e competência; Jamil Shibli, pela amizade, dedicação e a grande contribuição para o meu aprendizado; Marta Bastos pelos ensinamentos e profissionalismo. José Augusto, André Reis, Alessandra. Todos, que com muita dedicação e profissionalismo em muito contribuíram nesses dois anos de formação.

À Izilvania, bióloga responsável pela parte laboratorial da pesquisa, muito obrigado por seu trabalho, ajuda e dedicação.

À Camila, auxiliar da clínica, por sua ajuda e dedicação.

Às aluna de iniciação científica Thais Alves que em diversos momentos colaborou para realização desta pesquisa.

Aos meus colegas de turma Josefa, Geisla Soares, Joyce Bezerra, Ennyo Crispim, Eduardo Lobão, Diogo Menezes, Diego de Carvalho e Vanessa Santos pelos bons momentos que passamos neste período e que tornou o trabalho e os estudos mais agradáveis.

Aos meus colegas e companheiros de clínica Josefa, Daiane, Tamires e Tiago por toda a ajuda e os ótimos momentos, que fizeram com que o trabalho se tornasse muito prazeroso e divertido.

À Samantha Carvalho pela colaboração e cuidado na organização da parte burocrática.

Aos pacientes voluntários, fundamentais para realização desta pesquisa.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi comparar o efeito clínico da raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à administração de antibióticos sistêmicos na fase inicial da terapia periodontal ou associada à cirurgia periodontal em sítios residuais na fase de reavaliação, e avaliar também os efeitos da cirurgia periodontal em sítios residuais associada à antibioticoterapia, em indivíduos com periodontite crônica. Quarenta e oito indivíduos foram aleatoriamente distribuídos em quatro grupos: Grupo Controle (n=12) - Fase 1: RAR realizada em seis sessões e finalizada em 14 dias + combinação de antibióticos: amoxicilina 500mg + metronidazol 400mg 3x/dia, 10 dias (**ANT**). Fase 2: (60 dias pós RAR) - medicação placebo: 2 comprimidos 3x/dia, 10 dias (**PCB**); Grupo Teste 1 (n=12) - Fase 1: **RAR + PCB**. Fase 2: abertura cirúrgica de acesso aos sítios periodontais com profundidade de sondagem \geq 5mm e sangramento à sondagem, localizados em dentes posteriores, para receberem nova sessão de RAR em campo aberto (**CIR**) + (**PCB**); Grupo Teste 2 (n=12) - Fase 1 - **RAR + PCB**. Fase 2: **CIR + ANT**; Grupo Teste 3 (n=12) - Fase 1 - **RAR + ANT**. Fase 2: **CIR + PCB**. Os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados em seis sítios por dente no início do estudo (T0), 60 dias após a RAR (T1) e 180 dias após o término da terapia proposta (T2): profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice de placa visível, índice de sangramento gengival, sangramento à sondagem e supuração. Aos 180 dias pós-terapia, os resultados demonstraram que os grupos que receberam antibióticos como parte da Fase 1 do tratamento periodontal (Controle e Teste 3) obtiveram as maiores médias de redução de profundidade de sondagem e ganho no nível de inserção clínica ($p < 0,05$) em sítios profundos. Os grupos Controle e Teste 3 também apresentaram o menor número de sítios com profundidade de sondagem \geq 5 mm ao final da terapia proposta em relação aos outros dois grupos terapêuticos ($p < 0,05$). Em conclusão, a associação de antibioticoterapia sistêmica (metronidazol + amoxicilina) à RAR na fase inicial da terapia periodontal promoveu os melhores benefícios clínicos.

Palavras-Chaves: Periodontite crônica; Metronidazol; Amoxicilina; Terapia cirúrgica.

ABSTRACT

The aim of this study was to compare the clinical effect of the scaling and root planing (SRP) associated with antibiotic using at the inicial phase of periodontal therapy or associated with periodontal surgery in the residual sites at the re- evaluation phase, and also evaluate residual sites periodontal surgery associated with antibiotic using in chronic periodontitis subjects. Forty eighth subjects were randomly allocated in four therapies groups: Control Group (n=12): Phase1: **SRP** conducted in six sessions and completed in 14 days realizada + combination of antibiotics: metronidazole 400mg + amoxicillin 500mg, 3x/day, 10 days (**ANT**).Phase 2: (60 days after **SRP**) – Placebo: 2 pills 3x/day, 10 days (**PCB**); Test 1 Group (n=12): Phase 1: **SRP** + **PCB**. Phase 2: open debridement flap of the periodontal sites with probing depth ≥ 5 mm and bleeding on probing, located in posterior teeth (**SURG**)+ **PCB**; Test 2 Group (n=12): Phase 1 - **SRP** + **PCB**. Phase 2 - **SURG** + **ANT**; (n=12): Test 3 Group (n=12): Phase 1 - **SRP** + **ANT**. Phase 2 - **CIR** + **PCB**. The following clinical parameters were evaluated at six sites per tooth at baseline (T0), 60 days after SRP (T1) and 180 after the end of the therapy: probing depth, clinical attachment level, visible plaque, gingival bleeding, bleeding on probing and suppuration. At 180 days after the therapy, the results showed that the groups which received the antibiotics as phase 1 periodontal therapy (Control and test) had the greatest means of reductions in probing depth and clinical attachment level ($p < 0,05$) in the deep sites. The Control and test groups showed the lowest number of sites with probing depth ≥ 5 mm at the end of the therapy than the others two groups ($p < 0,05$). In conclusion, the Association of systemic antibiotic (metronidazole + amoxicillin) with SRP at the inicial phase of periodontal therapy promoted the best clinical benefits.

Key Words: Chronic periodontitis; Metronidazole; Amoxicillin; Surgical therapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Média (\pm DP) dos parâmetros clínicos, no exame inicial (T0, inicial), 60 dias após a RAR (T1, Tempo 1) e 180 dias após o término da terapia (T2, Tempo 2) para os quatro grupos terapêuticos.....	39
Tabela 2	Média de redução de profundidade de sondagem e ganho no nível clínico de inserção (\pm DP) para os dados de boca-toda e para os sítios inicialmente intermediários (4-6mm) ou profundos (≥ 7 mm), aos 60 dias (T1, Tempo 1) após a RAR e 180 dias após o término da terapia (T2, Tempo 2), para os quatro grupos terapêuticos.....	40
Tabela 3	Média do número (\pm DP) de sítios com profundidade de sondagem ≥ 5 mm no início do estudo (T0 - Tempo inicial), aos 60 dias (T1, Tempo 1) após a RAR e 180 dias após o término da terapia (T2, Tempo 2), e percentual de redução de sítios entre o início e o final do estudo, para os quatro grupos terapêuticos.....	41
Tabela 4	Média de redução de profundidade de sondagem e ganho no nível clínico de inserção (\pm DP) dos sítios residuais submetidos aos procedimentos cirúrgicos na Fase 2 do estudo, aos 60 dias (T1, Tempo 1) após a RAR e 180 dias após o término da terapia (T2, Tempo 2), para os quatro grupos terapêuticos.....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Delineamento experimental.....	31
----------	--------------------------------	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	11
	1.1 Antibióticos no tratamento da doença periodontal	12
	1.1.1 <i>Metronidazol</i>	13
	1.1.2 <i>Metronidazol combinado à amoxicilina</i>	17
	1.2. Cirurgia periodontal.....	22
2	PROPOSIÇÃO	27
3	MATERIAL E MÉTODOS	28
	3.1 Cálculo de poder	28
	3.2 Seleção dos indivíduos	28
	3.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	29
	3.4 Delineamento experimental.....	29
	3.5 Avaliação clínica	31
	3.6 Procedimentos terapêuticos	32
	3.6.1 Terapia periodontal básica	32
	3.6.2 Cirurgia periodontal de acesso à superfície radicular	33
	3.6.3 Administração de metronidazol e amoxicilina sistêmicos e placebos	34
	3.7 Variável primária	34
	3.8 Análise estatística	34
4	RESULTADOS	36
5	DISCUSSÃO	43
6	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Caracterizada como uma doença infecciosa, a doença periodontal, tem como fator etiológico microrganismos específicos presentes no biofilme bucal, que acometem as estruturas de proteção e sustentação dos dentes, levando à perda de inserção, de tecido ósseo, e eventualmente do elemento dentário (Løe et al., 1965; Socransky, 1970; Listgarten et al., 1978; Loesche et al., 1985; Socransky & Haffajee, 1994a; Haffajee & Socransky, 1994; Socransky et al., 1998; Armitage, 1999). A doença periodontal crônica é reconhecida como a forma mais comum de periodontite e apesar de sua etiopatogenia ser conhecida e bem estudada, ainda não está estabelecido o padrão ideal e definitivo da terapia. A busca por uma terapêutica periodontal mais eficaz é contínua, já que alguns pacientes ou sítios continuam a apresentar progressão de doença, mesmo após o tratamento convencional de raspagem e alisamento radicular (RAR) subgingival (Haffajee et al., 1997; Rosling et al., 2001).

O controle mecânico tem como objetivo desorganizar o biofilme dental, suprimir os patógenos periodontais da cavidade bucal e impedir a progressão da doença (Socransky & Haffajee, 2002). Entretanto, o debridamento mecânico sozinho tem sido questionado para a eliminação de espécies periodontopatogênicas como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* dos nichos subgingivais (Shiloah et al., 1998; Mombelli et al., 2000), por essas espécies apresentarem habilidade de atingir locais de difícil acesso, invadindo células epiteliais orais (Lamont & Jenkinson, 1998; Fives-Taylor et al., 1999; Lamont & Jenkinson, 2000; Rudney et al., 2005). Alguns microrganismos subgingivais não podem ser removidos porque estão localizados em áreas fora do alcance da instrumentação periodontal, como as lesões de furca profunda e dentina radicular (Slots & Rams, 1991; Adriaens & Adriaens, 2004). Além disso, a RAR tem um efeito limitado no biofilme extracrevicular, o qual pode representar um importante reservatório para a reinfecção e recolonização dos nichos subgingivais (Danser et al., 1996; Quirynen et al., 2001; Mager et al., 2003). Portanto, a permanência ou a rápida recolonização com microrganismos periodontopatogênicos, após o debridamento subgingival, pode ser a razão de resultados clínicos menos favoráveis (Rodenburg et al., 1990; Rams et al., 1996).

O conhecimento das limitações da terapia mecânica para o controle da doença periodontal e o entendimento atual da especificidade do biofilme subgingival e da existência de diferentes patógenos associados às diferentes formas de infecções periodontais, levam à busca por uma terapia fundamentada nos fatores etiológicos da infecção, que parece ser o caminho para melhores resultados clínicos e microbiológicos em longo prazo.

1.1 Antibióticos no tratamento da doença periodontal

O entendimento da especificidade do biofilme subgingival, das limitações do controle mecânico da doença periodontal e dos mecanismos que os microrganismos possuem para obter acesso a locais privilegiados, têm levado pesquisadores a desenvolverem novas terapias coadjuvantes à RAR, para que melhores resultados clínicos e microbiológicos sejam obtidos. Dentre as diversas terapias coadjuvantes, o uso dos antibióticos sistêmicos tem sido empregado no tratamento das doenças periodontais (Van Winkelhoff et al., 1997; Feres et al., 1999a, 1999b, 1999c; Moeintaghavi et al., 2007).

Os antibióticos mais utilizados na literatura como adjuntos à terapia periodontal básica para a periodontite crônica, 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; Freeman et al., 1992; Muller et al., 1993; Crout et al., 1996; Loesche et al., 1996; Feres et al., 1999b, 1999c); as penicilinas, principalmente a amoxicilina (Helovuo & Paunio, 1989; Abu-Fanas et al., 1991; Helovuo et al., 1993); 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); e a azitromicina (Mascarenhas et al., 2005; Dastoor et al., 2007; Gomi et al., 2007a; Gomi et al., 2007b; Haffajee et al., 2007; Oteo et al., 2010; Sampaio et al., 2011; Han et al., 2012). Outros estudos mostraram excelentes resultados clínicos e microbiológicos no tratamento da doença periodontal em indivíduos adultos utilizando a associação do metronidazol e da amoxicilina (Pavicic et al., 1994; López et al., 1998, 2000; Winkel, et al., 2001; López et al., 2006; Dannewitz et al., 2007; Moeintaghavi et al., 2007; Cionca et al., 2009; Cionca et al., 2010; Silva et al., 2011; Mestnik et al., 2012; Feres et al., 2012).

1.1.1 Metronidazol

O metronidazol é um composto sintético, derivado do nitroimidazol, com atividade bactericida e protozoaricida sobre diversos protozoários e microorganismos anaeróbios. Atua penetrando em células por difusão passiva e em condições de anaerobiose, tem seu nitrogrupo reduzido, gerando metabólitos altamente tóxicos, que interagem com o DNA e outras macromoléculas. O metronidazol penetra muito bem, uniformemente, em todas as células bacterianas. Todavia, nos anaeróbios sensíveis, a porção nitro da droga é enzimaticamente reduzida, sendo o metabólito resultante, a forma ativa da droga. A droga reage com o DNA bacteriano causando a inibição da replicação e fragmentação do DNA, o que pode levar a baixos índices de resistência. O metronidazol é bem absorvido após a administração oral, e é geralmente bem tolerado; 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).

Após quatro anos de intensiva pesquisa, o metronidazol foi utilizado primeiramente em 1958 em um ensaio clínico, por cientistas no laboratório de Rhône-Poulenc - França, como antitricomonas e, posteriormente utilizado na terapia de outras infecções parasitárias como amebíase e giardíase. Apesar de ter sido desenvolvido para ser efetivo contra tricomonas, suas propriedades antimicrobianas em relação aos anaeróbios estritos e sua aparente habilidade em evitar que microrganismos susceptíveis tornem-se resistentes ao antimicrobiano têm sido interessantes sob o ponto de vista odontológico (Tally et al., 1975).

Shinn, em 1962, foi o primeiro a utilizar o metronidazol em odontologia após observar um alívio casual nos sintomas da gengivite ulcerativa necrosante aguda, numa mulher que usou o metronidazol para o tratamento da tricomoníase vaginal. Logo em seguida, passou a ser usado como parte da terapia para essa alteração periodontal (Davies et al., 1964; Glenwright & Sidaway, 1966; Loesche et al., 1982).

A partir desta capacidade demonstrada pelo metronidazol de suprimir patógenos periodontais, um número considerável de estudos sobre seus efeitos clínicos e microbiológicos como adjunto da terapia mecânica periodontal têm sido publicados. Lindhe et al. (1983a) observaram que o metronidazol de uso sistêmico, (200mg, 4x/dia, 3 períodos de 2 semanas com intervalos de 8 semanas), associado com a RAR, obteve melhores resultados clínicos em comparação com a raspagem

somente, já que houve maior redução na média de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção periodontal, no índice gengival e no infiltrado histológico de células inflamatórias. Gusberti et al. (1988) pesquisaram sítios com recorrência da doença periodontal e os resultados clínicos mostraram que a administração de metronidazol sistêmico (250mg, 3x/dia, durante 7 dias) e RAR, reduziu significativamente a inflamação gengival, profundidade de sondagem e perda de nível clínico de inserção em bolsas reinfectedas, e após o tratamento estes sítios abrigavam menos espiroquetas e cepas Gram-negativas e um maior número de bactérias sem motilidade. Loesche et al. (1987, 1991, 1992, 1996) avaliaram em uma série de estudos, a necessidade de realização de cirurgia periodontal, quando o metronidazol sistêmico foi utilizado em combinação com a RAR. Os resultados desses estudos, e principalmente de Loesche et al. (1996), sugeriram 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%.

Ainda na década de 90, Söder et al. (1990) estudaram indivíduos com periodontite recorrente moderada e avançada, e realizaram a terapia mecânica e química por meio do metronidazol de uso sistêmico (400mg, 3x/dia, durante 7 dias) no grupo teste. Já no grupo controle foi realizada terapia mecânica e administração sistêmica de placebo. Os resultados mostraram melhoras clínicas estatisticamente significantes em relação a redução do número dos sítios com profundidade de sondagem (PS) \geq 5mm, sendo que o grupo teste obteve uma redução de 30% e o grupo controle de 9%. Loesche et al. (1993) estudaram a cooperação dos indivíduos no uso do metronidazol sistêmico (250mg em múltiplas administrações) durante o tratamento periodontal e observaram um significativo e rápido declínio ou desaparecimento de espiroquetas do biofilme dental naqueles que eram cooperativos, durante o intervalo de tempo em que o metronidazol foi detectado na saliva. Além disso, esses indivíduos apresentaram os melhores resultados clínicos e uma redução de necessidade cirúrgica de 8,3 dentes em comparação a 3,6 dentes dos indivíduos não-cooperativos. Elter et al. (1997) realizaram um estudo de meta-análise sobre o uso do metronidazol sistêmico como parte da terapia periodontal e concluíram que o metronidazol apresenta benefícios clínicos, quando em conjunto com a RAR; entretanto, esses resultados satisfatórios foram observados somente em sítios com 4mm ou mais. Outros estudos corroboram essa observação, enfatizando maior efetividade do tratamento com o metronidazol em sítios profundos

em relação aos sítios rasos (Loesche et al., 1981; Clark et al., 1983; Lekovic et al., 1983; Joyston-Bechal et al., 1984; Loesche et al., 1984; Sterry et al., 1985; Joyston-Bechal et al., 1986; Carvalho et al., 2004; Haffajee et al., 2007).

Os efeitos do uso sistêmico de diversos antibióticos na composição da microbiota subgengival e nos parâmetros clínicos da doença periodontal também foram determinados por meio de uma série de estudos que utilizaram sondas de DNA para 40 espécies bacterianas e avaliaram aproximadamente 4.000 amostras de biofilme subgengival (Feres et al., 1999a, 1999b, 1999c, 2001; Goodson & Feres, 1999; Carvalho et al., 2005). Feres et al. (2001) compararam o efeito do uso do metronidazol (250 mg, 3x/dia, 14 dias) ou da amoxicilina (500mg, 3x/dia, 14 dias) sistêmicos na microbiota subgengival e nos parâmetros clínicos de indivíduos com periodontite crônica. O metronidazol apresentou os melhores resultados clínicos e microbiológicos. Sua ação principal foi na redução de patógenos dos complexos vermelho e laranja. As espécies consideradas benéficas, como as do gênero *Actinomyces*, *Streptococcus* e *Capnocytophaga* foram minimamente afetadas por este agente. Clinicamente, a média de PS de boca toda foi significativamente reduzida e houve um considerável ganho de inserção. Carvalho et al. (2004 e 2005) mostraram que os indivíduos portadores de periodontite crônica que fizeram uso de metronidazol sistêmico (400mg, 3x/dia, 10 dias) com ou sem remoção profissional do biofilme supragengival, obtiveram uma melhor resposta clínica nos sítios com PS maior do que 6mm. Os resultados clínicos e as alterações mais profundas na composição do biofilme subgengival foram obtidos com a utilização da remoção profissional do biofilme supragengival e, principalmente, com a administração do metronidazol. Modificações benéficas importantes na composição do biofilme subgengival tanto logo após o tratamento quanto um ano pós-terapia, foram encontradas no grupo dos indivíduos que fizeram uso do metronidazol sistêmico. Foram observadas reduções significativas nos níveis e nas proporções dos patógenos do complexo vermelho nesses indivíduos, e adicionalmente, as espécies consideradas benéficas, como os *Actinomyces*, *Streptococcus* e *Veillonella parvula*, foram minimamente afetadas por esses agentes.

Pahkla et al. (2005) compararam a concentração do metronidazol sistêmico (500mg, 2 ou 3x/dia, por pelo menos 2 dias) no plasma, saliva e fluido crevicular gengival, em indivíduos com periodontite crônica generalizada avançada. A frequência da dosagem foi escolhida pelo examinador clínico dependendo da

atividade e extensão da doença. Os resultados revelaram uma boa penetração do metronidazol no fluido crevicular gengival e saliva. As concentrações do metronidazol no fluido crevicular foram similares as concentrações da droga disponíveis no plasma. Portanto, considerando a farmacocinética do metronidazol, os autores sugeriram sua aplicação no tratamento da doença periodontal. Ainda em 2005, Poulet et al. mostraram que a terapia antibiótica com metronidazol (250mg, 3x/dia, 6 dias) ou metronidazol (250mg, 3x/dia, 6 dias) associado à espiramicina (250mg, 3x/dia, 6 dias) sistêmicos, apresentam resultados consistentes na atividade antimicrobiana *in vitro* e nas concentrações antibióticas locais, sugerindo que o metronidazol sozinho ou combinado pode ser importante para o tratamento da periodontite.

Haffajee et al. (2007) acompanharam, por um período de um ano, um grupo de indivíduos portadores de periodontite crônica submetidos à terapia mecânica ou combinada ao metronidazol sistêmico (250mg, 3x/dia, 14 dias), azitromicina sistêmica (500mg, 1x/dia, 3 dias) ou uma dose sub-clínica de doxiciclina (20mg, 2x/dia, por 3 meses). Os autores observaram que o sítios que inicialmente apresentavam PS maiores que 6mm, demonstraram significativa redução de profundidade e um importante ganho de Nível de inserção clínica (NIC) em indivíduos que receberam metronidazol ou azitromicina sistêmicos, demonstrando que a terapia antibiótica possui efeitos adicionais sobre a raspagem e o alisamento radicular particularmente em sítios periodontais inicialmente profundos.

Em 2008, Haffajee et al. publicaram os dados microbiológicos realizados no tempo inicial, 2 semanas, e 3, 6 e 12 meses para avaliação de 40 espécies pela técnica do *checkerboard DNA-DNA hybridization*. A porcentagem das espécies e dos sítios colonizados por espécies resistentes para os antibióticos testes foram determinados em cada tempo. Todos os tratamentos reduziram a contagem do complexo vermelho e foi mantida por 12 meses, entretanto nenhuma diferença estatística foi encontrada entre os grupos terapêuticos em todos os tempos. Ambos antibióticos reduziram a contagem das espécies do complexo vermelho em duas semanas. A porcentagem de isolados resistentes aumentou nas amostras de biofilme em todas as terapias coadjuvantes tanto na máxima concentração antibiótica quanto no final da administração, entretanto retornaram para os níveis pré-tratamento em um ano.

1.1.2 Metronidazol combinado à amoxicilina

Em 1928, Alexander Fleming, enquanto trabalhava com variantes de estafilococos no laboratório do St Mary's Hospital em Londres, observou que um fungo ao contaminar uma de suas placas de cultura, promovia uma inibição no crescimento bacteriano. Fleming isolou o fungo em cultura pura e demonstrou que ele produzia uma substância antibacteriana, e que, portanto foi denominada de penicilina, já que esse fungo pertencia ao gênero *Penicillium*. Essa substância foi posteriormente extraída e seus efeitos antibacterianos foram analisados por Florey & Chain et al. em Oxford, na década de 40 (Florey et al., 1945; Chain, 1948). Esses pesquisadores demonstraram que a penicilina possuía poderosas propriedades quimioterápicas em camundongos infectados e que era atóxica (Hare, 1970).

Todas as penicilinas possuem o mesmo mecanismo básico de ação, isto é, inibem as enzimas responsáveis pela ligação cruzada dos polímeros de peptidoglicano durante o último estágio da síntese da parede celular, resultando na inibição da formação de uma parede celular intacta e completa, e produzindo uma célula bacteriana instável na osmolalidade dos líquidos orgânicos. As penicilinas constituem-se na primeira opção como coadjuvantes no tratamento das infecções odontológicas leves e moderadas. A amoxicilina tem um amplo espectro de atividade contra espécies anaeróbias estritas e facultativas subgengivais (Walker et al., 1985; Kulik et al., 2008). Atua sobre microorganismos cocos e bacilos Gram-negativos devida à capacidade de penetrar nas barreiras lipídicas e na parede celular mais complexa destes microorganismos, agindo sobre as enzimas situadas na parte externa da membrana celular bacteriana lipoprotéica (Montgomery, 2000).

As características benéficas individuais da amoxicilina e do metronidazol e a possível complementariedade de ação farmacológica para a cura da doença periodontal têm levado pesquisadores a associar ambas as medicações como uma terapia adjunta a terapia mecânica, com o objetivo de suprimir ou eliminar os patógenos envolvidos com a doença e obter melhores resultados em longo prazo. Entretanto, até o presente momento, a literatura está escassa em informações sobre esta combinação antibiótica.

Pavicic et al. (1994) avaliaram a presença do *A. actinomycetemcomitans* subgengivalmente, na mucosa jugal, tonsila e na saliva após dois anos da terapia mecânica associada ao metronidazol (250mg, 3x/dia, 7 dias) e amoxicilina (375mg, 3x/dia, 7 dias) sistêmicos. Observaram resultados negativos para a presença do *A.*

actinomycetemcomitans em 47 dos 48 indivíduos do estudo, além de reduções na PS, NIC, índice de placa (IP), sangramento à sondagem (SS) em 3 e 24 meses após a terapia, sugerindo que esta terapia pode ser efetiva para a supressão do *A. actinomycetemcomitans* por um longo período de tempo.

López & Gamonal (1998) avaliaram os efeitos clínicos e microbiológicos da amoxicilina (500mg, 3x/dia, 7 dias) e do metronidazol (250mg, 3x/dia, 7 dias) sistêmicos como uma única terapia, durante uma semana, em indivíduos portadores de periodontite crônica moderada e avançada. Foram incluídos no estudo indivíduos que apresentaram pelo menos dois sítios com ≥ 2 mm de perda de NIC. Os parâmetros clínicos mensurados foram SS, IP, PS e NIC. A redução da porcentagem dos sítios com SS foi estatisticamente significativa para o grupo teste nos tempos 2 e 4 meses pós-terapia; e aumentou para o grupo controle, que recebeu apenas medicação placebo. A média dos valores de NIC para os tempos 2 e 4 meses pós-terapia foi estatisticamente menor para o grupo teste em relação ao grupo controle. O grupo teste mostrou significativa redução de sítios com *P. gingivalis* e *Prevotella intermedia* em relação ao grupo controle, mostrando que terapia antibiótica proposta usada isoladamente, altera a proporção de alguns microrganismos subgingivais e promove benefícios clínicos nas condições periodontais.

Ainda nesta linha de pesquisa, em 2000, López et al. selecionaram indivíduos portadores de periodontite crônica avançada e moderada que apresentassem perda de inserção ≥ 2 mm. Os indivíduos foram aleatorizados em dois grupos conforme o estudo anterior, sendo que o grupo teste recebeu metronidazol (250mg, 3x/dia, 7 dias) e amoxicilina (500mg, 3x/dia, 7 dias) sistêmicos como terapia única, e o grupo controle recebeu apenas medicação placebo. As principais diferenças em relação a publicação anterior foi que o regime antibiótico foi repetido após 4 e 8 meses, e a avaliação microbiológica não foi realizada. Os resultados demonstraram que após 2 meses e nas avaliações posteriores, o grupo teste mostrou melhoras clínicas significantes, enquanto o grupo controle demonstrou uma progressiva piora do estado periodontal. Após um ano, os indivíduos do grupo teste mostraram significativo ganho de inserção clínica de 0,43mm ($p=0,005$), diminuição do número de sítios ativos ($p<0,03$), aumento do número de sítios que ganharam inserção clínica ($p<0,01$), redução de PS ($p<0,00006$) e diminuição da porcentagem de SS ($p<0,0005$). Os sítios que mostraram perda de inserção clínica \geq

2mm em avaliações sucessivas e abcesso periodontal foram observados somente no grupo controle.

Winkel et al. (2001) avaliaram clínica e microbiologicamente indivíduos com periodontite crônica generalizada avançada. Os indivíduos foram aleatorizados, sendo que o grupo controle foi submetido somente ao tratamento mecânico, e ao grupo teste foi adicionado o uso do metronidazol (250mg, 3x/dia, 7 dias) e da amoxicilina (375mg, 3x/dia, 7 dias) sistêmicos. Observaram as maiores reduções em PS e ganho de inserção clínica no grupo teste e nos sítios que eram inicialmente \geq 7mm. O número de indivíduos com presença de *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *P. intermedia* no grupo teste mostrou-se significativamente menor. As diferenças na redução da profundidade de sondagem entre pacientes com sítios colonizados e não colonizados por *P. gingivalis*, foi particularmente evidente no grupo teste.

Já em 2006, López et al. selecionaram indivíduos com pelo menos seis sítios com PS \geq 4mm e perda de inserção clínica \geq 3mm que foram divididos em dois grupos: teste (metronidazol - 250mg, 3x/dia, 7 dias, e amoxicilina - 500mg, 3x/dia, 7 dias, como terapia única) e controle (RAR). Os indivíduos foram submetidos ao exame clínico e microbiológico por meio do teste *checkerboard DNA-DNA hybridization*, realizados no início, 3, 6, 9 e 12 meses. Os autores concluíram que as duas terapias promoveram melhoras, e as alterações nos parâmetros clínicos e microbiológicos foram semelhantes entre os grupos teste e controle.

Moeintaghavi et al. (2007) estudaram a amoxicilina (500mg, 3x/dia, 7 dias) e o metronidazol (250mg, 3x/dia, 7 dias) sistêmicos como coadjuvantes ao tratamento da periodontite crônica. O estudo foi aleatorizado, duplo cego, paralelo e placebo-controlado. Os parâmetros clínicos realizados foram PS, NIC, IP, SS. Os sítios com medidas de PS \geq 5mm foram selecionados para a análise microbiológica. Os resultados demonstraram diferenças estatisticamente significantes em todos os parâmetros clínicos avaliados em favor do grupo teste, que recebeu a combinação dos antibióticos adjunto à RAR. Paralelamente às mudanças clínicas, no grupo teste houve uma redução significativa no número dos microrganismos *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *P. intermedia*, em relação aos dados iniciais. Após a terapia, observou-se diferenças estatísticas entre os grupos teste e controle em número de indivíduos negativos para *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *P. intermedia* ($p=0,033$).

O 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, 3x/dia, 14 dias) ou a combinação amoxicilina (500mg, 3x/dia, 14 dias) e metronidazol (400mg, 3x/dia, 14 dias). O grupo que recebeu os dois antibióticos associados apresentou as maiores reduções de PS e NIC. Além disso, este grupo apresentou um aumento mais expressivo das proporções das espécies benéficas e maior redução dos patógenos periodontais.

Cionca et al. (2009) analisaram os efeitos clínicos após acompanhamento de 6 meses da RAR da boca toda em 48 horas combinado a administração do metronidazol e da amoxicilina. Foram analisados 47 indivíduos com periodontite crônica de moderada a avançada, distribuídos em 2 grupos de tratamento, no qual o grupo controle apenas recebeu RAR em 48 horas e o teste além da RAR também recebeu os dois antibióticos: amoxicilina (375mg 3x/dia, 7 dias) e metronidazol (500mg 3x/dia, 7 dias). Não foram observadas diferenças significativas entre os 2 grupos em nenhum dos parâmetros clínicos analisados, porém o grupo teste apresentou menor número de sítios residuais (PS > 4 mm e SS) após 6 meses do tratamento.

Um ano depois (Cionca et al., 2010), os mesmos autores publicaram um estudo no intuito de analisarem se os testes microbiológicos realizados antes do início da terapia seriam úteis para detectar qual perfil microbiológico do indivíduo periodontal se beneficiaria com o uso dos antibióticos. À partir dos mesmos indivíduos do estudo anterior coletaram amostras de biofilme subgengival dos sítios mais profundos de cada quadrante antes e 6 meses após a terapia e, analisaram por meio de PCR (*Polymerase Chain reaction*) a presença de 6 patógenos periodontais (*A. actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* e *T. denticola*). Os autores relataram que neste estudo não foi possível detectar pacientes com perfis microbiológicos específicos que pudessem se beneficiar com o uso dos antibióticos. Após 6 meses da terapia, frequências menores de *P.gingivalis* e *T.forsythia* foram encontradas no grupo que recebeu os antibióticos.

Silva et al. (2011) analisaram os efeitos clínicos e microbiológicos da RAR associada ao uso adjunto do metronidazol (400mg 3x ao dia por 14 dias) sistêmico

isolado ou combinado à amoxicilina (500mg 3x ao dia por 14 dias). Os indivíduos portadores de periodontite crônica foram distribuídos em 3 grupos de tratamento, sendo grupo controle (RAR + metronidazol placebo + Amoxicilina placebo), grupo teste 1 (RAR + metronidazol + amoxicilina placebo) e grupo teste 2 (RAR + amoxicilina + metronidazol) . Aos 3 meses pós-terapia, o grupo teste 2 exibiu os maiores ganhos de inserção clínica, redução de PS nos sítios intermediários e profundos em relação ao grupo que recebeu apenas a RAR. Além disso, também mostrou a menor porcentagem de sítios com PS \geq 5mm após o tratamento. A associação dos dois antibióticos à RAR foi a única modalidade de tratamento capaz de reduzir os níveis e proporções de todas as espécies bacterianas do complexo vermelho após análise microbiológica por meio do *Checkerboard DNA-DNA hybridization*.

Sgolastra et al. (2012) analisaram através de revisão sistemática e metanálise os efeitos da combinação de amoxicilina e metronidazol sistêmico como adjunto à RAR no tratamento da periodontite crônica. Dois examinadores independentes realizaram uma pesquisa eletrônica abrangendo 8 bancos de dados e periódicos internacionais odontológicos publicados nos últimos 15 anos. Foram analisados os parâmetros clínicos de PS e NIC como variáveis primárias e, SS, SUP, mudanças microbiológicas, efeitos adversos, cooperação do paciente e custo benefício como variáveis secundárias de resultado. Dos 517 resumos pesquisados apenas 4 artigos atingiram os critérios de inclusão e foram incluídos na metanálise e os resultados mostraram que a terapia adjunta da RAR combinada ao metronidazol e amoxicilina mostrou benefícios adicionais em termos de nível clínico de inserção e profundidade de sondagem. Porém, um maior número de estudos clínicos controlados randomizados são necessários para comprovar esses achados, devido ao pequeno número de estudos incluídos nesta metanálise.

Em 2012 Feres et al. analisaram os efeitos adjuntos da administração de metronidazol (400mg 3x ao dia 14 dias) isolado ou em combinação com a amoxicilina (500mg 3x ao dia 14 dias) em pacientes com periodontite crônica generalizada. Foram selecionados 118 indivíduos e distribuídos em três grupos terapêuticos, um dos grupos recebeu apenas a RAR como tratamento e os outros 2 receberam os antibióticos combinados à RAR, sendo que um recebeu metronidazol isolado e o outro recebeu a combinação dos dois antibióticos. Metade dos indivíduos em cada grupo ainda fizeram bochechos com clorexidina 2x ao dia por 2 meses e

então os indivíduos foram monitorados clinicamente em 3, 6 e 12 meses. Em 12 meses pós-terapia, os dois grupos que fizeram o uso dos antibióticos mostraram os menores números de sítios residuais com $PS \geq 5\text{mm}$. Os autores concluíram que o tratamento adjunto de RAR e antibióticos promoveu benefícios clínicos significativos em comparação à RAR isolada.

Apesar dos estudos mostrarem evidentes resultados positivos sobre a associação do metronidazol e da amoxicilina como coadjuvante à RAR no tratamento da periodontite crônica, o momento de iniciar a administração das drogas (metronidazol/amoxicilina) ainda está controverso na literatura. Watts et al. (1986) e Walsh et al. (1986), embasados no conceito de que a escolha do protocolo terapêutico de antibioticoterapia iniciada junto com a RAR visa à disponibilidade da droga no ambiente subgengival pelo máximo de tempo possível em que a RAR estiver sendo realizada, demonstraram que a terapia com metronidazol não concomitante à RAR promovia um efeito limitado e transitório nos parâmetros clínicos e microbiológicos. Por outro lado, alguns autores (Jenkins et al., 1989; Loesche et al., 1992; Carvalho et al., 2004; Carvalho et al., 2005; Kaner et al., 2007a, 2007b) sugerem o uso da terapia antibiótica iniciada após a terapia mecânica de RAR, pois acreditam que neste momento a carga microbiana já está reduzida e assim o efeito da droga pode ser potencializado.

1.2 Cirurgia periodontal

Os benefícios clínicos da terapia de RAR associada ou não ao uso de antibióticos se devem a desorganização do biofilme e remoção do cálculo resultando em diminuição dos patógenos periodontais e reestabelecimento de microrganismos compatíveis com saúde (Cugini et al., 2000; Petersilka et al., 2002). Na tentativa de se alcançar melhores resultados e facilitar a instrumentação e manutenção periodontal por um período mais longo de tempo foram desenvolvidas algumas técnicas cirúrgicas como as gengivectomias, retalhos de Widman e Widman modificado, retalhos reposicionados apicalmente com ou sem osteotomia e osteoplastia e retalhos para acesso e debridamento radicular (Goldman, 1951; Ochsenbein, 1986).

Uma das primeiras descrições detalhadas do uso de técnicas cirúrgicas a retalho para eliminação da bolsa periodontal foi publicada em 1918 por Leonard

Widman, onde se preconizava a remoção do epitélio e tecido conjuntivo inflamado e também facilitava a instrumentação radicular. Em 1920, Neumann sugeriu outro tipo de técnica, diferente da descrita por Widman apenas pela incisão que neste caso era intrasulcular e não com bisel interno, onde além da curetagem na porção interna do retalho também permitia o acesso a superfície radicular e tecido ósseo. Após 11 anos, em 1931, Kirkland descreveu a técnica da cirurgia do retalho modificado que se constituía de um retalho de acesso radicular realizado por meio de incisão intrasulcular na região dos dentes elegidos e descolamento do tecido gengival para debridamento radicular e do tecido ósseo. Após a remoção do epitélio da bolsa na parte interna do retalho, o tecido era suturado na sua posição original, causando o mínimo de trauma aos tecidos periodontais e desconforto para o paciente.

Considerando o breve histórico do desenvolvimento das primeiras técnicas cirúrgicas, Lindhe et al. (1982) compararam o tratamento periodontal cirúrgico com o não-cirúrgico, sendo que em um quadrante foi realizada a RAR e no quadrante contralateral foi realizada a RAR com retalho de widman modificado. Após 24 meses, as reduções mais pronunciadas de PS foram observadas em sítios inicialmente profundos que receberam tratamento cirúrgico, e pequena perda de inserção clínica em sítios inicialmente rasos, porém sem diferença estatística entre os grupos.

Em 1988, Hafajee et al. encontraram melhoras microbiológicas utilizando a terapia cirúrgica em conjunto com a administração sistêmica de tetraciclina. Os autores observaram a redução na frequência de detecção e na contagem dos microrganismos periodontopatogênicos e aumento dos microrganismos relacionados com a saúde. Uma limitação deste estudo é o envolvimento de apenas um grupo de tratamento, ou seja, não há informação sobre um grupo controle.

Já Mombelli et al. (1995), com o objetivo de provar que a restituição de um sulco raso com valores fisiológicos seria capaz de modificar o ambiente subgengival e obter melhora nos parâmetros clínicos, realizaram em apenas sete indivíduos com periodontite crônica generalizada a redução cirúrgica de bolsa sem instrumentação em um dente unirradicular com a maior PS. O procedimento cirúrgico se resumiu em incisão de bisel interno, descolamento mucoperiostal, remoção do tecido de granulação, osteotomia e osteoplastia de defeitos angulares sem RAR e reposicionamento apical do retalho (grupo teste). Dentes do quadrante contra-lateral

foram considerados grupo controle e receberam RAR. Foram observadas melhoras clínicas e microbiológicas nos dois grupos estudados.

De acordo com os conhecimentos científicos prévios, Wang & Greenwell e Heitz-Mayfield et al. chegaram a considerações finais bem semelhantes em relação a terapia periodontal cirúrgica em suas revisões de literatura publicadas respectivamente em 2001 e 2002. Ambas as terapias, RAR ou RAR associada à cirurgia a retalho são capazes de promover ganho de inserção clínica e redução dos parâmetros de inflamação gengival. No tratamento de sítios profundos, a abertura do retalho para a realização da RAR promove as melhores reduções de PS e ganho de inserção clínica.

Em 2008, König et al., compararam as diferenças clínicas entre a realização de repetidos procedimentos de apenas RAR e a cirurgia periodontal associada a RAR em um estudo com delineamento denominado boca-dividida. Os dois grupos demonstraram melhora clínica. Os autores ainda sugerem que a realização do segundo procedimento de RAR reduziu a necessidade de indicação cirúrgica.

De um modo geral, em função dos melhores resultados obtidos pela terapia cirúrgica periodontal em sítios profundos e médios em comparação com a RAR somente e, considerando também, o constante interesse no estudo da antibioticoterapia sistêmica ou local como coadjuvante a terapia não-cirúrgica, alguns autores estudaram a associação dessas terapias. Já na década de 80 alguns estudos surgiram na tentativa de testar estas duas terapias adjuntas, alguns destes estudos foram realizados para se desvendar o melhor tratamento para a antiga periodontite juvenil localizada (Jaffin et al., 1984, Kornman & Robertson 1985, Kunihiro et al., 1984) e outros analisaram esta combinação terapêutica na periodontite crônica (Mahamood & Dolby 1987). Mais tarde novas pesquisas foram realizadas para analisar se os benefícios destas duas terapias adjuntas a RAR levariam a um efeito benéfico adicional.

Needleman et al. (2000) analisaram os efeitos clínicos da utilização do gel de metronidazol 25% como coadjuvante ao tratamento cirúrgico em indivíduos com periodontite crônica moderada-avançada. Todos os indivíduos foram submetidos ao retalho de Widman modificado onde os defeitos ósseos e as raízes foram debridadas, porém o grupo teste recebeu o gel de metronidazol na superfície radicular e o grupo controle somente recebeu debridamento, sem a colocação de

gel. Os dois grupos apresentaram benefícios clínicos, mas nenhum benefício adicional foi alcançado pelo uso do gel de metronidazol.

Dastoor et al., em 2007, avaliaram os efeitos clínicos e microbiológicos do uso sistêmico da azitromicina como coadjuvante da cirurgia de redução de bolsa em indivíduos fumantes com periodontite crônica. Ambos os grupos reduziram a PS e o NIC. O uso da antibioticoterapia não promoveu benefício adicional com diferença estatisticamente significativa, entretanto, apresentou uma cicatrização mais rápida, menos inflamação em curto prazo e sustentou em longo prazo a redução das bactérias periodontopatogênicas.

Por outro lado, Hellstrom et al. (2008) analisaram o efeito clínico do uso das microesferas de minociclina aplicada localmente no ambiente subgingival em conjunto com a terapia cirúrgica (retalho de Widman modificado) e encontraram a maior redução da PS no grupo que recebeu o antimicrobiano.

Mdala et al. (2012) avaliaram clinicamente em 3, 6, 12, 18 e 24 meses 229 indivíduos com periodontite crônica que foram alocados em 8 tipos de terapias diferentes sendo: RAR isolada, RAR + cirurgia (Widman modificado) + amoxicilina + Metronidazol, RAR + Cirurgia + Fibra de tetraciclina local (TET), RAR + Cirurgia, RAR + amoxicilina+metronidazol + TET, RAR + amoxicilina+metronidazol, RAR + TET e RAR + Criurgia + amoxicilina + metronidazol + TET. A proposta deste estudo está focada na tentativa de encontrar um tratamento periodontal que melhor mantivesse os resultados clínicos obtidos no período de tempo proposto em termos de PS e NIC, considerando apenas sítios com $PS \geq 5$ mm. Os resultados mostraram que pacientes tratados cirurgicamente foram os que mais perderam inserção clínica e também os que mais tiveram profundidade de sondagem diminuída, e quando os pacientes receberam amoxicilina, metronidazol e TET como adjunto a RAR e depois também receberam terapia cirúrgica foram os indivíduos que tiveram os melhores resultados clínicos. Essa terapia conseguiu manter os melhores resultados clínicos após 2 anos.

Com base na maioria dos estudos apresentados na literatura, a associação de metronidazol e amoxicilina parece ser de grande utilidade no tratamento da periodontite crônica. Porém, até o momento existem poucos estudos científicos sobre o uso de antibióticos durante a fase cirúrgica da terapia periodontal e sobre qual seria o melhor momento para o uso dos antibióticos. Essa questão foi deflagrada após o estudo de Loesche et al. (1992) que mostrou que o metronidazol

utilizado como adjunto da terapia periodontal não cirúrgica reduziu a necessidade de terapia cirúrgica subsequente. Além disso, as revisões sistemáticas de Herrera et al., (2002 e 2008) demonstraram não haver evidências científicas suficientes para suportar o uso dos antimicrobianos na fase cirúrgica da terapia periodontal e sobre qual seria o melhor momento para administração dos antibióticos. A meta-análise elaborada por Haffajee et al. (2003) sugeriu que a utilização dos antibióticos na fase cirúrgica da terapia periodontal promove benefícios clínicos, principalmente em termos de NIC. Outros grupos de pesquisa demonstraram também benefícios microbiológicos além dos clínicos, no entanto, poucos microrganismos foram analisados (Kleinfelder et al., 2000; Dastoor et al., 2007).

Porém, apesar dos resultados promissores para o uso de antibióticos no tratamento periodontal, uma questão ainda é alvo de discussão e controvérsia na literatura (Mombelli et al., 2011) – qual é o melhor momento para a administração dos antibióticos, imediatamente com o início da RAR ou após a reavaliação durante o momento cirúrgico?

2 PROPOSIÇÃO

a. Comparar o efeito clínico da RAR associada à administração de antibióticos sistêmicos (metronidazol + amoxicilina) na fase inicial da terapia periodontal ou associada à cirurgia periodontal em sítios residuais na fase de reavaliação, em indivíduos com periodontite crônica.

b. Avaliar os efeitos clínicos da cirurgia periodontal em sítios residuais associada à antibioticoterapia sistêmica (metronidazol + amoxicilina), em indivíduos com periodontite crônica.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Cálculo de poder

O tamanho amostral ideal para garantir um poder adequado a esse estudo clínico controlado foi calculado com base na diferença de pelo menos 1mm no ganho de inserção entre os grupos experimentais nos sítios com PS ≥ 7 mm. O desvio padrão estabelecido para essas alterações foi de 1mm (Matarazzo et al., 2008; Feres et al., 2009, 2012) e foi utilizado $\alpha = 0,05$. Foi encontrado um poder superior a 80% para uma amostragem de 17 pacientes. Considerando-se uma taxa de 20% de desistência durante o curso do estudo, optou-se por incluir 20 indivíduos por grupo. A seleção foi realizada por dois examinadores previamente calibrados (Kappa $> 0,80$).

3.2 Seleção de indivíduos

A seleção de indivíduos foi realizada por um doutorando em odontologia, área de concentração em periodontia, sob supervisão dos professores da disciplina, após a apreciação e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Guarulhos (UnG). Compareceram na clínica odontológica 612 indivíduos, que foram triados para que oitenta indivíduos portadores de periodontite crônica com idade igual ou superior a 30 anos fossem incluídos neste estudo. Todos os participantes foram informados dos objetivos do estudo, de seus riscos e benefícios, incluindo os tipos de medições clínicas, terapias e caráter longitudinal do estudo. Os que concordaram em participar do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e receberam a terapia periodontal gratuitamente estando de acordo com as diretrizes e normas do Conselho Nacional de Saúde (Resolução nº 466/2012). Todas as informações e explicações sobre o estudo contempladas no TCLE foram transmitidas aos participantes do estudo pelo pesquisador responsável, que obteve a assinatura no TCLE.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

- Voluntários portadores de periodontite crônica (moderada-avançada);
- Idade igual ou superior a 30 anos;
- Possuir um mínimo de 15 dentes, excluindo-se os terceiros molares;
- Mínimo de seis dentes com pelo menos um sítio interproximal, não contíguo, com PS e NIC \geq 5mm, distribuídos preferencialmente nos sextantes posteriores.
- Apresentar síftios com PS \geq 5mm 60 dias após a RAR

Critérios de exclusão

- Fumantes e ex-fumantes há menos de 5 anos.
- Gestantes ou lactantes;
- Histórico de tratamento periodontal prévio nos últimos seis meses;
- Histórico de antibioticoterapia nos últimos seis 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.

3.4 Delineamento experimental

No início deste estudo aleatorizado, placebo controlado, todos os indivíduos (n=80) foram submetidos à anamnese e exame clínico periodontal. Os indivíduos foram distribuídos por um pesquisador não envolvido diretamente no estudo por meio de uma tabela de números equiprováveis em 4 grupos terapêuticos (n=20/grupo):

- Grupo Controle:

Fase 1 - Raspagem e alisamento radicular de 4 a 6 sessões finalizada em 14 dias **(RAR)** + combinação de antibióticos: amoxicilina 500mg + metronidazol 400mg 3x/dia, 10 dias **(ANT)**.

Fase 2 (60 dias pós RAR) - medicação placebo: 2 comprimidos 3x/dia, 10 dias **(PCB)**.

- Grupo Teste 1:

Fase 1 - **RAR + PCB**.

Fase 2 (60 dias pós RAR) - abertura cirúrgica de acesso aos sítios periodontais com profundidade de sondagem \geq 5mm e sangramento à sondagem, localizados em dentes posteriores, para receberem nova RAR em campo aberto **(CIR) + (PCB)**.

- Grupo Teste 2:

Fase 1 - **RAR + PCB**.

Fase 2 (60 dias pós RAR) - **CIR + ANT**.

- Grupo Teste 3:

Fase 1 - **RAR + ANT**.

Fase 2 (60 dias pós RAR) - **CIR + PCB**.

Avaliações clínicas foram realizadas no início do estudo (Tempo 0), 60 dias após o término da RAR (Tempo 1) e 180 dias após o término da terapia proposta para a Fase 2 (Tempo 2). No Grupo Controle considerou-se Tempo 2 em 180 dias após o término da RAR, uma vez que não houve terapia ativa para esse grupo na Fase 2. O protocolo experimental está apresentado na Figura1.

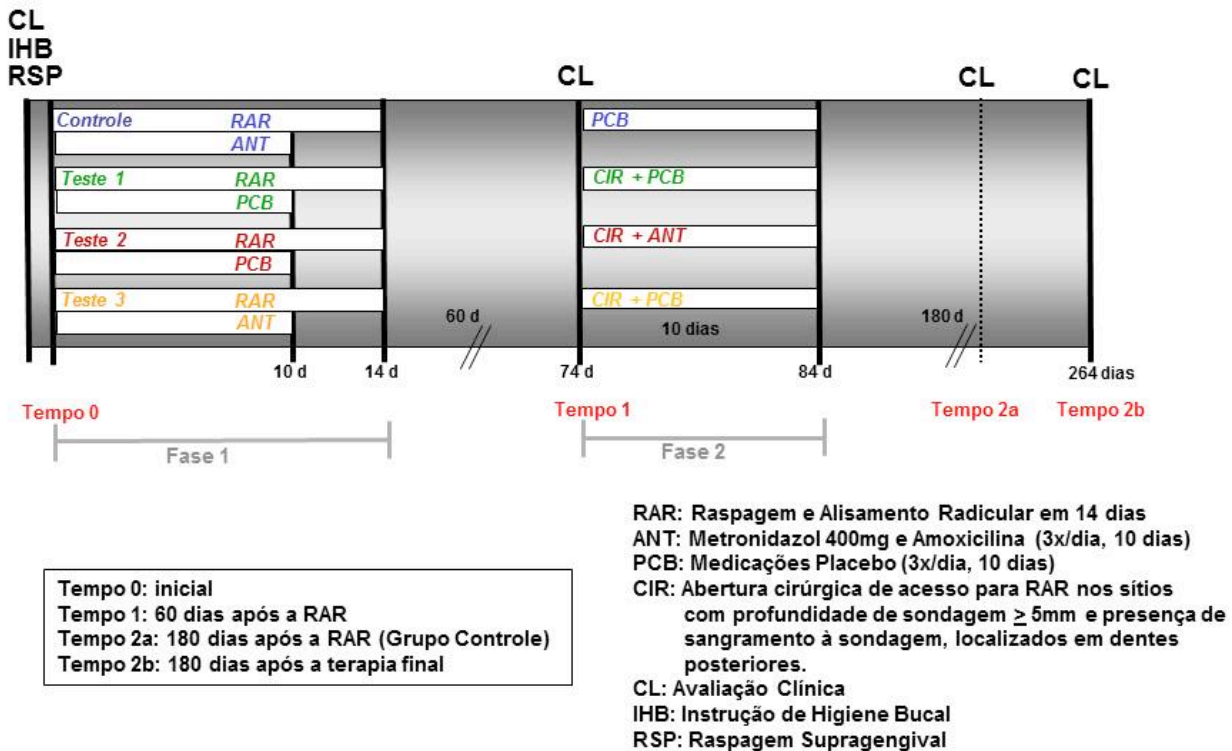


Figura 1. Delineamento experimental.

3.5 Avaliação clínica

O exame clínico periodontal foi efetuado no início do estudo, por um examinador treinado e calibrado para se conseguir a máxima reprodutibilidade nas medições realizadas e com o objetivo de realizar o diagnóstico do indivíduo e selecionar os sítios-testes. A metodologia utilizada para a calibração foi preconizada por Araujo et al. (2003) onde se 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 NIC). O e.p.m. e o e.m.p. intra-examinador foram de 0,21mm e 5,3% para a PS e de 0,27mm e 6,4% para o NIC, respectivamente. Os valores de e.p.m. indicam uma reprodutibilidade aceitável dentro dos parâmetros de pesquisa clínica periodontal. Para as variáveis categóricas considerando a presença ou ausência do parâmetro clínico, foi realizada a média do nível de concordância para o examinador, obtendo-se concordância superior a 90% (Teste Kappa).

Os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados em seis sítios por dente (mesiovestibular, vestibular, distovestibular, mesiolingual, lingual, distolingual), em todos os dentes (exceto terceiros molares), utilizando-se de sonda periodontal

milimetrada Carolina do Norte (PCPUNC-BR 15 HuFriedy do Brasil, Rio de Janeiro, RJ, Brasil):

-Índice de Placa Visível - IPV: presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de placa supragengival visível;

-Índice de Sangramento Gengival - ISG: 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 de Inserção Clínica - NIC: 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.

3.6 Procedimentos terapêuticos

3.6.1 Terapia periodontal básica

Após o registro das medidas clínicas, todos os indivíduos foram submetidos a sessões de adequação do meio bucal que incluem instrução de higiene bucal, raspagem supragengival de todos os dentes com instrumentos manuais, desgaste de restaurações em excesso, selamento provisório das lesões cáries 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 de quatro a 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 realizados por um aluno treinado do Doutorado em

Odontologia da Universidade Guarulhos, tiveram a duração de aproximadamente 1 hora e foram realizadas em no máximo 14 dias, sendo que os sítios mais comprometidos foram tratados com prioridade.

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

3.6.2 Cirurgia periodontal de acesso à superfície radicular

Após 60 dias da RAR, os indivíduos foram monitorados clinicamente, e os sítios localizados nas regiões posteriores (pré-molares e molares) que apresentaram $PS \geq 5\text{mm}$ e presença de SS foram submetidos a terapia cirúrgica de raspagem em campo aberto nos indivíduos dos Grupos Teste 1, Teste 2 e Teste 3. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados por um mesmo operador (periodontista). Inicialmente os indivíduos foram submetidos a uma anti-sepsia extra-oral com solução de clorexidina a 2% e intra-oral por meio de bochecho com solução de clorexidina 0,12%. A região a ser operada foi anestesiada com uma solução de mepivacaina a 2% e 1:100.000 de adrenalina. O preparo da região a ser operada iniciou por meio de uma incisão intra-sulcular com lâmina de bisturi nº 15 C englobando o sítio com $PS \geq 5\text{mm}$ e os dentes adjacentes. Um retalho total foi realizado até a exposição da crista óssea e depósitos de cálculo subgingival e/ou tecido de granulação foram removidos por meio de curetas Gracey, números 7/8, 11/12 e 13/14 (Hufriedy) e do aparelho de ultrassom (Cavitron, Dentsply, Rio de Janeiro, RJ, Brasil). O retalho foi posicionado no mesmo local de origem e estabilizado com suturas simples por meio de fio de nylon 4-0 (Nylon 4-0, Eticon Inc. Johnson & Johnson Company, somerville, NJ, EUA). Com o objetivo de evitar sintomatologia dolorosa, os indivíduos receberam analgésicos (Paracetamol 750mg, 1 comprimido a cada 6 horas, por 48 horas). Após a cirurgia, os indivíduos receberam a recomendação de utilizarem clorexidina líquida 0,12% para realizarem a higienização no local da cirurgia durante sete dias, por meio de um cotonete umedecido na solução e levemente friccionado na margem gengival. Caso o indivíduo possuísse vários sítios com encaminhamento para o procedimento cirúrgico, ficou estabelecido que os procedimentos de um hemiarco superior e inferior fossem realizados no mesmo momento e na semana subsequente fossem realizados os procedimentos cirúrgicos no outro hemiarco.

3.6.3 Administração de metronidazol e amoxicilina sistêmicos e placebos

Apenas os indivíduos do Grupo Teste 1 não receberam a terapia antibiótica. Indivíduos do Grupo Controle e Grupos Teste 2 e Teste 3 foram submetidos à administração de 1,2 g/dia de metronidazol (400mg de 8/8 hs) combinado com 1,5 g/dia de amoxicilina (500mg de 8/8 horas) via oral por 10 dias, iniciada junto com a RAR (Grupos Controle e Teste 3) ou iniciada no momento cirúrgico (Grupo 2). Dependendo do grupo ao qual o indivíduo pertencia, a medicação placebo foi oferecida na Fase 1 e/ou Fase 2 do estudo. Os medicamentos placebos também foram utilizados seguindo a mesma forma de administração.

Os antibióticos e os placebos foram manipulados especialmente para este estudo em uma Farmácia de Manipulação na cidade de Guarulhos. Todas as cápsulas (medicação ou placebo) apresentaram a mesma coloração e tamanho, e foram estocados em frascos plásticos leitosos, 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 frascos recebidos na semana anterior. Além disso, também foram monitorados de 4 em 4 dias, pessoalmente ou via telefone pelo pesquisador responsável sobre a cooperação e também sobre a ocorrência de eventuais efeitos adversos dos medicamentos e os indivíduos também responderam um questionário de efeitos adversos.

3.7 Variável primária

A variável primária de avaliação no presente estudo foi a diferença entre os grupos terapêuticos no ganho de inserção clínica em sítios inicialmente profundos ($PS \geq 7\text{mm}$), entre o início do estudo e 180 dias após o término da terapia.

3.8 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 em sítios rasos ($PS \leq 3\text{mm}$), intermediários ($PS 4-6 \text{ mm}$) e profundos ($PS \geq 7\text{mm}$). As diferenças entre os tempos experimentais em cada grupo foram analisadas por ANOVA de medidas repetidas e post Hoc de Tukey. E as diferenças entre os grupos nos tempos experimentais foram analisadas por ANCOVA ajustados para os dados de baseline. 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 1-4. Até o momento, 48 indivíduos inicialmente selecionados e aleatoriamente distribuídos entre os quatro grupos terapêuticos completaram a participação no estudo. Assim, os resultados descritos nesse capítulo são parciais.

Em relação aos efeitos adversos 13 indivíduos sentiram alguns sintomas devido ao uso dos medicamentos sendo que sete indivíduos eram do grupo Controle, quatro eram do grupo Teste 3, um do grupo Teste 2 e um do grupo Teste 1. Os sintomas mais comuns foram gosto metálico na boca (quatro indivíduos no grupo Controle, um no grupo Teste 3 e um no grupo Teste 1), náuseas e vômito (quatro indivíduos no grupo Controle), diarreia (dois indivíduos no grupo Teste 3 e um no grupo Controle), dor de cabeça e tontura (um indivíduo no grupo Controle e um no grupo Teste 2), sono excessivo (um indivíduos no grupo Controle e um no grupo Teste 3) e mau humor e irritação (um indivíduo do grupo Controle). Porém todos os indivíduos relataram que tomariam os medicamentos novamente se necessário e que os efeitos adversos não atrapalharam a sua rotina diária.

As características epidemiológicas e as médias dos parâmetros clínicos avaliados no exame inicial (T0), 60 dias após a RAR (T1) e 180 dias após o término da terapia proposta, nos quatro grupos terapêuticos, estão apresentadas na Tabela 1. No início do estudo, não houve diferenças significativas entre os grupos para nenhum dos parâmetros avaliados ($p > 0,05$). Porém, 60 dias após a RAR (Tempo 1), os grupos que receberam antibióticos como parte da Fase 1 do tratamento periodontal (grupos Controle e Teste 3) apresentaram menores médias de percentual de sítios com placa visível, sangramento gengival e sangramento à sondagem em comparação aos grupos Testes 1 e 2 ($p < 0,05$). Não houve diferenças significativas entre os grupos Controle e Teste 3, e entre os grupos Testes 1 e 2. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os quatro grupos aos 180 dias após o término da terapia proposta. Todos os grupos mostraram melhoras estatisticamente significativas em todos os parâmetros avaliados entre o início e o final do estudo.

Para um melhor entendimento do efeito de todas as terapias propostas e para permitir comparações mais claras entre os grupos, os sítios foram divididos baseados nos valores iniciais de PS, sendo intermediários (4-6mm) e profundos (≥ 7 mm). A Tabela 2 apresenta a média de PS e de ganho de inserção clínica na avaliação de boca-toda, em sítios inicialmente intermediários e profundos, aos 60 dias após a RAR (T1, Tempo 1) e 180 dias (T2, Tempo 2) após o término da terapia proposta para os quatro grupos terapêuticos. A análise dos sítios inicialmente profundos (≥ 7 mm, variável primária) demonstrou que os grupos que receberam antibióticos como parte da Fase 1 do tratamento periodontal (grupos Controle e Teste 3) chegaram ao momento da reavaliação clínica (Tempo 1, aos 60 dias após a RAR) com as maiores médias de redução de PS e ganho de inserção clínica em comparação aos grupos Testes 1 e 2 ($p < 0,05$). Esses resultados foram mantidos até final do estudo, quando foi possível observar que mesmo sem terem sido submetidos a nenhum procedimento terapêutico adicional na Fase 2 do estudo, os indivíduos do grupo Controle (RAR+ANT e CIR+PCB) mantiveram suas médias de redução de PS ($4,53 \pm 0,79$) e ganho de inserção clínica ($3,42 \pm 1,17$), sem diferença significativa entre o grupo Teste 3 (RAR+ANT e PCB, $4,36 \pm 0,70$ e $3,15 \pm 0,64$, respectivamente). Quando os dados de boca toda e dos sítios inicialmente intermediários foram considerados notou-se resultados semelhantes aos anteriores, porém restritos ao menor tempo de avaliação, ou seja, o Tempo 1.

A Tabela 3 mostra as médias no número de sítios com PS ≥ 5 mm, bem como o percentual de redução, no início do estudo, 60 dias após a RAR (Tempo 1) e 180 dias após o término das terapias (Tempo 2). Não houve diferença significativa entre os grupos no início do estudo, e todos demonstraram melhoras significativas em relação a esse parâmetro. Os grupos submetidos a RAR combinada a terapia antibiótica na Fase 1 do estudo demonstraram os menores números de sítios residuais ao final da terapia proposta, sendo que o grupo Controle apresentou $3,05 \pm 1,43$ sítios e percentual de redução de 93,2% e, o grupo Teste 3 apresentou $2,95 \pm 1,43$ sítios e percentual de redução de 94,1%. Os grupos Testes 1 e 2 também mostraram resultados satisfatórios, porém ao final do estudo observou-se diferença significativa entre os demais grupos devido ao número de sítios residuais, sendo que o grupo Teste 1 apresentou $8,04 \pm 1,43$ sítios e percentual de redução de 82,8% e, o grupo Teste 2 apresentou $5,05 \pm 1,59$ sítios e percentual de redução de 87,2%.

Uma análise específica considerando apenas os sítios residuais submetidos a cirurgia periodontal durante a Fase 2 do estudo está apresentada na Tabela 4. A observação da média de redução de PS e ganho de inserção clínica desses sítios residuais demonstrou que não houve diferença significativa entre os quatro grupos terapêuticos aos 180 dias após o término da terapia periodontal (T2, Tempo 2). Mesmo sem ter passado por procedimento cirúrgico na Fase 2 do estudo, o grupo Controle foi incluído nessa análise e mostrou resultados semelhantes aos demais grupos submetidos a cirurgia periodontal e/ou antibioticoterapia.

Em relação ao número de sítios submetidos a cirurgia periodontal e ao número de cirurgias realizadas por grupo, os seguintes dados foram observados, respectivamente: grupo Teste 1 foram 132 e 34, grupo Teste 2 foram 127 e 32, grupo Teste 3 foram 57 e 24 (dados não apresentados).

Tabela 1. Média (\pm DP) dos parâmetros clínicos de boca-toda, no exame inicial (T0, inicial), 60 dias após a RAR (T1, Tempo 1) e 180 dias após o término da terapia (T2, Tempo 2) para os quatro grupos terapêuticos.

Variáveis	Tempos	Grupos Terapêuticos				ANOVA P
		Controle (n=12) (RAR+ANT) e (PCB)	Teste 1 (n=12) (RAR+PCB) e (CIR+PCB)	Teste 2 (n=12) (RAR+PCB) e (CIR+ANT)	Teste 3 (n=12) (RAR+ANT) e (CIR+PCB)	
Gênero (Ma / Fe)	T0	3 / 9	5 / 7	7 / 5	11 / 1	-
Idade (anos)	T0	32 - 62	36 - 57	35 - 58	36 - 55	0,521
Profundidade de Sondagem (mm)	T0	3,85 \pm 0,60 ^a	3,73 \pm 0,69 ^a	3,61 \pm 0,69 ^a	4,04 \pm 0,64 ^a	0,465
	T1	2,48 \pm 0,18 ^b	2,75 \pm 0,34 ^b	2,68 \pm 0,37 ^b	2,59 \pm 0,30 ^b	0,172
	T2	2,44 \pm 0,16 ^b	2,49 \pm 0,39 ^b	2,41 \pm 0,42 ^b	2,43 \pm 0,32 ^b	0,943
Nível Clínico de Inserção (mm)	T0	4,51 \pm 0,79 ^a	4,57 \pm 0,83 ^a	4,38 \pm 0,89 ^a	4,61 \pm 0,93 ^a	0,935
	T1	3,63 \pm 0,74 ^b	3,92 \pm 0,55 ^b	3,83 \pm 0,68 ^b	3,67 \pm 0,88 ^b	0,732
	T2	3,55 \pm 0,72 ^b	3,71 \pm 0,53 ^b	3,67 \pm 0,73 ^b	3,62 \pm 0,89 ^b	0,955
% sítios com Placa Visível	T0	83,70 \pm 10,50 ^a	79,80 \pm 13,50 ^a	83,90 \pm 9,70 ^a	71,20 \pm 14,50 ^a	0,252
	T1	27,40 \pm 22,90 ^{bA}	53,10 \pm 24,80 ^{bB}	53,40 \pm 18,70 ^{bB}	24,60 \pm 18,20 ^{bA}	0,001
	T2	27,20 \pm 25,90 ^b	32,50 \pm 15,60 ^c	33,70 \pm 21,70 ^c	28,30 \pm 14,6 ^b	0,838
% sítios com Sang. Gengival	T0	42,40 \pm 21,00 ^a	59,40 \pm 20,00 ^a	47,20 \pm 21,70 ^a	61,80 \pm 23,80 ^a	0,102
	T1	8,00 \pm 6,00 ^{bA}	25,70 \pm 13,50 ^{bB}	25,30 \pm 22,60 ^{bB}	13,30 \pm 10,20 ^{bA}	0,007
	T2	10,10 \pm 7,70 ^b	15,00 \pm 8,80 ^c	13,80 \pm 13,10 ^c	11,70 \pm 9,50 ^b	0,621
% sítios com Sang. Sondagem	T0	46,20 \pm 16,30 ^a	63,30 \pm 17,90 ^a	56,80 \pm 18,60 ^a	56,70 \pm 12,70 ^a	0,101
	T1	8,90 \pm 5,20 ^{bA}	27,50 \pm 11,20 ^{bB}	21,70 \pm 16,00 ^{bB}	13,80 \pm 6,70 ^{bA}	0,000
	T2	9,80 \pm 5,70 ^b	13,30 \pm 6,00 ^c	11,80 \pm 11,10 ^c	10,60 \pm 9,50 ^b	0,746
% sítios com Supuração	T0	0,50 \pm 1,20 ^a	0,50 \pm 0,70 ^a	0,50 \pm 1,00 ^a	0,30 \pm 0,80 ^a	0,957
	T1	0,00 \pm 0,00 ^b	0,10 \pm 0,20 ^b	0,00 \pm 0,00 ^b	0,00 \pm 0,00 ^b	0,429
	T2	0,10 \pm 0,30 ^b	0,70 \pm 0,90 ^a	0,70 \pm 0,90 ^a	0,40 \pm 0,80 ^a	0,166

RAR: Raspagem e alisamento radicular; ANT: Antibióticos (Metronidazol + Amoxicilina); Teste ANOVA: diferenças estatísticas entre os grupos em cada tempo experimental (valores em negrito e letras maiúsculas distintas indicam diferenças estatisticamente significantes); Teste ANOVA de medidas repetidas e teste Tukey: Letras minúsculas distintas indicam as diferenças existentes entre os tempos em cada grupo.

Tabela 2. Média de redução de profundidade de sondagem e ganho no nível clínico de inserção (\pm DP) para os dados de boca-toda e para os sítios inicialmente intermediários (4-6mm) ou profundos (≥ 7 mm), aos 60 dias após a RAR (T1, Tempo 1) e 180 dias após o término da terapia (T2, Tempo 2), para os quatro grupos terapêuticos.

Categoria	Variáveis	Tempos	Grupos Terapêuticos				ANCOVA p
			Controle (n=12) (RAR+ANT) e (PCB)	Teste 1 (n=12) (RAR+PCB) e (CIR+PCB)	Teste 2 (n=12) (RAR+PCB) e (CIR+ANT)	Teste 3 (n=12) (RAR+ANT) e (CIR+PCB)	
Boca-toda	PS (mm)	T1	-1,34 \pm 0,56 B	-0,85 \pm 0,49 A	-0,89 \pm 0,45 A	-1,44 \pm 0,44 B	0,01
		T2	-1,38 \pm 0,66	-1,09 \pm 0,48	-1,15 \pm 0,38	-1,61 \pm 0,54	0,09
	NCI (mm)	T1	-0,84 \pm 0,41 B	-0,48 \pm 0,42 A	-0,45 \pm 0,39 A	-0,94 \pm 0,47 B	0,01
		T2	-0,92 \pm 0,47	-0,63 \pm 0,48	-0,60 \pm 0,33	-0,99 \pm 0,43	0,08
iPS 4-6mm	PS (mm)	T1	-2,07 \pm 0,34 B	-1,52 \pm 0,34 A	-1,59 \pm 0,29 A	-2,03 \pm 0,37B	0,00
		T2	-2,20 \pm 0,34	-1,90 \pm 0,45	-2,21 \pm 0,40	-2,27 \pm 0,46	0,15
	NCI (mm)	T1	-1,36 \pm 0,46 B	-0,86 \pm 0,34 A	-0,88 \pm 0,44 A	-1,44 \pm 0,42 B	0,00
		T2	-1,59 \pm 0,44	-1,16 \pm 0,46	-1,38 \pm 0,49	-1,61 \pm 0,44	0,07
iPS ≥ 7 mm	PS (mm)	T1	-4,35 \pm 0,76 B	-2,64 \pm 0,87 A	-2,78 \pm 0,76 A	-3,95 \pm 0,64 B	0,00
		T2	-4,53 \pm 0,79 B	-3,52 \pm 0,76 A	-3,63 \pm 0,91 A	-4,36 \pm 0,70 B	0,01
	NCI (mm)	T1	-2,96 \pm 1,23 B	-1,81 \pm 0,75 A	-2,02 \pm 0,87 A	-2,67 \pm 0,73 B	0,01
		T2	-3,42 \pm 1,17 B	-2,34 \pm 0,49 A	-2,53 \pm 0,71 A	-3,15 \pm 0,64 B	0,01

RAR: Raspagem e alisamento radicular; ANT: Antibióticos (Metronidazol + Amoxicilina); PS: Profundidade de Sondagem; NCI: Nível Clínico de Inserção; Teste ANCOVA: diferenças estatísticas entre os grupos em cada tempo experimental – Ajustado para os valores do início do estudo (valores em negrito e letras maiúsculas distintas indicam diferenças estatisticamente significantes).

Tabela 3. Média do número (\pm DP) de sítios com profundidade de sondagem \geq 5mm no início do estudo (T0 - Tempo inicial), aos 60 dias após a RAR (T1, Tempo 1) e 180 dias após o término da terapia (T2, Tempo 2), e percentual de redução de sítios entre o início e o final do estudo, para os quatro grupos terapêuticos.

Variáveis	Tempos	Grupos Terapêuticos				ANCOVA P
		Controle (n=12) (RAR+ANT) e (PCB)	Teste 1 (n=12) (RAR+PCB) e (CIR+PCB)	Teste 2 (n=12) (RAR+PCB) e (CIR+ANT)	Teste 3 (n=12) (RAR+ANT) e (CIR+PCB)	
Profundidade de Sondagem \geq 5 mm	T0	45,00 \pm 16,78 ^a	46,67 \pm 23,02 ^a	39,40 \pm 18,58 ^a	49,75 \pm 18,13 ^a	0,65
	T1	5,14 \pm 1,63 ^{bB}	15,11 \pm 1,63 ^{bA}	13,40 \pm 1,82 ^{bA}	6,33 \pm 1,63 ^{bB}	0,00
	T2	3,05 \pm 1,43 ^{bB}	8,04 \pm 1,43 ^{cA}	5,05 \pm 1,59 ^{cA}	2,95 \pm 1,43 ^{cB}	0,03
	% redução	93,2	82,8	87,2	94,1	

RAR: Raspagem e alisamento radicular; ANT: Antibióticos (Metronidazol + Amoxicilina); Teste ANCOVA: diferenças estatísticas entre os grupos em cada tempo experimental (valores em negrito e letras maiúsculas distintas indicam diferenças estatisticamente significantes). Teste ANOVA de medidas repetidas teste Tukey: Letras minúsculas distintas indicam as diferenças existentes entre os tempos em cada grupo.

Tabela 4. Média de redução de profundidade de sondagem e ganho no nível clínico de inserção (\pm DP) dos sítios residuais submetidos aos procedimentos cirúrgicos na Fase 2 do estudo, aos 60 dias após a RAR (T1, Tempo 1) e 180 dias após o término da terapia (T2, Tempo 2), para os quatro grupos terapêuticos.

Categoria	Variáveis	Tempos	Grupos Terapêuticos				ANCOVA P
			Controle (RAR+ANT) e (PCB) n=50 sítios 26 dentes	Teste 1 (RAR+PCB) e (CIR+PCB) n=132 sítios 59 dentes	Teste 2 (RAR+PCB) e (CIR+ANT) n=127 sítios 57 dentes	Teste 3 (RAR+ANT) e (CIR+PCB) n=57 sítios 33 dentes	
PS \geq 5mm	PS (mm)	T0 - T1	-1,36 \pm 0,14	- 1,33 \pm 0,13	-1,31 \pm 0,15	-1.51 \pm 0,13	0,71
		T0 - T2	-2,66 \pm 0,25	-2,70 \pm 0,24	-2,82 \pm 0,69	-3,05 \pm 0,24	0,35
	NCI (mm)	T0 - T1	-0,84 \pm 0,25	-0,64 \pm 0,24	-0,70 \pm 0,27	-1,13 \pm 0,24	0,45
		T0 - T2	-1,81 \pm 0,26	-1,51 \pm 0,25	-1,59 \pm 0,28	-2,08 \pm 0,25	0,23

RAR: Raspagem e alisamento radicular; ANT: Antibióticos (Metronidazol + Amoxicilina); PS: Profundidade de Sondagem; NCI: Nível Clínico de Inserção; Teste ANCOVA: diferenças estatísticas entre os grupos em cada tempo experimental – Ajustado para os valores do início do estudo (valores em negrito e letras maiúsculas distintas indicam diferenças estatisticamente significantes).

5 DISCUSSÃO

A doença periodontal crônica é reconhecida como a forma mais comum de periodontite e, portanto a busca em se definir uma terapia periodontal eficaz é uma questão constante. Dentre as terapias propostas, a RAR é considerada um tratamento periodontal convencional (AAP, 1996), entretanto seu efeito pode ser questionável para reduzir e/ou eliminar os microrganismos patogênicos presentes no biofilme (Caffesse et al., 1986; Sherman et al., 1990; Anderson et al., 1996). Alguns fatores podem dificultar a instrumentação, como por exemplo, a anatomia dentária como concavidades, limite esmalte-cimento, região de bi e tri-furcações, variações anatômicas, dificuldades de acesso e de visibilidade do campo operatório (Rabbani et al., 1981; Buchanan & Robertson, 1987; Brayer et al., 1989; Fleischer et al., 1989; Cobb, 2002).

Diversas terapias adjuntas à RAR têm sido propostas com o objetivo de potencializar os efeitos benéficos dessa forma de tratamento. O uso de antimicrobianos sistêmicos oferece vantagens no tratamento das infecções periodontais (Slots & Rams, 1991). Estes agentes entram em áreas subgengivais via fluido crevicular e podem alcançar patógenos em sítios profundos, além do potencial de suprimir patógenos em superfícies mucosas e outros sítios bucais (Slots & van Winkelhoff, 1993). A cirurgia periodontal também figura entre as terapias que visam melhorar o resultado da RAR por promover acesso visual às regiões de difícil acesso e facilitar a manutenção periodontal por um período mais longo de tempo (Goldman, 1951; Ochsenbein, 1986). Vários estudos têm mostrado que os procedimentos cirúrgicos periodontais apresentam melhores resultados clínicos para os parâmetros de PS e NIC em sítios profundos e médios, mas em sítios rasos mostram maior perda de NIC em relação à RAR (Lindhe et al., 1982; Wang & Greenwell, 2001; Heitz-Mayfield et al., 2002).

O presente estudo clínico foi desenhado com o objetivo de avaliar o efeito clínico da terapia periodontal combinada RAR + administração sistêmica de metronidazol e amoxicilina + cirurgia em sítios residuais, em indivíduos com periodontite crônica. Mais especificamente avaliar qual seria o melhor momento para a utilização dos antibióticos, se na fase concomitante a RAR ou na fase cirúrgica da terapia periodontal.

Quanto à antibioticoterapia sistêmica empregada neste estudo, esta foi selecionada 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; Carvalho et al., 2004 e 2005; Haffajee et al., 2007; Moeinteghavi et al., 2007; Matarazzo et al., 2008; Cioncal et al., 2009; Feres et al., 2012).

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 1.500mg/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 10 dias, iniciada junto com a terapia cirúrgica e está em concordância com outros autores que utilizaram por 14 dias junto com a terapia de RAR (Haffajee et al., 2007 e 2008; Matarazzo et al., 2008). A utilização da antibioticoterapia até 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, 10 dias de antibioticoterapia, visou à disponibilidade da droga no ambiente subgingival pelo máximo de tempo possível durante a fase de raspagem e alisamento radicular do estudo (Fase 1) ou durante a fase cirúrgica da terapia periodontal (Fase 2).

Um fato a ser considerado é o momento da administração da antibioticoterapia. Nos dias atuais sabe-se que os antibióticos, quando necessários, devem ser utilizados como parte integrante da terapia periodontal (Sanz et al., 2008). Porém, em que momento da terapia 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), numa tentativa de diminuir a carga microbiana antes da antibioticoterapia. Outros estudos o fizeram concomitantemente ao procedimento mecânico de RAR (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. Nesse contexto de busca por novas terapias mais efetivas com foco em terapias combinadas, até o momento não há estudos que tenham demonstrado os possíveis benefícios do uso de antibióticos iniciados no momento cirúrgico.

Em relação aos dados clínicos, os quatro grupos terapêuticos (Controle: RAR+ANT e PCB; Teste 1: RAR+PCB e CIR+PCB; Teste 2: RAR+PCB e CIR+ANT; Teste 3: RAR+ANT e PCB) eram clinicamente semelhantes no início do estudo. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre eles para nenhum dos parâmetros clínicos avaliados (Tabela 1). Os parâmetros clínicos da população estudada sugerem que os critérios de inclusão utilizados caracterizaram de forma satisfatória grupos de indivíduos com periodontite crônica generalizada. As médias de PS e de NIC variaram, respectivamente: $3,61 \pm 0,69$ mm a $4,04 \pm 0,64$ mm e $4,38 \pm 0,89$ mm a $4,61 \pm 0,93$ mm (Tabela 1). A média do número de sítios apresentando PS inicial ≥ 5 mm foi alta em todos os grupos terapêuticos (Tabela 3).

A variável primária de avaliação utilizada no presente estudo foi a diferença entre os grupos terapêuticos para as médias de alterações no NIC em sítios inicialmente profundos (PS ≥ 7 mm), entre o início do estudo e 180 dias após o término da terapia. Os dois grupos que tomaram antibióticos concomitante com a RAR obtiveram ganhos maiores (Controle: $3,42 \pm 1,17$ mm e Teste 3: $3,15 \pm 0,64$ mm), estatisticamente significativos em relação aos outros dois grupos (Teste 1: $2,34 \pm 0,49$ mm e Teste 2: $2,53 \pm 0,71$ mm), sendo $p > 0,05$ entre grupos Controle x Teste 3 e Teste 1 x Teste 2 (Tabela 2). Os dois grupos que usaram antibióticos na Fase 1 do estudo também apresentaram melhores resultados em relação a média do número de sítios residuais (PS ≥ 5 mm) ao final do estudo (Tabela 3). Um ponto importante relacionado a esses achados é o fortalecimento do conceito de uso de antibióticos (metronidazol + amoxicilina) no tratamento da periodontite crônica generalizada. Estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa bem como de outros investigadores já havia demonstrado a superioridade da terapia de RAR+metronidazol+amoxicilina em comparação RAR somente em ganho de inserção e redução da profundidade de sondagem (Feres et al., 2001; Winkel et al., 2001; Rooney et al., 2002; Carvalho et al., 2004 e 2005; Haffajee et al., 2007; Moeinteghavi et al., 2007; Matarazzo et al., 2008; Cioncal et al., 2009; Silva et al., 2011; Feres et al., 2012).

Comparando-se apenas os resultados obtidos nos grupos Controle e Teste 3 parece marcante que a realização de cirurgia na Fase 2 do estudo não promoveu nenhum benefício clínico adicional. Por outro lado, comparando-se os grupos Testes 1 e 2 que não usaram antibióticos na Fase 1 do estudo (apenas RAR) e foram submetidos a cirurgia na Fase 2 do estudo, há indicação de que o uso de antibióticos concomitante a fase cirúrgica da terapia periodontal também não promoveu benefícios clínicos adicionais.

Embora diversos autores tenham encontrado marcantes reduções em PS quando a RAR foi associada aos procedimentos cirúrgicos em comparação com a RAR somente (Hill et al., 1981; Lindhe et al., 1984; Pihlstrom et al., 1984; Harrel et al., 2001; Wang & Greenwell, 2001; Heitz-Mayfield et al., 2002), Isidor et al. (1985) apresentaram resultados contraditórios, ou seja, sem diferenças significativas entre os grupos. Um ponto a ser considerado é a escolha da técnica cirúrgica empregada. Sem dúvida, as maiores reduções em PS são observadas quando técnicas de eliminação cirúrgica de bolsas são empregadas (Becker et al., 1990; Kaldahl et al., 1990; Mombelli et al., 1995; Levy et al., 2002). Porém, no presente estudo a técnica utilizada envolveu retalho total com reposicionamento na mesma posição de origem, uma vez que o principal objetivo cirúrgico era o acesso às superfícies radiculares dos sítios profundos.

Diversos autores testaram a associação de antimicrobianos à cirurgia periodontal (Haffajee et al., 1988; Muller et al., 1993; Haffajee et al., 1995; Palmer et al., 1996; Needleman et al., 2000; Dastoor et al., 2007; Hellstrom et al., 2008; Mdala et al., 2012), porém a realização de uma comparação detalhada com os resultados obtidos neste estudo não se mostra adequada, uma vez que os delineamentos experimentais são muito diferentes. As principais diferenças entre os estudos são o momento da administração e o tipo (local ou sistêmico) dos antimicrobianos avaliados. Assim, Haffajee et al. (1988) analisou, clínica e microbiologicamente por meio de cultura, apenas um grupo submetido a RAR, cirurgia e uso de tetraciclina no mesmo momento. Needleman et al. (2000) e Hellstrom et al. (2008) utilizaram antimicrobianos locais, sendo gel de metronidazol e microesferas de minociclina, respectivamente, em estudos clínicos. O estudo clínico de Palmer et al. (1996) administrou tetraciclina (250 mg) por duas vezes, sendo uma durante o procedimento de RAR e a outra durante a cirurgia por retalho de Widman modificado. Esses autores relatam os melhores resultados da antibioticoterapia

quando não associada aos procedimentos cirúrgicos. Muller et al. (1993) em estudo clínico e microbiológico que testaram apenas a detecção de *A. actinomycetemcomitans*, também administraram o antibiótico (minociclina – 200mg) por duas vezes, sendo uma durante o procedimento de RAR e a outra durante a cirurgia a retalho com reposicionamento no local de origem. Foi observado pouco efeito na eliminação do *A. actinomycetemcomitans*, porém os resultados clínicos foram satisfatórios, mas vale ressaltar que este estudo analisou apenas um grupo, ou seja, não houve a avaliação de um grupo controle. Haffajee et al. (1995) analisou o efeito de quatro medicamentos associados ao procedimento cirúrgico realizado 60 dias após a RAR. O antibiótico testado neste estudo em um grupo foi amoxicilina 250mg + ácido clavulânico 125mg e em outro grupo foi a tetraciclina 250mg. Os resultados demonstraram que o uso de antibióticos trouxe benefícios clínicos em relação ao ganho de inserção e microbiológicos em relação à redução de patógenos periodontais, porém seu acompanhamento foi de 10 meses. Por sua vez, Dastoor et al. (2007) realizou um estudo clínico e microbiológico (Teste BANA) em indivíduos fumantes, onde todos receberam RAR e após 90 dias foram distribuídos em dois grupos: cirurgia (retalho posicionado apicalmente) + azitromicina (500mg) e cirurgia + placebo. Os dados demonstraram que não houve diferenças entre os grupos na redução da PS e ganho de inserção clínica, porém os resultados microbiológicos foram satisfatórios, em curto prazo, para o grupo que associou a azitromicina. Já o estudo de Mdala et al. (2012) através de análise clínica de várias combinações de terapias totalizando 8 tipos de terapia utilizou tanto antibióticos sistêmicos (amoxicilina 500mg, metronidazol 250mg) quanto locais (fibras de tetraciclina), porém estes antimicrobianos foram utilizados em alguns grupos durante a fase de RAR, e após 3 meses alguns grupos receberam cirurgia de Widman modificado nos sítios com PS \geq 5mm e SS sem utilização dos antimicrobianos. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu RAR + Amoxicilina 500mg + metronidazol 250mg + cirurgia de Widman modificado + TET obtiveram os melhores resultados clínicos.

Uma pauta relevante é a relação custo x benefício para os pacientes submetidos a terapia antibiótica ou a terapia cirúrgica. Considerando a antibioticoterapia, as discussões mais calorosas envolvem os efeitos colaterais das drogas. Nesse estudo, os indivíduos foram monitorados de 4 em 4 dias, pessoalmente ou via telefone, sendo questionados sobre a ocorrência de possíveis

efeitos colaterais. É importante salientar que, apesar de certos indivíduos terem relatado algumas reações adversas ao uso da combinação metronidazol/amoxicilina, em nenhum caso as medicações foram interrompidas por esse motivo. Outro ponto relevante é o fato de que apesar de alguns indivíduos terem narrado algum desconforto, todos alegaram que tomariam novamente a medicação. Por outro lado, levando em consideração a terapia cirúrgica, outras questões relacionadas aos efeitos indesejáveis nos pacientes também são importantes, principalmente o estresse emocional gerado no indivíduo exposto a tal procedimento, o desconforto inerente a técnica cirúrgica e o desconforto pós-operatório, destacando dor, edema, dificuldade mastigatória, presença de fio de sutura etc. Nesse contexto, o custo financeiro também não deve ser esquecido.

Diante dessa abordagem sobre os efeitos indesejáveis das terapias periodontais, mas também resgatando os resultados obtidos na presente investigação, principalmente em relação a redução da necessidade cirúrgica com o uso de antibióticos (metronidazol+amoxicilina) adjuntos à RAR, vale ressaltar nas próximas linhas os resultados anteriores publicados por alguns grupos de pesquisa, com destaque a Loesche e colaboradores, que há muito tempo já descreveram os benefícios clínicos conseguidos por essa modalidade terapêutica. Os autores demonstraram que com o uso do metronidazol adjunto a RAR foram obtidos resultados significativamente melhores tanto em PS e NIC em sítios intermediários (4-6mm) quanto PS para os sítios profundos (≥ 7 mm), sem contar com a diminuição significativa da necessidade cirúrgica que no baseline era de 13,5 dentes para 5,1 após 30 a 45 dias do final da terapia, resultados que não foram alcançados no grupo que não recebeu antibioticoterapia (Loesche et al., 1992).

Por fim, o acompanhamento longitudinal dos indivíduos será muito importante para fornecer informações adicionais sobre a manutenção de tais resultados em longo prazo.

6 CONCLUSÃO

1. A cirurgia periodontal realizada em sítios residuais não levou ao mesmo ganho de inserção clínica e redução de PS em sítios profundos, nem a redução no número de sítios profundos obtidos com o uso de antibioticoterapia associada à RAR (grupo controle).
2. A associação de cirurgia periodontal e antibioticoterapia sistêmica na fase cirúrgica do tratamento não mostrou benefícios clínicos adicionais em relação ao grupo controle.
3. A associação de antibioticoterapia sistêmica (metronidazol + amoxicilina) à RAR na fase inicial da terapia periodontal promoveu os melhores benefícios clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abu-Fanas SH, Drucker DB, Hull PS. Amoxicillin with clavulanic acid and tetracycline in periodontal therapy. *J Dent.* 1991; 19:97-99.

Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000.* 2004; 36:121-145.

American Academy of Periodontology. Concensus report non-surgical pocket therapy: mechanical, pharmacotherapeutics and dental occlusion. *Ann of Periodontol.* 1996 Nov;1:581-8.

Anderson GB, Palmer JA, Bye FL, Smith BA, Caffesse RG. Effectiveness of subgingival scaling and root planing: single versus multiple episodes of instrumentation. *J Periodontol.* 1996 Apr;67(4):367-73.

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):1736-1740.

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann of Periodontol.* 1999; 4(1):1-6.

Axelsson P, Lindhe J. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1981; 8: 281-294.

Badersten A, Niveus R, Egelberg J. 4-year observations of basic periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 1987; 14(8): 438-444.

Brayer WK, Mellonig JT, Dunlap RM, Marinak KW, Carson RE. Scaling and root planing effectiveness: the effect of root surface access and operator experience. *J Periodontol.* 1989 Jan;60(1):67-72.

Becker BE, Becker W, Caffesse RG, Kerry GJ, Ochsenbein C, Morrison EC. Three modalities of periodontal therapy. II. 5 year final results. *J Dent Res.* 1990; 69: (spec issue): 219.

Buchanan SA, Robertson PB. Calculus removal by scaling/root planing with and without surgical access. *J Periodontol.* 1987 Mar;58(3):159-63.

Caffesse RG, Sweeney PL, Smith BA. Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery. *J Clin Periodontol.* 1986 Mar;13(3):205-10.

Claffey N, Loos B, Gantes B, Martin M, Heins P, Egelberg J. The relative effects of therapy and periodontal disease on loss of probing attachment after root debridement. *J Clin Periodontol.* 1988; 15(3): 163-169.

Carvalho LH, D'Avila GB, Leão A, Goncalves C, Haffajee AD, Socransky SS *et al.* 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.

Carvallho 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; 31:1017-1076.

Carvalho, LH. Efeitos clínicos e microbiológicos da terapia periodontal básica associada ao metronidazol de uso sistêmico e à profilaxia profissional periódica [dissertação]. Rio de Janeiro: Faculdade de Odontologia - UFRJ; 2002.

Chain E. Chemical properties and structure of the penicilins. *Endeavour.* 1948;7(supply27):83.

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; 53:557-561.

Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Amoxicilin and Metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009; 80: 364-371.

Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2010;81(1):15-23.

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

Clark DC, Shenker S, Stulginski P, Schwartz S. Effectiveness of routine periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole therapy in a sample of mentally retarded adolescents. *J Periodontol.* 1983; 54:658-665.

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; 67:506-514.

Cugini MA, Hafajje AD, Smith C, Kent LR Jr., Sokransky SS. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal disease: 12-month results. *J Clin Periodontol.* 2000; 27:30-36

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; 20(3):153-6.

Danser MM, Timmerman MF, van Winkelhoff AJ, van der Velden U. The effect of periodontal treatment on periodontal bacteria on the oral mucous membranes. *J Periodontol.* 1996; 67:478-485.

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; 78(10):1887-96.

Davies AH, McFadzen JA, Squires S. Treatment of Vincent's stomatitis with metronidazole. *Br Med.* 1964; 1:1149-1150.

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

Elter, JR, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Meta-analysis of the effect of systemic metronidazole as an adjunct to scaling and root planing for adult periodontitis. *J Periodontal Res.* 1997; 32: 487-496.

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.

Feinberg AP, Vogelstein B. A technique for radiolabeling DNA restriction endonuclease fragments to high specific activity. *Analytical Biochem.* 1983; 132: 6-13.

Feres M, Gursky LC, Faveri M, Tzuzuki CO, Figueiredo LC. Clinical and microbiological benefits of strict supragingival plaque control as part of the active phase of periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2009.

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; 28:597-609.

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, Goodson JM, Socransky SS. Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (I). Effect on the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* 1999b; 26:775-783.

Feres M, Haffajee AD, Gonçalves C, Allard K, Som S, Smith C, Goodson JM, Socransky SS. Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (II). Effect on antibiotic resistance of subgingival species. *J Clin Periodontol.* 1999c; 26:784-792.

Feres M, Soares GM, Mendes JA, Silva MP, Faveri M, Teles R, Socransky SS, Figueiredo LC. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2012;39(12):1149-58.

Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Periodontol* 2000. 1999; 20: 36-67.

Fleischer HC, Mellonig JT, Brayer WK, Gray JL, Barnett JD. Scaling and root planing efficacy in multirrooted teeth. *J Periodontol*. 1989 Jul;60(7):402-9.

Fleming A. The bacterial power of human blood and some methods of altering it. *Proc R Soc Med*. 1928; 21(supply 5):859-868.

Flemming TF, Milián E, Karch H, Klaiber B. Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxycillin in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Periodontol*. 1998 May;25(5):380-7.

Florey ME, McFarlan AM, Mann I. Report of forty-eight cases of marginal blepharitis treated with penicillin. *Br J Ophthalmol*. 1945; 29 (supply 9):333-338.

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; 63:13-18.

Glenwright HD, Sidaway DA. The use of metronidazole in treatment of acute ulcerative gingivitis. *Br Dent J*. 1966; 121:174-177.

Goldman HM. Gingivectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1951; 4:1136-1157.

Gomi K, Yashima A, Iino F, Kanazashi M, Nagano T, Shibukawa N, Ohshima T, Maeda N, Arai T. Drug concentration in inflamed periodontal tissues after systemically administered azithromycin. *J Periodontol*. 2007a; 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; 78(3):422-9.

Goodson JM, Feres M. Antibiotics and control of plaque-related diseases. In: *Dental Plaque Revisited Oral, Oral Biofilms in health and Disease*, 1999, Londres.

Gusberti FA, Syed SA, Lang NP. Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effects on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1988; 15: 353-359.

Haffajee AD, Bogren A, Hasturk H, Feres M, Lopez NJ, Socransky SS. Subgingival microbiota of chronic periodontitis subjects from different geographic locations. *J Clin Periodontol*. 2004 Nov;31(11):996-1002.

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; 24:324-34.

Haffajee AD, Dibart S, Kent RL, Socransky S. Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. *J Clin Periodontol.* 1995; 22: 618–627.

Haffajee AD, Dzink JL, and Socransky SS. Effect of modified Widman flap surgery and systemic tetracycline on the subgingival microbiota of periodontal lesions. *J Clin Periodontol* 1988; 15:255-262.

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

Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 1994; 5:78-111.

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; 34:243-253.

Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodonto.* 2003; 81:115-181.

Han B, Emingil G, Özdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, Baylas H, Sorsa T. Azithromycin as an adjunctive treatment of generalized severe chronic periodontitis: clinical, microbiologic, and biochemical parameters. *J Periodontol.* 2012;83(12):1480-91.

Hare R. New light on the Discovery of penicillin. *Med Leg J.* 1970; 38(2): 31-41.

Harrel SK, Nunn M. The effect of occlusal discrepancies on periodontitis. II. Relationship of occlusal treatment to the progression of periodontal disease. *J. Periodontol.* 2001; 72: 495-505.

Heltz-Mayfield LJA, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002; 29(supply 3):92-102.

Hellden LB, Listgarten MA, Lindhe J. The effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1979; 6:222-230.

Hellstrom MK, McClain PK, Schallhorn RG, Bellis L, Hanlon AL, Ramberg P. Local minocycline as an adjunctive to surgical therapy in moderate to severe, chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008; 35:525-531.

Helovuo H, Hakkarainen k, Paunio K. Changes in the prevalence of subgingival enteric rods, staphylococci and yeasts after treatment with penicillin and erythromycin. *Oral Microbiology & Immunology*. 1993; 8:75-79.

Helovuo H, Paunio K. Effects of penicillin and erythromycin on the clinical parameters of the periodontium. *J Periodontol*. 1989; 60:467-472.

Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol*. 2008; 35:45-66.

Hill RW, Ramfjord SP, Morrison EC, Appleberry EA, Caffesse RG, Kerry GJ, Nissle RR. Four types of periodontal treatment compared over two years. *J Periodontol*. 1981; 52: 655-662.

Isidor F, Attstrom R, Karring T. Regeneration of alveolar bone following surgical and nonsurgical periodontal treatment. *J Clin Perodontol*. 1985; 12: 687-696.

Jaffin RA, Greenstein G, Berman CL. Treatment of juvenile periodontitis patients by control of infection and inflammation. Four case reports. *J Periodontol*. 1984;55(5):261-7.

Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG, Dentino AR, Fine DH, Gordon JM, Gunsolley JC, Killoy WJ, Lowenguth RA, Magnusson NI, Offenbacher S, Palcanis KG, Proskin HM, Finkelman RD, Flashner M. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *J Clin Periodontol*. 1998; 69(9): 989-997.

Jenkins WMM, MacFarlane TW, Gilmour WH, Ramsay I; MacKenzie D. Systemic metronidazole in the treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1989; 16:443-450.

Joyston-Bechal S, Smales FC, Duckworth R. A Follow-up study 3 years after metronidazole therapy for chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1986; 13:944-949.

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; 11:53-62.

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Dyer JK, Bates RE Jr. Evaluation of four modalities of periodontal therapy. *J Periodontol*. 1988; 59:783-793.

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP. Evaluation of gingival suppuration and supragingival plaque following 4 modalities of periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 1990; 17: 642-649.

Kaner D, Bernimoulin JP, Hopfenmüller W, Kleber BM, Friedmann A. Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*; 2007a; 34(10):880-91.

Kaner D, Christan C, Dietrich T, Bernimoulin JP, Kleber BM, Friedmann A. Timing affects the clinical outcome of adjunctive systemic antibiotic therapy for generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2007b; (7):1201-8.

Kirkland O. The suppurative periodontal pus pocket; its treatment by the modified flap operation. *J American Dent Assoc.* 1931; 18:1462-1470.

Kleinfelder JW, Mueller RF, Lange DE. Fluoroquinolones in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J periodontol.* 2000; 71:202-208.

König J, Schwahn C, Fanghänel J, Plötz J, Hoffmann T, Kocher T. Repeated scaling versus surgery in young adults with generalized advanced periodontitis. *J Periodontol.* 2008 Jun;79(6):1006-13.

Kornman KS, Robertson PB. Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis. *J Periodontol.* 1985;56(8):443-6.

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

Kunihira DM, Caine FA, Palcanis KG, Best AM, Ranney RR. A Clinical Trial of Phenoxymethyl Penicillin for Adjunctive Treatment of Juvenile Periodontitis. *J Periodontol.* 1985;56(6):352-358

Lamont RJ, Jenkinson HF. Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998; 62(4):1244-63.

Lamont RJ, Jenkinson HF. Subgingival colonization by *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol.* 2000; 15(6):341-9.

Lekovic V, Kenney EB, Carranza FAJ, Endres B. The effect of metronidazole on human periodontal disease. A clinical and bacteriological study. *J Periodontol.* 1983; 54:476-480.

Levy RM, Giannobile WV, Feres M, Haffajee A, Smith C, Sokransky S. The effect of apically repositioned flap surgery on clinical parameters and the composition of the subgingival microbiota: 12-month data. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2002; 22: 209-219.

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; 10:100-112.

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

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

Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky S, Haffajee A. Long term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 1984; 11: 448-458.

Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Sokransky SS, Heijl L, Bratthall G. Healing following surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. A clinical study. *J Clin Periodontol.* 1982; 9:115-128.

Listgarten MA, Hellden L. Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. *J clin Periodont.* 1978; 5(2): 115-132.

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

Loesche WJ, Giordano JR, Hujoel P, Schwarcz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J Clin Periodontol.* 1992; 19:103-112.

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; 81:533-543.

Loesche WJ, Grossman N, Giordano J. Metronidazole in periodontitis (IV). The effect of patient compliance on treatment parameters. *J Clin Periodontol.* 1993; 20:96-104.

Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Caffesse R, Stoll J. Metronidazole therapy for periodontitis. *J Periodontal Res.* 1987; 22:224-226.

Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujoel PP. Effects of metronidazole on periodontal treatment needs. *J Periodontol.* 1991; 62:247-257.

Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE, Stoll J. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol.* 1982; 53:223-230.

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; 55:325-335.

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

Loesche WJ, Syed SA, Schmidt E, Morrison EC. Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. *J Periodontol.* 1985; 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; 69:1291-1298.

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

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; 33:648-660.

Mager DL, Haffajee AD, Socransky SS. The effects of periodontitis and smoking on the microbiota of oral mucous membranes and saliva in systemically healthy subjects. *J Clin Periodontol.* 2003; 30:1031-1037.

Mahmood MM, Dolby AE. The value of systemically administered metronidazole in the modified Widman flap procedure. *J Periodontol.* 1987 Mar;58(3):147-52.

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

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 Pe*

Mdala I, Haffajee AD, Socransky SS, de Blasio BF, Thoresen M, Olsen I, Goodson JM. Multilevel analysis of clinical parameters in chronic periodontitis after root planing/scaling, surgery, and systemic and local antibiotics: 2-year results. *J Oral Microbiol.* 2012;4. doi: 10.3402/jom.v4i0.17535. Epub 2012 Apr 24.

Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D, Duarte PM, Faveri M. The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2012;39(10):955-61.

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

Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A. Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? *Periodontol 2000.* 2011; 55(1): 205-16.

Mombelli A, Nyman S, Bragger U, Wennström J, Lang NP. Clinical and microbiological changes associated with an altered subgingival environment induced by periodontal pocket reduction. *J Clin Periodontol.* 1995; 22:780-787.

Mombelli A, Schmid B, Rutar A, Lang NP. Persistence patterns of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* after mechanical therapy of periodontal disease. *J Periodontol.* 2000; 71:14-21.

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.

Morrison EC, Ramfjord SP, Hill RW. Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). J. Clin. Periodontol. 1980; 7(3): 199-211.

Muller HP, Lange DE, Muller RF. Concentrations of *A. actinomycetemcomitans* in subgingival plaque following short-term minocycline therapy. German. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift. 1990; 45:462-465.

Müller HP, Lange DE, Muller RF. A 2-year study of adjunctive minocycline-HCl in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. J Periodontol. 1993; 64:509-519.

Muller HP, Lange DE, Muller RF. Failure of adjunctive minocycline HCl to eliminate oral *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. J. Clin. Periodontol. 1993b; 20: 498–504.

Needleman IG, Collins AM, Moles DR. Periodontal flap surgery with 25% metronidazole gel. Clinical outcomes. J Clin Periodontol. 2000; 27:187-192.

Neuman R. Die Alveolar-Pyorrhoe und ihre Behandlung. 3rd edn. Berlin: Herman Meusser. 1920.

Nyman S, Lindhe J, Rosling B. Periodontal surgery in plaque infected dentitions. J. Clin. Periodontol. 1977; 4: 240-249.

Ochsenbein C. A primer for osseous surgery. Int J Periodontics Restorative Dent. 1986;(supply 1)6:8-47.

Oteo A, Herrera D, Figuero E, O'Connor A, González I, Sanz M. Azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of *Porphyromonas gingivalis*-associated periodontitis: a pilot study. J Clin. Periodontol. 2010; 37(11): 1005-1015.

Pahkla ER, Koppel T, Saag M, Pahkla R. Metronidazole concentrations in plasma, saliva and periodontal pockets in patients with periodontitis. J Clin Periodontol. 2005; 32:163-166.

Palmer RM, Watts TLP, Wilson RF. A double-blind trial of tetracycline in the management of early onset periodontitis. J Clin Periodontol. 1996; 23: 670–674.

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; 21:107-112.

Petersilka GJ, Ehmke B, Flemmig TF. Antimicrobial effects of mechanical debridement. Periodontol 2000. 2002; 28:56-71.

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

Pihlstrom BL, Oliphant TH, McHugh RB. A randomized four year study of periodontal therapy. J Periodontol. 1981; 52: 227-242.

Pihlstrom BL, Oliphant TH, Mc Hugh RB. Molar and non-molar teeth compared over 6 and half years following two methods of periodontal therapy. J. Periodontol. 1984; 55: 499-504.

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; 55:347-351.

Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D. The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcomes of periodontal therapy. A review of the literature. J Clin Periodontol. 2001; 28:499-507.

Rabbani GM, Ash MM Jr, Caffesse RG. The effectiveness of subgingival scaling and root planing in calculus removal. J Periodontol. 1981 Mar;52(3):119-23.

Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown in patients on maintenance care. J Clin Periodontol. 1996; 23:346-354.

Robicsek S. Ueber das Wesen und Entstehen der Alveolar-Pyorrhoe und deren Behandlung. 1918. The 3rd Annual Report of the Austrian Association Dental Association. Reviewed in J Clin Periodontol. 1965; 36:265.

Rodenburg JP, van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Goene RJ, Abbas F, de Graff J. Occurrence of *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in severe periodontitis in relation to age and treatment history. J Clin Periodontol. 1990; 17:392-399.

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; 28:241-9.

Rudney JD, Chen R, Sedgewick GJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Tannerella forsythensis* are components of a polymicrobial intracellular flora within human buccal cells. J Dent Res. 2005; 84(1):59-63.

Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM, Gomes Lira EA, Feres M. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized

chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(9):838-46.

Sanz M, Teughels W, Group A of European Workshop on Periodontology. Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus report of the sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(8): 3-7.

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; 51:328-330.

Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2012;83(10):1257-69.

Sherman PR, Hutchens LH Jr, Jewson LG, Moriarty JM, Greco GW, McFall WT Jr. The effectiveness of subgingival scaling and root planning: I. clinical detection of residual calculus. *J Periodontol*. 1990 Jan;61(1):3-8.

Shiloah J, Patters MR, Dean JW III, Bland P, Toledo G. The prevalence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Bacteroides forsythus* in humans 1 year after 4 randomized treatment modalities. *J Periodontol* . 1998; 69:1364-1372.

Silva MP, Feres M, Siroto TA, Soares GM, Mendes JA, Faveri M, Figueiredo LC. Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(9):828-37.

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; 50:495-509.

Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: Advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol*. 1990; 17: 479-493. translated to Spanish: *Periodoncia*, 1991, 1:46-67.

Slots J, van Winkelhoff AJ. Antimicrobial therapy in periodontics. *J Calif Dent Assoc*. 1993 Nov;21(11):51-6.

Smith GL, Socransky SS, Smith CM. Rapid method for the purification of DNA from subgingival microorganisms. *Oral Microbiol Immunol*. 1989; 4: 47-51.

Soares GM. Efeitos microbiológicos da terapia periodontal mecânica associada ao metronidazol e à amoxicilina sistêmicos e ao controle químico do biofilme supragengival [dissertação]. Guarulhos: Faculdade de Odontologia - UNG; 2009.

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C., Kent Jr RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998; 25:134-44.

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; 5:7-25.

Socransky SS; Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000.* 2005; 38: 35-87.

Socransky SS. Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. *J Dent Res.* 1970; 49(2):203-22.

Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE. Checkerboard DNA-DNA hybridization. *Biotechniques.* 1994b; 17:788-92

Söder P, Frithiof L, Wikner S, Wouters F, Engström P, Rubin B, Nedlich U, Söder B. The Effect of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. *J Periodontol.* 1990; 61:281-288.

Sterry KA, Langeroudi M, Dolby AE. Metronidazole as an adjunct to periodontal therapy with sub-gingival curettage. *British Dental Journal.* 1985; 158:176-178.

Tally FP, Sutter VL, Finegold SM. Treatment of anaerobic infections with metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975; 7:672-675.

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 Winkelhoff AJ, Winkel EG, Barendregt D, DelleMijn-Kippuw N, Stijne A, van der Velden U. beta-Lactamase producing bacteria in adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1997; 24(8):538-43.

Walsh MM, Buchanan SA, Hoover CI, Newbrun E, Taggart EJ, Armitage GC, Robertson PB. Clinical and microbiologic effects of single-dose metronidazole or scaling and root planing in treatment of adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1986; 13:151-157.

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; 56(11 Suppl):67-74.

Wang HL, Greenwell H. Surgical periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 2001; 25:89-99.

Watts T, Palmer R, Floyd P. Metronidazole: a double-blind trial in untreated human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1986; 13:939-943.

Widman L. The operative treatment of pyorrhea alveolaris. A new surgical method. 1918 Reviewed in *British Dent J Periodontol.* 1920;1: 293.

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; 28:296-305.