



Grupo Ser Educacional  Gente criando o futuro

DOUTORADO EM ODONTOLOGIA

FERNANDA SAMPAIO RAMIRO TREVISAN

**COMPARAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA DE INDIVÍDUOS COM
PERIODONTITE CRÔNICA E AGRESSIVA
AO PROTOCOLO TERAPÊUTICO DE RASPAGEM E ALISAMENTO
RADICULAR ASSOCIADO AO USO DE METRONIDAZOL E
AMOXICILINA**

Guarulhos

2020

FERNANDA SAMPAIO RAMIRO TREVISAN

ÀREA DE CONCENTRAÇÃO EM PERIODONTIA

**COMPARAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA DE INDIVÍDUOS COM
PERIODONTITE CRÔNICA E AGRESSIVA
AO PROTOCOLO TERAPÊUTICO DE RASPAGEM E ALISAMENTO
RADICULAR ASSOCIADO AO USO DE METRONIDAZOL E
AMOXICILINA**

**Tese apresentada à Universidade Guarulhos
para a obtenção do título de doutor em Odontologia.**

Área de concentração: Periodontia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Magda Feres

Co-Orientador: Prof. Dr. Marcelo de Faveri

Guarulhos

2020

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas Fernando Gay da Fonseca

T814c

Trevisan, Fernanda Sampaio Ramiro

Comparação da resposta clínica de indivíduos com periodontite crônica e agressiva ao protocolo terapêutico de raspagem e alisamento radicular associado ao uso de Metronidazol e Amoxicilina. / Fernanda Sampaio Ramiro Trevisan. -- 2020.

45 f.; 31 cm.

Orientadora: : Profª Drª Magda Feres

Co-Orientador: Prof. Dr. Marcelo de Faveri

Tese (Doutorado em Odontologia) – Centro de Pós-Graduação e Pesquisa e Extensão, Univeritas/Universidade Guarulhos, Guarulhos, SP, 2020.

1. Periodontite crônica generalizada 2. Periodontite agressiva generalizada 3. Amoxicilina 4. Metronidazol 5. Terapia periodontal I. Título II. Feres, Magda (Orientadora). III. Univeritas/Universidade Guarulhos

CDD. 617.6



Grupo Ser Educacional



Gente criando o futuro

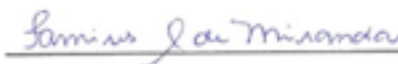
A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, intitulada "RESPOSTA CLÍNICA DE INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE CRÔNICA E AGRESSIVA AO PROTOCOLO TERAPÊUTICO DE RASPAGEM E ALISAMENTO RADICULAR, METRONIDAZOL E AMOXICILINA" em sessão pública realizada em 29 de janeiro de 2020, considerou a candidata FERNANDA SAMPAIO RAMIRO aprovada.

COMISSÃO EXAMINADORA:

1. Profa. Dra. Magda Feres (UNG)



2. Profa. Dra. Tamires S. de Miranda (UNG)



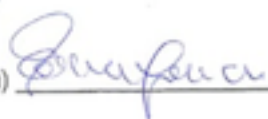
3. Profa. Dra. Luciene Figueiredo (UNG)



4. Prof. Dr. Rafael de Oliveira Dias (UMC)



5. Profa. Dra. Cristiane Gonçalves (Estácio de Sá)



Guarulhos, 29 de janeiro de 2020.

Dedico este trabalho á meus pais Adelaide e Gilberto, minha irmã Adriana, meu marido Eduardo Trevisan, e a meus meninos Eduardo, meu filho e Lucas meu sobrinho e minha filhinha, Maria Fernanda que já me dá forças para ir adiante! Vocês são a razão do meu viver. Sem vocês não conseguiria nunca!

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, o criador e Dono de toda a ciência e sabedoria. Aos meus pais, Gilberto Ramiro e Adelaide M.S. Ramiro, por toda dedicação, amor paciência e incentivo e educação. A minha irmã Adriana S. Ramiro Sabadine, melhor amiga e companheira em todas as fases da minha vida, a meu sobrinho lindo Lucas Ramiro Sabadine. Meus sinceros agradecimentos também ao meu marido Eduardo S. Trevisan e meu filho Eduardo Ramiro Trevisan e a minha filha Maria Fernanda Ramiro Trevisan que ainda está em formação dentro do meu ventre!. Vocês me fazem uma pessoa melhor a cada dia. Amo vocês!

À professora Magda Feres, minha orientadora, e ao professor Marcelo, meu co-orientador, agradeço pela confiança, pela paciência e pelo incentivo à pesquisa e ao aprendizado que me deu desde a minha graduação.

A todos professores, pela dedicação, pelos ensinamentos e por repartir conosco todos os seus conhecimentos. À Izilvânia, pela amizade e aprendizado.

Aos meus amigos do mestrado e doutorado e graduação, Daiana Hernandez, Pedro Cabral, pela companhia nas aulas, nos congressos, no laboratório, na academia, pela troca de experiência e momentos de descontração.

Agradecimento especial à Capes pela valiosa contribuição para o desenvolvimento desta pesquisa por meio do auxílio taxa de doutorado e apoio financeiro.

O conhecimento serve para encantar as pessoas,
não para humilhá-las.

Mario Sergio Cortella

RESUMO

O uso de metronidazol e amoxicilina adjuntos à terapia mecânica é um protocolo terapêutico efetivo para o tratamento de periodontites avançadas, em jovens e em adultos. Porém, ainda existem na prática clínica dúvidas relacionadas ao real benefício da utilização desses medicamentos em pacientes com periodontite crônica (PCr), e nenhum estudo até hoje comparou a resposta clínica de indivíduos com PCr e periodontite agressiva (PAg) ao tratamento adjunto de MTZ+AMX. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi comparar os resultados clínicos da raspagem e alisamento radicular associado ao uso sistêmico de metronidazol e amoxicilina no tratamento periodontal de indivíduos com PCr e PAg. Os dados apresentados são provenientes da análise secundária dos dados clínicos originários de um estudo clínico randomizado (RCT) que teve como objetivo avaliar a influência do momento de administração de MTZ+AMX no tratamento de indivíduos com PAg e PCr. Após o exame clínico, voluntários com PAg ou PCr foram submetidos à raspagem supra-gengival e instruções de higiene oral. Em seguida, receberam 4 a 6 sessões de RAR e administração de 1,2 g/dia de MTZ (400 mg de 8/8 hs) combinado com 1,5 g/dia de AMX (500 mg de 8/8 horas) por 14 dias, iniciada em conjunto a terapia mecânica. Sessenta e oito indivíduos foram incluídos no estudo, 34 com PCr e 34 com PAg. Não foram observadas diferenças significativas entre as respostas terapêuticas dos dois grupos em relação ao protocolo de tratamento estudado. 70% e 65% dos indivíduos com PAgG e PCrG, respectivamente, atingiram o parâmetro de sucesso clínico (<4 sítios com PS>5mm) (*variável primária*) em 1 ano. Indivíduos com PCr e PAg respondem de forma similar ao protocolo terapêutico de RAR, MTZ e AMX. O tratamento utilizado levou a melhoras clínicas importantes nos dois grupos estudados até 1 ano pós-tratamento.

Palavras chaves: Periodontite crônica generalizada, Periodontite agressiva generalizada, Amoxicilina, Metronidazol, Terapia periodontal

ABSTRACT:

The use of metronidazole and amoxicillin adjuncts to mechanical therapy is an effective therapeutic protocol for the treatment of advanced periodontitis in young and adult patients. However, there are still doubts in clinical practice regarding the real benefit of using these drugs in patients with chronic periodontitis (ChP), and no study to date has compared the clinical response of individuals with PCr and aggressive periodontitis (AgP) to the adjunctive treatment with MTZ + AMX. Therefore, the objective of this study was to compare the clinical results of scaling and root planing associated with the systemic use of metronidazole and amoxicillin in the periodontal treatment of individuals with ChP and AgP. The data presented represent a secondary analysis of clinical data originating from a randomized clinical trial (RCT) aimed at assessing the influence of the timing of administration of MTZ + AMX in the treatment of individuals with PAg and PCr. After the clinical examination, volunteers with AgP or ChP were submitted to supra-gingival scaling and oral hygiene instructions. Subsequently, they received 4 to 6 SRP sessions and administration of MTZ 1.2 g / day (400 mg, TID) combined with amoxicillin 1.5 g/ day (500 mg, TID) for 14 days, initiated joint mechanical therapy. Sixty-eight subjects were included in the study, 34 with PCr and 34 with PAg. No significant differences were observed between the therapeutic responses of the two groups in relation to the treatment protocol studied. 70% and 65% of the individuals with AgP and ChP, respectively, reached the clinical endpoint for treatment (<4 sites with PS> 5mm) (primary outcome variable). Individuals with AgP and ChP respond equally well to the therapeutic protocol of SRP, MTZ and AMX. The treatment used led to important clinical improvements in the two groups studied up to 1 year post-treatment.

Keywords: Generalized chronic periodontitis, generalized aggressive periodontitis, Amoxicillin, Metronidazole, Periodontal therapy

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	09
2. PROPOSIÇÃO	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS	17
3.1. Seleção da amostra	17
3.2. Critérios de inclusão e exclusão	17
3.3. Delineamento do estudo	18
3.4. Monitoramento clínico	20
3.5. Calibração	21
3.6. Procedimentos terapêuticos	21
3.7. Análise estatística	22
4. RESULTADOS	24
5. DISCUSSÃO	30
6. CONCLUSÃO	34
7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS	35
8. ANEXOS	45

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

As periodontites são doenças infecto-inflamatórias consideradas um problema de saúde mundial (WHO 2003) que ao longo dos anos têm demandado políticas e programas globais de saúde que possam auxiliar na sua prevenção e tratamento (PETERSEN & OGAWA 2005). Em 1999, a Academia Americana de Periodontologia (AAP), classificou a periodontite em dois principais tipos: crônica (PCr) e agressiva (PAg). Existem diferenças clínicas ou fenotípicas entre PCr e PAg, como: (i) idade de início ou detecção, (ii) taxa de progressão, (iii) padrões de destruição, (iv) sinais de inflamação e (v) quantidades relativas de placa e cálculo (ARMITAGE et al., 2010).

Vários estudos propuseram que o tipo da resposta do hospedeiro ao desafio bacteriano poderia contribuir para as diferentes características clínicas da PAg e PCr (GARLET et al., 2003; MENG et al., 2007; LEE et al., 2013, DUARTE et al., 2015). Outras investigações sugerem que patógenos e/ou complexos microbianos específicos podem estar associados com o início e a progressão da PCr ou PAg (BOTERO et al., 2007; SCHACHER et al., 2007; FAVERI et al., 2009; ARMITAGE et al., 2010; HELLER et al., 2012). Em relação à resposta do hospedeiro, uma revisão sistemática recente sugeriu que o peso atual da evidência não é suficiente para sustentar a existência de perfis distintos de citocinas/quimiocinas em pacientes com PCr e PAg (DUARTE et al., 2015). Porém, ainda não está claro na literatura se existem ou não perfis microbianos específicos relacionados com essas duas condições clínicas.

Os principais objetivos clínicos da terapia periodontal são: reduzir a profundidade de sondagem (PS), sangramento a sondagem (SS) e supuração, além de promover um ganho no nível de inserção clínica (NIC) e mantê-lo estável no

longo prazo. Esses objetivos clínicos são alcançados quando os níveis, proporções e percentual dos sítios colonizados por patógenos periodontais do complexo laranja e, principalmente, do complexo vermelho são efetivamente reduzidos após a terapia, e uma reorganização da comunidade bacteriana com maiores proporções de bactérias compatíveis com saúde são estabelecidas na cavidade oral (SOCRANSKY & HAFFAJEE, 2005; TELES et al., 2006). A raspagem e alisamento radicular (RAR) é a terapia periodontal mais comumente utilizada para o tratamento periodontal. Apesar de levar, na maioria das vezes, a uma melhora nos parâmetros clínicos periodontais, a RAR é muitas vezes insuficiente para modificar profundamente o perfil bacteriano patogênico para um perfil relacionado à saúde periodontal, principalmente em casos de doenças mais avançadas e generalizadas ou associadas aos fatores de risco, como o fumo e *diabetes melitus* (HAFFAJEE et al., 1997; CUGINI et al., 2000; CARVALHO et al., 2005; MATARAZZO et al., 2008, MESTNIK et al. 2012, TAMASHIRO et al. 2016). Sendo assim, outras terapias coadjuvantes à RAR, como os antibióticos sistêmicos, têm sido propostas com o objetivo de potencializar os efeitos clínicos e microbiológicos desta forma de terapia (HERRERA et al., 2002; HAFFAJEE et al., 2003; HERRERA et al., 2008; MESTNIK et al., 2010; FERES et al., 2012; BORGES et al., 2017).

Estudos mostraram excelentes resultados clínicos e microbiológicos utilizando a associação de antibióticos sistêmicos, principalmente a associação do metronidazol (MTZ) e amoxicilina (AMX) no tratamento da PAg (GUERRERO et al., 2005; MESTNIK et al., 2010; MESTNIK et al., 2012; COSGAREA et al., 2016) e PCr (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; MATARAZZO et al., 2008; SILVA et al., 2011; FERES et al., 2012; BORGES et al., 2017). Os benefícios

podem variar com o tipo de droga administrada, população estudada e, principalmente, com a adesão dos pacientes ao protocolo terapêutico (GUERRERO et al., 2007). Quatro revisões sistemáticas avaliaram estudos que testaram a utilização desses medicamentos em periodontia e sugerem que antibióticos sistêmicos potencializam os efeitos da RAR, principalmente nos indivíduos com periodontite avançada (HERRERA et al., 2002; HAFFAJEE et al., 2003; RABELO et al., 2015). Nove das 10 comparações realizadas na revisão de Haffajee e colaboradores (2003) mostraram que os indivíduos que tomaram um antibiótico sistêmico, em combinação com a RAR, tiveram um maior ganho na média de NIC em comparação àqueles indivíduos que receberam RAR somente. Outras 4 revisões sistemáticas mostraram benefícios significativos quando MTZ+AMX foram usados no tratamento periodontal (SGOLASTRA et al. 2012a, SGOLASTRA et al. 2012b, ZANDBERGEN et al. 2013, ZANDBERGEN et al. 2016)

Os benefícios do uso adjunto de MTZ+AMX estão relacionados com alterações específicas na microbiota subgengival (FERES et al. 2015), e essa combinação de antibióticos foi inicialmente proposta para reduzir ou mesmo eliminar o peirodontopatógeno *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Proporções elevadas de *A. actinomycetemcomitans* têm sido associadas à PAg, e por muito tempo esse microorganismo foi considerado o único patógeno realmente relacionado com a etiologia da PAg localizada (HAUBEK et al., 2002; 2008; YANG et al., 2004; FINE et al., 2007). Porém, existem diversos estudos sugerindo que outras espécies, além do *A. actinomycetemcomitans* estão envolvidos na etiopatogenia da PAg (FAVERI et al 2009, MOMBELLI et al., 2002), e também estudos clínicos mostrando que a combinação de MTZ+AMX é efetiva para alterar toda a ecologia oral, e não só na redução do *A. actinomycetemcomitans* (MESTNIK et al. 2010, SOARES et al.

2014, FERES et al. 2015). Porém, a ideia de que apenas pacientes com PAg se beneficiam com essa combinação de antibióticos ainda permanece (CORBET E. et.al 2015).

Nosso grupo de pesquisa da Universidade Guarulhos também tem contribuído nesta área do conhecimento. Em relação à PAg, nosso grupo publicou o primeiro estudo clínico placebo-controlado, aleatorizado e duplo cego que avaliou as alterações clínicas e microbiológicas do uso de MTZ+AMX no tratamento da PAg generalizada. Os dados de 3 meses e 1 ano pós-terapia (MESTNIK et al., 2010; MESTNIK et al., 2012) demonstraram que indivíduos que receberam RAR+MTZ+AMX apresentaram os melhores resultados na média de PS e NIC. A associação da terapia antibiótica com a RAR promoveu benefícios clínicos adicionais em comparação à RAR isoladamente em sítios inicialmente intermediários e profundos. Além disso, a terapia combinada promoveu a mudança mais benéfica no perfil microbiológico subgengival. Os indivíduos deste grupo demonstraram reduções significativas nos níveis e proporções de periodonto patógenos tais como *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola*, e um aumento na proporção de bactérias compatíveis com o hospedeiro. A terapia de RAR+MTZ+AMX também reduziu significativamente os níveis de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* em sítios profundos (MESTNIK et al., 2010). Em conclusão, efeitos favoráveis foram observados nos parâmetros clínicos e na composição da microbiota subgengival quando o MTZ+AMX foi associado à RAR no tratamento de indivíduos com PAg generalizada, quando comparado à RAR somente até 1 ano pós-terapia.

SGOLASTRA et al. (2012) selecionaram, em uma revisão sistemática, 5 estudos clínicos que utilizaram MTZ+AMX no tratamento da PAg (GUERRERO et

al., 2005; MESTNIK et al., 2010; YEK et al., 2010; VARELA et al., 2011; BALTACIOĞLU et al., 2011). Os resultados da meta-análise demonstraram que os indivíduos que receberam a antibiótico terapia apresentaram um significativo ganho do NIC, além de uma redução significativa de PS. Os autores relatam que mais estudos bem conduzidos seriam necessários para corroborar os resultados apresentados

Em relação ao uso de MTZ+AMX no tratamento da PCr, vários estudos compararam os efeitos da RAR associada ao MTZ+AMX (WINKEL et al., 2001; MATARAZZO et al., 2008; CIONCA et al., 2009; SILVA et al., 2011; FERES et al., 2012; GOODSON et al., 2012; SOARES et al., 2014; BORGES et al., 2017). De forma geral, os resultados desses estudos demonstraram que os voluntários que tomam essa combinação de antibióticos têm uma redução substancial na necessidade de cirurgia periodontal. A utilização de RAR+MTZ+AMX resulta em um menor número de bolsas periodontais residuais ($PS \geq 5$ mm) em comparação com a RAR-somente até 1 ano pós-terapia (FERES et al., 2012; MESTNIK et al., 2012; BORGES et al. 2018). Além disso, um percentual bem mais alto de voluntários tratados com esse protocolo antibiótico (53% com PAg e 66% com PCr) atingiram o parâmetro de sucesso clínico (≤ 4 sítios com $PS \geq 5$ mm) (FERES et al., 2012; BORGES et al., 2017). Essas alterações clínicas são claramente acompanhadas por alterações microbiológicas mais profundas e benéficas nos voluntários que tomaram os antibióticos (SOARES et al., 2014; FERES et al., 2015).

Dentre os estudos que avaliaram esta terapia periodontal, pelo menos três deles, um realizado em indivíduos fumantes (MATARAZZO et al., 2008) e dois realizado em indivíduos não fumantes (SILVA et al., 2011; SOARES et al., 2014), compararam as alterações ocorridas no perfil microbiológico subgingival após a

utilização desses dois protocolos terapêuticos. O estudo de Matarazzo et al. (2008) avaliou parâmetros clínicos e microbiológicos de 40 espécies bacterianas subgengivais em 43 indivíduos fumantes com periodontite crônica. Os autores observaram que aqueles que receberam RAR associada ao MTZ e AMX (MTZ 400mg, 3 x dia por 14 dias; AMX 500mg, 3 x dia por 14 dias) mostraram a maior redução nas contagens e proporções de espécies consideradas patogênicas, como as do complexo vermelho.

O mesmo padrão de resultados foi observado para os indivíduos não fumantes (SILVA et al., 2010). Além disso, esses indivíduos tiveram os aumentos mais significantes nas espécies compatíveis com saúde, quando comparados com indivíduos que receberam apenas RAR ou RAR associada ao MTZ. Ambos os estudos de Matarazzo et al. (2008) e Silva et al. (2010) apresentaram resultados de curto prazo. Feres et al. (2012) e Soares et al. (2014) avaliaram a resposta à terapia periodontal em 118 indivíduos com PCr em um acompanhamento de 1 ano pós-terapia. Os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos terapêuticos, sendo RAR isoladamente, RAR+MTZ (400mg 3x/dia; 14 dias) e RAR+MTZ+AMX (500mg 3x/dia; 14 dias). Os autores observaram benefícios clínicos e microbiológicos para os grupos que tomaram os dois protocolos antibióticos, e esses benefícios foram mantidos até 1 ano pós-terapia. Tamashiro et al. (2016) mostraram benefícios semelhantes aos observados por Feres et al. (2012) e Soares et al. (2014), em pacientes diabéticos não controlados.

Os dados descritos acima sugerem uma evidente vantagem terapêutica quando MTZ+AMX são utilizados como adjuntos no tratamento periodontal de indivíduos com PCr e PAg. Porém, ainda existem dúvidas relacionadas ao real benefício da utilização desses medicamentos em pacientes com PCr (consensus

group B), e nenhum estudo até hoje comparou a resposta clínica de indivíduos com PCr e PAg ao tratamento adjunto de MTZ+AMX.

2. PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente estudo foi comparar a resposta clínica de indivíduos com PCr e PAg ao protocolo terapêutico de RAR, MTZ e AMX.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Seleção da amostra

Indivíduos com PCr ou PAg foram selecionados na Clínica de Estudos Avançados da Universidade Guarulhos para a participação no estudo. A triagem e seleção seguiram os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Os participantes foram informados dos objetivos do estudo, bem como de seus riscos e benefícios, incluindo os tipos de medições clínicas, coletas e terapias realizadas. Um profissional experiente explicou os procedimentos odontológicos que seriam realizados durante o estudo e os pacientes que concordaram em participar assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1), responderam a um questionário de saúde/anamnese e receberam a terapia periodontal gratuitamente, estando de acordo com as diretrizes e normas do Conselho Nacional de Saúde (Resolução nº 196/96). O projeto foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Guarulhos (Parecer 466/2012)

3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Para a participação no estudo, a seleção dos participantes respeitou os seguintes critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão

Periodontite agressiva generalizada (PAg)

- Idade entre 18-30 anos
- Mínimo 20 dentes, excluindo-se os terceiros molares.

- Mínimo de 6 dentes com pelo menos 1 sítio interproximal apresentando PS >5mm e NIC entre 5 e 10mm, não contíguos, localizados nas regiões de molares e incisivos; e mais 6 dentes com as mesmas características clínicas localizados em outros grupos dentários. Além de 30% dos sítios com PS e NIC >4mm.

Periodontite crônica generalizada (PCr)

- Idade superior a 30 anos.
- Mínimo 20 dentes, excluindo-se os terceiros molares.
- Mínimo de 6 dentes não contíguos com pelo menos 1 sítio interproximal apresentando PS e NIC > 5mm e mais do que 30% dos sítios com PS e NIC >4mm.

Critérios de exclusão

- Pacientes grávidas ou lactantes.
- História de tratamento periodontal prévio nos últimos seis meses.
- História de antibiótico terapia nos últimos seis meses.
- História de uso constante de antissépticos bucais nos últimos seis meses.
- História de doenças sistêmicas que comprometa a resposta do hospedeiro ou exija medicação profilática ao tratamento (ex: diabetes, hipertensos, osteoporose, obesos).
- Relato de alergia à amoxicilina e metronidazol.
- Indivíduos tabagistas.

3.3. Delineamento do estudo

Os dados apresentados são provenientes da análise secundária dos dados clínicos originários de um estudo clínico aleatorizados (ECA) que teve como objetivo avaliar a influência do momento de administração de MTZ+AMX no tratamento de indivíduos com PAg e PCr (Fermiano 2017).

Foi realizado cálculo de potência onde a variável de interesse foi o número de indivíduos que atingiram ou não a variável de sucesso clínico (≤ 4 sítios com $PS \geq 5\text{mm}$). Baseado em estudos prévios (FERES et al., 2012; BORGES et al., 2017) estipulou-se uma diferença de 20 pontos percentuais entre grupos, o que gerou uma amostragem mínima de 34 indivíduos por grupo para um poder de 90% e $\alpha=0.01$.

Inicialmente, todos os pacientes receberam monitoramento clínico (ver ponto 3.5: *Monitoramento clínico*), seguido de raspagem supragengival de todos os dentes por meio de um aparelho de ultrassom (Cavitron Select, Dentsply, SP, Brasil) e instrução de higiene oral (IHO). Todos os voluntários foram orientados a utilizar o mesmo dentífrício contendo triclosan/gantrez (Colgate Total®, Anakol Ind. Com. Ltda-Kolynos do Brasil - Colgate Palmolive Co, São Bernardo do Campo, SP, Brasil). A RAR foi realizada de 4 a 6 sessões e finalizada em 14 dias. Os indivíduos dos 2 grupos experimentais receberam os medicamentos e iniciaram a administração dos mesmos no primeiro dia da RAR na seguinte dosagem: 1,5g/dia de AMX (500mg de 8/8 horas) combinado com 1,2g/dia de MTZ (400 mg de 8/8hs) durante 14 dias. Os antibióticos e os placebos foram manipulados especialmente para os estudos em uma mesma farmácia. Todas as cápsulas apresentaram a mesma coloração e tamanho e foram estocadas em frascos plásticos leitosos devidamente codificados. Os sujeitos de pesquisa, o investigador responsável pelo tratamento e o examinador foram cegos para a intervenção. Desta forma, houve um acompanhamento via telefone realizado por um aluno de iniciação científica durante o período de terapia

antibiótica (3 em 3 dias). Além disso, os pacientes foram orientados a trazer os frascos de antibióticos vazios a cada semana para a troca e confirmação do término das cápsulas.

3.4. Monitoramento clínico

O monitoramento clínico foi realizado no momento inicial (-14 dias) e 3 meses após o término da terapia de RAR por meio de uma sonda periodontal manual (PCPUNC - BR15, HuFriedy do Brasil, RJ, Brasil).

As mensurações clínicas foram realizadas em 6 sítios por dente (mesiovestibular, vestibular, distovestibular, mesiolingual/palatino, lingual/palatino, distolingual/palatino), em todos os dentes (exceto terceiros molares). Os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados:

* **Índice de Placa Visível – IPV** (Ainamo & Bay, 1975): Observou-se a presença (score 1) ou ausência (score 0) de placa dental supragengival visível.

* **Índice de Sangramento Gengival – ISG** (Ainamo & Bay, 1975): Observou-se a presença (score 1) ou ausência (score 0) de sangramento gengival marginal após percorrer levemente com a sonda periodontal ao longo do sulco gengival.

* **PS**: Distância, em milímetros, entre a margem gengival livre e a porção mais apical sondável do sulco/bolsa periodontal.

* **NIC**: Distância, em milímetros, entre a junção cimento-esmalte e a porção mais apical sondável do sulco/bolsa periodontal.

* **SS**: Presença (score 1) ou ausência (score 0) de sangramento até 20 segundos após a sondagem com sonda periodontal milimetrada.

* **Supuração – SUP**: Presença (score 1) ou ausência (score 0) de supuração até 20 segundos após a sondagem com sonda periodontal milimetrada.

3.5. Calibração

Um examinador foi treinado e calibrado com o objetivo de conseguir a melhor reprodutibilidade nas medições realizadas. A metodologia utilizada para a calibração foi preconizada por ARAUJO et al. (2003) onde se avaliou o erro padrão da medida (e.p.m) e o erro médio percentual (e.m.p) para os parâmetros clínicos periodontais contínuos (profundidade de sondagem e nível clínico de inserção). O e.p.m e e.m.p intra-examinador demonstrou que o examinador obteve e.p.m. de 0,17 mm e 0,20 mm para a PS e NIC, respectivamente. Esses valores de e.p.m. indicam uma reprodutibilidade aceitável dentro dos parâmetros de pesquisa clínica periodontal. Para as variáveis categóricas (IPV e ISG), considerando somente a presença ou a ausência do parâmetro clínico, foi realizada a média do nível de concordância e o examinador apresentou uma concordância intra-examinador igual a 91% (Teste Kappa).

3.6. Procedimentos terapêuticos

3.6.1. Terapia periodontal básica

Após o exame clínico, os indivíduos foram submetidos à raspagem supra-gengival e Instrução de Higiene Oral. Em seguida, receberam 4 a 6 sessões de RAR com curetas *Gracey*, números 5/6, 7/8, 11/12 e 13/14 (Hu-Friedy, Chicago, EUA), sob anestesia local. Estas sessões de RAR tiveram uma duração de aproximadamente 1 hora e foram realizadas em 14 dias. As outras necessidades de tratamento odontológico, quando observadas, foram encaminhadas às demais disciplinas da Clínica de Graduação da Universidade Guarulhos.

3.6.2. Administração de MTZ e AMX sistêmicos

Os indivíduos do estudo receberam RAR e administração de 1,2 g/dia de MTZ (400 mg de 8/8 hrs) combinado com 1,5 g/dia de AMX (500 mg de 8/8 hrs) via oral por 14 dias, iniciada em conjunto com a RAR. Os antibióticos foram manipulados especialmente para este estudo na Farmácia de Manipulação da Universidade Guarulhos, e fornecido gratuitamente. Os indivíduos foram monitorados de 3 em 3 dias quanto a reações adversas da medicação e para controle da cooperação na ingestão da droga nos intervalos pré-determinados, por um aluno de iniciação científica.

3.7. Análise estatística

3.7.1 Variável primária e variáveis secundárias de avaliação

A variável primária de avaliação no presente estudo foi a diferença entre os grupos terapêuticos no número de indivíduos que atingiram ou não atingiram a variável de sucesso clínico (≤ 4 sítios com PS ≥ 5 mm) 1 ano pós-terapia (FERES et al. 2012). As variáveis secundárias foram a diferença entre os grupos no ganho no NIC e redução de PS entre o início e 3, 6 meses e 1 ano pós-terapia na avaliação de boca-toda, em sítios inicialmente intermediários (PS= 4-6mm) e inicialmente profundos (PS ≥ 7 mm); alterações ocorridas no decorrer do estudo em todos os parâmetros clínicos avaliados, número de sítios com PS ≥ 5 mm ou ≥ 6 mm no início e 3, 6 meses e 1 ano pós-terapia, bem como a diferença existente entre o início de 1 ano pós-terapia.

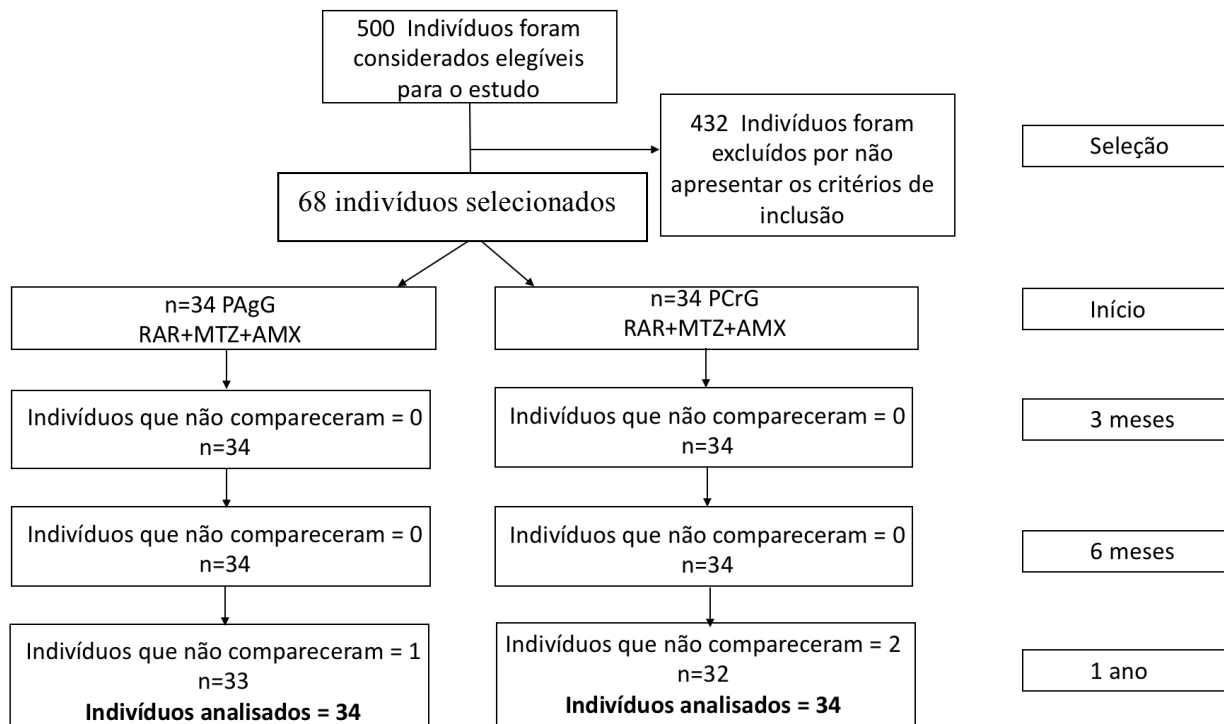
3.7.2. Monitoramento clínico

A diferença na distribuição do número de indivíduos que atingiram a variável de sucesso clínico (≤ 4 sítios com PS ≥ 5 mm) em 1 ano pós-terapia foi avaliada pelo teste Qui-quadrado. A média dos parâmetros clínicos de PS e NCI, assim como a média do percentual de sítios apresentando placa visível, sangramento gengival, SS e SUP, PS ≥ 5 mm e PS ≥ 6 mm foram computados para cada indivíduo e, posteriormente, dentro de cada grupo. As diferenças dentro de cada grupo e entre os tempos experimentais foram avaliadas utilizando o teste T de *Student* para amostras pareadas. As diferenças significativas ao longo do tempo experimental foram avaliadas pelo teste ANOVA e Tukey. As diferenças existentes nas alterações destas variáveis entre o início e 1 ano pós-terapia foram avaliadas pelo teste ANCOVA ajustado para os dados do início do estudo. A significância estatística foi estabelecida em 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

O estudo foi conduzido entre julho/2012 a setembro/2016. Sessenta e oito indivíduos foram incluídos no estudo, sendo 34 com PCr e 34 com PAg. A Figura 1 apresenta o fluxograma do estudo. Todos os indivíduos compareceram na consulta de 3 e 6 meses pós-terapia. Em 1 ano pós-terapia, 1 indivíduo do grupo PCr e 2 indivíduos do grupo PAg não retornaram para o acompanhamento clínico. O método de “intenção de tratamento” (*intention to treat*) foi utilizado no presente estudo, logo, os dados de 6 meses destes indivíduos foram repetidos aos 12 meses e posteriormente analisados.

Figura 1. Fluxograma do estudo.



PAgG: Periodontite Agressiva Generalizada; PCrG: Periodontite Crônica Generalizada; RAR: Raspagem e Alisamento Radicular; MTZ: Metronidazol; AMX: Amoxicilina.

Efeitos adversos foram reportados por 4 indivíduos do grupo PAg e 5 indivíduos do grupo PCr. Tais efeitos incluíram: diarreia, gosto metálico, vômito e irritabilidade. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PAg e PCr em relação ao relato individual de efeitos adversos ($p>0,05$). Todos os indivíduos relataram que caso fosse necessário tomariam novamente os medicamentos. Dos 68 indivíduos que foram avaliados, todos relataram total aderência ao protocolo terapêutico empregado

A Tabela 1 apresenta as características demográficas e os parâmetros clínicos no início do estudo, 3, 6 meses e 12 meses após a terapia periodontal para ambos os grupos clínicos, PAg e PCr. No início do estudo não houve diferenças significativas entre os grupos para nenhum dos parâmetros avaliados ($p>0,05$). O tratamento em ambos os grupos promoveu melhoras nos parâmetros clínicos analisados durante o período experimental ($p<0,05$; Tabela 2). Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos clínicos para nenhum parâmetro analisado ($p>0,05$).

Tabela 1. Características demográficas e parâmetros clínicos médios (\pm DP) na boca toda nos diferentes tempos de estudo.

Variável	Tempo	Grupos de Tratamento		ANCOVA (valor p)
		PAG (n=34)	PCr (n=34)	
Gênero (Masculino%)*	Início	41,6	47,2	0,678
Idade (anos)	Início	27,4 \pm 2,10	42,4 \pm 6,50	0,001
PS (mm)	Início	4,04 \pm 0,60 ^A	4,02 \pm 0,55 ^A	0,890
	3 meses	2,64 \pm 0,25 ^B	2,57 \pm 0,25 ^B	0,249
	6 meses	2,52 \pm 0,52 ^B	2,52 \pm 0,20 ^B	0,990
	1 ano	2,43 \pm 0,21 ^B	2,61 \pm 0,22 ^B	0,104
NIC (mm)	Início	4,29 \pm 0,79 ^A	4,43 \pm 0,82 ^A	0,410
	3 meses	3,13 \pm 0,69 ^B	3,27 \pm 0,73 ^B	0,112
	6 meses	2,97 \pm 0,89 ^B	3,28 \pm 0,72 ^B	0,528
	1 ano	3,50 \pm 0,87 ^B	3,11 \pm 0,71 ^B	0,990
Índice de Placa %	Início	62,4 \pm 18,3 ^A	67,8 \pm 12,6 ^A	0,103
	3 meses	35,4 \pm 17,0 ^B	34,1 \pm 14,9 ^B	0,195
	6 meses	27,7 \pm 17,5 ^B	34,4 \pm 17,0 ^B	0,621
	1 ano	22,1 \pm 16,0 ^B	19,8 \pm 18,2 ^B	0,830
Sangramento Gengival	Início	27,4 \pm 18,1 ^A	20,0 \pm 16,1 ^A	0,079
	3 meses	6,4 \pm 5,1 ^B	6,5 \pm 7,7 ^B	0,990
	6 meses	6,1 \pm 5,9 ^B	5,9 \pm 7,3 ^B	0,890
	1 ano	4,8 \pm 3,8 ^B	6,6 \pm 4,8 ^B	0,093
Sangramento à Sondagem	Início	52,9 \pm 15,7 ^A	47,3 \pm 14,3 ^A	0,051
	3 meses	8,2 \pm 9,4 ^B	4,3 \pm 5,0 ^B	0,287
	6 meses	5,6 \pm 5,6 ^B	4,3 \pm 4,3 ^B	0,235
	1 ano	4,1 \pm 4,4 ^B	4,7 \pm 3,9 ^B	0,857
Supuração	Início	0,4 \pm 0,6	0,3 \pm 0,9	0,625
	3 meses	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	p>0.050
	6 meses	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,1	0,327
	1 ano	0,1 \pm 0,3	0,2 \pm 0,4	0,553

As diferenças significativas entre o início e os tempos de avaliação foram determinadas utilizando medidas repetidas de ANOVA e testes de comparação múltipla de Tukey (diferentes letras maiúsculas indicam diferenças significativas entre os tempos de estudo). As diferenças significativas entre os grupos em cada tempo foram avaliadas usando a análise da covariância (ANCOVA) ajustada para valores iniciais. As diferenças significativas para gênero foi determinado usando o teste Qui-quadrado (*).

PS: Profundidade de Sondagem; NIC: Nível de Inserção Clínica; DP: desvio padrão; PAGG: Periodontite Agressiva Generalizada; PCrG: Periodontite Crônica Generalizada. Todos os sujeitos receberam raspagem e alisamento radicular + metronidazol e amoxicilina sistêmicos.

Tabela 2. Número e percentual de indivíduos atingindo ou não o parâmetro clínico de sucesso ≤ 4 ou ≥ 5 sítios com $PS \geq 5$ mm em 1 ano pós-terapia.

Variável		Grupos de tratamento		Qui-quadrado
		PAG (n=34)	PCr (n=34)	
≤ 4 sítios c/ $PS \geq 5$ mm	Sim	24 (70, 5%)	22 (65%)	0,985
	Não	10 (29, 5%)	12 (35%)	

As diferenças significativas entre os grupos foram avaliadas usando o teste *Qui-Square*.
PS: Profundidade de Sondagem; PAG: Periodontite Agressiva Generalizada; PCr: Periodontite Crônica Generalizada

O número e o percentual de indivíduos em ambos os grupos que atingiram o parâmetro de sucesso clínico (≤ 4 sítios com $PS \geq 5$ mm; FERES et al. 2012) estão apresentados na Tabela 2. Não foram observadas diferenças entre os grupos na distribuição de indivíduos. Observa-se que 70% (24 indivíduos) e 65% (22 indivíduos) do grupo PAG e PCr, respectivamente, atingiram o parâmetro de sucesso clínico aos 12 meses após a terapia periodontal. Por outro lado, aproximadamente 30% dos indivíduos em ambos os grupos não atingiram o parâmetro de sucesso clínico em 1 ano pós-terapia.

A Tabela 3 apresenta para a proporção média de redução na PS e ganho no NIC dos sítios inicialmente moderados ($PS = 4-6$ mm) e profundos ($PS \geq 7$ mm) entre o início e os 3, 6 e 12 meses pós terapia, para os grupos de estudo. Ambas as terapias proporcionaram reduções nas médias dos parâmetros avaliados, entretanto sem diferenças entre os grupos para nenhum tempo de avaliação ($p > 0.05$).

Tabela 3. Proporção média (\pm DP) da redução na PS e ganho no NIC entre o início e 3 meses, 6 meses e 12 meses pós-terapia, nos sítios inicialmente intermediários e profundos.

Variável	Tempo	Grupos de Tratamento		ANCOVA (valor p)		
		PAG (n=34)	PCr (n=34)			
PSi 4-6mm	PS (mm)	0-3 meses	1,92 \pm 0,47	1,81 \pm 0,36	0,395	
	PS (mm)	0-6 meses	1,94 \pm 0,52	2,01 \pm 0,66	0,427	
	PS (mm)	0-12 meses	1,91 \pm 0,52	2,10 \pm 0,66	0,269	
	NIC (mm)	0-3 meses	1,64 \pm 0,43	1,44 \pm 0,45	0,067	
	NIC (mm)	0-6 meses	1,65 \pm 0,42	1,66 \pm 0,87	0,789	
	NIC (mm)	0-12 meses	1,63 \pm 0,42	1,69 \pm 0,87	0,789	
	PSi \geq 7mm	PS (mm)	0-3 meses	4,10 \pm 0,97	3,65 \pm 0,79	0,132
		PS (mm)	0-6 meses	4,19 \pm 1,02	3,90 \pm 1,12	0,423
		PS (mm)	0-12 meses	4,19 \pm 1,02	3,90 \pm 1,12	0,223
NIC (mm)		0-3 meses	3,47 \pm 0,78	2,79 \pm 1,00	0,057	
NIC (mm)		0-6 meses	3,52 \pm 0,87	3,02 \pm 1,46	0,121	
NIC (mm)		0-12 meses	3,52 \pm 0,87	3,02 \pm 1,46	0,212	

As diferenças significativas entre os grupos foram avaliadas usando a análise da covariância (ANCOVA) ajustada para valores iniciais.

PSi: Profundidade de Sondagem Inicial; PS: Profundidade de Sondagem; NIC: Nível de Inserção Clínica; DP: Desvio Padrão; PAG: Periodontite Agressiva Generalizada; PCr: Periodontite Crônica Generalizada. Todos os sujeitos receberam raspagem e alisamento radicular + metronidazol e amoxicilina sistêmicos.

A Tabela 4 mostra a média no número (\pm DP) dos sítios com PS \geq 5 mm e \geq 6 mm ao início, 3, 6 e 12 meses pós-terapia, bem como as alterações médias entre o início e os 12 meses pós-terapia. Não foram observadas diferenças nos parâmetros clínicos avaliados nos diferentes tempos (PS>0,05).

Tabela 4. Média no número (\pm DP) dos sítios com PS \geq 5 mm e \geq 6 mm ao início, 3, 6 e 12 meses pós-terapia, bem como as alterações médias entre o início e os 12 meses após a terapia.

Variável	Tempo	Grupos de Tratamento		ANCOVA (valor p)
		PAG (n=34)	PCr (n=34)	
PS \geq 5mm	Início	54,59 \pm 20,50 A	50,82 \pm 15,66 A	0,398
	3 meses	5,55 \pm 4,93 B	5,76 \pm 4,80 B	0,862
	6 meses	5,76 \pm 7,18 B	4,29 \pm 3,33 B	0,283
	12 meses	3,26 \pm 2,81 B	5,85 \pm 6,19 B	0,060
	Δ 0-12meses	49,45 \pm 0,85	46,83 \pm 0,85	0,060
PS \geq 6mm	Início	32,29 \pm 19,46 A	29,73 \pm 14,49 A	0,772
	3 meses	2,00 \pm 2,88 B	1,62 \pm 2,39 B	0,715
	6 meses	1,41 \pm 2,09 B	0,94 \pm 1,59 B	0,990
	12 meses	0,71 \pm 1,00 B	1,21 \pm 1,98 B	0,112
	Δ 0-12meses	30,33 \pm 0,27	29,78 \pm 0,27	0,990

As diferenças significativas entre o início e os tempos de avaliação foram determinadas utilizando medidas repetidas de ANOVA e testes de comparação múltipla de Tukey (diferentes letras maiúsculas indicam diferenças significativas entre os tempos de estudo). As diferenças significativas entre os grupos em cada tempo foram avaliadas usando a análise da covariância (ANCOVA) ajustada para valores iniciais. Δ diferença entre 0-12meses PS: Profundidade de Sondagem; NIC: Nível de Inserção Clínica; DP: desvio padrão; PAgG: Periodontite Agressiva Generalizada; PCrG: Periodontite Crônica Generalizada. Todos os sujeitos receberam raspagem e alisamento radicular + metronidazol e amoxicilina sistêmicos

5. DISCUSSÃO

Os dados do presente estudo sugerem que não há diferença entre a resposta terapêutica ao protocolo de RAR associado ao MTZ+AMX, entre indivíduos com PAg e PCr. Os dados relativos à variável primária do presente estudo mostraram que a terapia estudada conseguiu levar 70% e 65% dos indivíduos com PAg e PCr, respectivamente a atingirem o parâmetro de sucesso clínico utilizado (≤ 4 sítios com $PS \geq 5\text{mm}$) (*variável primária*). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para a variável primária ou para todas as demais variáveis estudadas.

Poucos estudos até hoje compararam diretamente a resposta clínica ao tratamento periodontal de pacientes com PCr e PAg, e nenhum estudo anterior comparou a resposta desses pacientes ao protocolo de RAR+MTZ+AMX. Rosalem et al. (2011) compararam a resposta clínica, imunológica e microbiológica de indivíduos com PCr e PAg frente à RAR. Os autores não observaram diferenças significantes em todas as análises realizadas quando as duas condições clínicas foram comparadas. Liu et al. (2015) compararam os efeitos clínicos da terapia de RAR em indivíduos com PAg e PCr, e também não observaram nenhuma diferença clínica entre os grupos para redução da PS, ganho de inserção clínica e número de sítios residuais aos 3 meses pós-terapia. Estes dados sugerem que a resposta clínica ao tratamento mecânico é semelhante entre indivíduos com PCr e PAg. Já os resultados do presente estudo sustentam a hipótese que esses dois grupos clínicos também se beneficiam de forma semelhante do uso adjunto de MTZ+AMX.

De forma geral, os benefícios observados com a terapia de RAR+MTZ+AMX nos dois grupos clínicos, corroboram com estudos prévios que demonstram a efetividade terapêutica do uso adjunto desses antibióticos, tanto na PCr (CIONCA et

al. 2009, 2010, GOODSON et al. 2012, FERES et. al., 2012, SOARES et al. 2014, BORGES et al., 2017), quanto na PAg (GUERRERO et. al., 2005; MESTNIK et al., 2010; MESTNIK et al. 2012). Esses benefícios incluem maior ganho de inserção clínica, maior redução de PS, na média de sítios residuais e na alteração do perfil microbiano do biofilme subgengival. Uma avaliação clínica importante no presente estudo foi a comparação entre os grupos terapêuticos para o número de sítios residuais com PS \geq 5mm em 1 ano pós-terapia. Ambos os grupos apresentaram uma redução significativa no número destes sítios ao longo do estudo, sendo que o grupo PAg apresentou uma média de 3,26 versus uma média de 5,85 sítios no grupo PCr ($p > 0,05$) em 1 ano pós-terapia. Esses dados são importantes porque refletem um estado de saúde periodontal nos dois grupos após o tratamento, refletido pelo baixo número de sítios residuais com PS \geq 5mm. Estudos robustos recentes sobre avaliação de risco pós-tratamento periodontal relataram que a presença de sítios residuais após o tratamento, especialmente aqueles com PS \geq 5mm, é um dos indicadores de risco mais importantes para recorrência da doença periodontal em indivíduos sob manutenção periodontal por 3 a 27 anos (média de 11,3 anos) (MATULIENE et al., 2010).

Existe uma ideia dentro da periodontia de que pacientes com PAg são mais beneficiados pelo uso adjunto do MTZ e AMX do que pacientes com PCr (CONSENSUS REPORT, WALTERS AND LAI, 2015). Essa ideia originou-se do conceito estabelecido na década de 1980 e 1990 de que essa combinação de antibióticos seria efetiva apenas para reduzir/eliminar o *A. actinomycetemcomitans*, que foi a indicação original da associação de MTZ+AMX (VAN WINKELHOFF et al. 1989). Porém, ao longo dos anos novos estudos com análises minuciosas da microbiota subgengival mostraram que os benefícios dessa combinação de

antibióticos vão além da redução/eliminação do *A. actinomycetemcomitans* (MESTNIK et al. 2010, SOARES et al. 2014, FERES et al. 2015). Além disso, alguns estudos sugeriram que pacientes com PCr e PAg não diferem substancialmente em relação a composição da microbiota subgengival (FAVERI et al 2009, MOMBELLI et al., 2002), e que mesmo pacientes muito jovens com PAg podem apresentar altas proporções de outros patógenos periodontais além do *A. actinomycetemcomitans*, como os patógenos do complexo vermelho (FAVERI et al 2009).

MTZ e AMX parecem produzir uma série de benefícios ecológicos. O primeiro é o efeito desses antibióticos na redução do número de importantes patógenos periodontais, como o de MTZ sobre anaeróbios estritos e do MTZ+AMX sobre *A. actinomycetemcomitans* (LOESCHE et.al 1982; VAN WINKELHOFF et.al 1989). A inibição profunda desses patógenos pode ajudar a reverter as alterações disbióticas na microbiota subgingival, melhorando a composição de todo o biofilme (HAJISHENGALLIS et.al, 2012; HAUBEK, D et.al.2012). Além disso, os antibióticos podem controlar patógenos periodontais presentes em outras superfícies orais, tecidos, fluidos e células epiteliais; e o amplo espectro bacteriano da AMX pode potencializar o efeito da RAR, levando a uma redução mais rápida e profunda da carga bacteriana subgengival. A combinação de todos esses efeitos parece permitir uma recolonização da bolsa periodontal recém-raspada pelas espécies bacterianas chamadas de colonizadores iniciais, que são compatíveis com o hospedeiro, impedindo as espécies dos complexos vermelho e laranja de colonizarem em altos níveis e proporções (FERES et al.2008,MESTNIKet al. 2010, SILVA et.al.,2011). Esta nova comunidade bacteriana que se forma, além de ser compatível com a saúde periodontal, é bastante estável e difícil de ser alterada. Isso permite a estabilidade clínica a longo prazo. Os benefícios clínicos observados no presente

estudo nos dois grupos tratados por RAR+MTZ+AMX sugerem que essas alterações microbiológicas benéficas ocorreram nos dois grupos clínicos. Porém, a análise dos dados microbiológicos será importante para dar suporte aos achados clínicos.

Este estudo possui algumas limitações, como por exemplo o fato de apresentar uma análise secundária de um estudo clínico desenhado e conduzido para comparar o uso adjunto de MTZ+AMX em diferentes fases da terapia mecânica. No entanto, o ponto forte desse estudo é ser o primeiro na literatura a comparar diretamente indivíduos com PCr e PAg quanto à resposta clínica frente a utilização de um protocolo terapêutico de relevância na periodontia. Os resultados do presente estudo ajudam a esclarecer um ponto importante e controverso na literatura periodontal, e sendo assim, possuem aplicação clínica direta. Eles sugerem que tanto indivíduos com PAg quanto aqueles com PCr se beneficiam de forma semelhante do uso adjunto de MTZ+AM durante a fase ativa do tratamento periodontal.

6. CONCLUSÃO

Indivíduos com PCr e PAg respondem de forma similar ao protocolo terapêutico de RAR, MTZ e AMX. O tratamento utilizado levou a melhoras clínicas importantes nos dois grupos estudados até 1 ano pós-tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

Baltacıoğlu E, Aslan M, Saraç Ö, Saybak A. & Yuva P. Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for generalized aggressive periodontitis: a pilot study. *J Can Dental Ass* 2011; 77,97.

Botero J., Contreras A., Lafaurie G., Jaramillo A., Betancourt M., Arce R.M. Occurrence of periodontopathic and superinfecting bacteria in chronic and aggressive periodontitis subjects in a Colombian population *J Periodontol*, 78 (2007), pp. 696-704.

Borges I, Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Retamal-Valdes B, Montenegro SCL, Feres M. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. *J Clin Periodontol*. 2017 Aug; 44(8):822-832. doi: 10.1111/jcpe.12721. Epub 2017 Jul 26.

Califano JV, Research, Science and Therapy Committee American Academy of Periodontology. Position paper: Periodontal diseases of children and adolescents. *J Periodontol* 2003; 74:1696-1704.

Casarin RC, Peloso Ribeiro ED, Sallum EA, Nociti FH Jr, Gonçalves RB, Casati MZ. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol*. 2012; 83(8):988-98.

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.

Cosgarea R, Juncar R, Heumann C, Tristiu R, Lascu L, Arweilet N, Stavropoulos A, Sculean A. Non-surgical periodontal treatment in conjunction with 3 or 7 days systemic administration of amoxicillin and metronidazole in severe chronic periodontitis patients. A placebo-controlled randomized clinical study. *J Clin Periodontol*. 2016 Sep; 43(9):767-77.

Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol*. 1995; 49:711-45.

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

Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *J Periodontol* 2000. 1997 Jun; 14:12-32.

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

Duarte P. M., Bastos M. F., Fermiano D., Rabelo C. C., Perez-Chaparro P. J., Figueiredo L. C., Faveri, M. Feres M. Do subjects with aggressive and chronic periodontitis exhibit a different cytokine/chemokine profile in the gingival crevicular fluid? A systematic review. *J Periodont Res* 2015; 50: 18–27.

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

Ehmke B, Moter A, Beikler T, Milian E, Flemmig TF. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization. *J Periodontol* 2005 May; 76(5):749-59.

Faveri M, Figueiredo L.C., P.M. Duarte, M.J. Mestnik, M.P. Mayer, M. Feres
Microbiological profile of untreated subjects with localized aggressive periodontitis *J Clin Periodontol*, 36 (2009), pp. 739-749.

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

Feres M, Figueiredo LC, Soares GM, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2015; 67:131–186.

Feres M. Antibiotics in the treatment of periodontal diseases: microbiological basis and clinical applications. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2008; 19: 37–44.

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 Dec;39(12):1149--58.

Fermiano, D. Resultados clínico e microbiológicos do momento de administração de amoxicilina e metronidazol sistêmicos associados a raspagem e alisamento radicular em indivíduos com periodontite –avaliação longitudinal Tese (Doutorado em Periodontia) – Universidade Guarulhos,2016.

Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Fairlie K, Ferrandiz J, Nasri C, McKiernan M, Gunsolley J. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its relationship to initiation of localized aggressive periodontitis: longitudinal cohort study of initially healthy adolescents. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 3859–3869.

Garlet GP, Martins W Jr, Ferreira BR, Milanezi CM, Silva JS Patterns of chemokines and chemokine receptors expression in different forms of human periodontal disease. *J Periodontol* (2003). Res 38:210-217.

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.* 2007 Mar;78(3):422-9.

Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS, Kent R, Teles R, Hasturk H, Bogren A, Van Dyke T, Wennstrom J, Lindhe J. Control of periodontal infections: a randomized controlled trial I. The primary outcome attachment gain and pocket depth reduction at treated sites. *J Clin Periodontol.* 2012 Jun;39(6):526--36.

Guerrero A, Echeverría JJ, Tonetti MS. Incomplete adherence to an adjunctive systemic antibiotic regimen decreases clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients: a pilot retrospective study. *J Clin Periodontol.* 2007 Oct; 34(10):897-902.

Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, Tonetti MS. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2005; 32:1096-1107.

Haas AN, de Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, Rösing CK. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2008 Aug; 35(8):696-704.

Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 717–725. 74. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol* 2012; 27: 409–419.

Haubek, D., Ennibi, O. K., Abdellaoui, L., Benzarti, N. & Poulsen, S. (2002) Attachment loss in Moroccan early onset periodontitis patients and infection with the JP2-type of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Periodontol* **29**, 657-660.

Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, Vaeth M, Poulsen S, Kilian M. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008; 371: 237–242.

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

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*. 1997 Mar; 34(3):243-53.

Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planning in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl.3): 136--159.

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 Sep; 35 (8): 45-66.

Heller D, Boghossiana C.M.S., Souto M.R., Colombo A.P.V. Subgingival microbial profiles of generalized aggressive and chronic periodontal diseases; *Arch Oral Biol*. 2012. *Microbiol Immunol*. 2008 Apr; 23(2):148-57.

Lee YL1, Hu HY, Huang N, Hwang DK, Chou P, Chu Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke *Stroke*. 2013 Apr; 44(4):1026-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000076. Epub 2013 Feb 19.

Lang N, Barthold, PM Culliman M, et al. Consensus Report: Aggressive periodontitis. *Ann Periodontol* 1999 Dec; 4: 53.

Lang N, Feres M, Corbet E, Ding Yi, Emingil G, Faveri M, Humagain M, Izumi Y, Kamil W, Kemal Y, Mahanonda R, Rajpal J, Sakellari D, Tan W C, Yamazaki K, Consensus Paper Non-surgical periodontal therapy: mechanical debridement,

antimicrobial agents and other modalities, *J I A Periodontol* 2015 17/1 Supplement: 1–3.

Larsen T. Susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* in biofilms to amoxicillin, doxycycline and metronidazole. *Oral Microbiol Immunol*. 2002 Oct; 17(5):267-71.

Liu W, Gu J, Qi J, Zeng X N, Ji J., Chen Z. Z., et al. . (2015). Lentinan exerts synergistic apoptotic effects with paclitaxel in A549 cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *J. Cell. Mol. Med.* 19, 1949–1955. 10.1111/jcmm.12570.

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

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

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

Loesche WJ, Giordano JR. Metronidazole in periodontitis V: debridement should precede medication. *Compendium*. 1994 Oct; 15(10):1198, 1201, 1203 passim; quiz 1218.

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

López NJ, 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.

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

Matuliene, G., Pjetursson, B. E., Salvi, G. E., Schmidlin, K., Bragger, U., Zwahlen, M. & Lang, N. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth

loss: results after 11 years of maintenance. *Journal of Clinical Periodontology*. (2008) 35, 685–695.(a)

Matuliene, G., Studer, R., Lang, N. P., Schmidlin, K., Pjetursson, B. E., Salvi, G. E., Braˆgger, U. Zwahlen, M. Significance of periodontal risk assessment in the recurrence of periodontitis and tooth loss. *Journal of Clinical Periodontology* (2010) 37, 191–199

Meng H, Xu L, Li Q, Han J, Zhao Y. Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000. 2007; 43:133-59.

Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EA, Faveri M. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 353– 365.

Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D, 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. Part I: Clinical results – artigo submetido no *J Clin Periodontol*. 2012 Oct;39(10):955-61.

Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EAG, Faveri M. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010. 37: 353–365.

Mombelli A. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens and systemic antimicrobial therapy. *J Clin Periodontol*. 2005 Aug; 32(8):891-2.

Mombelli A, Casagni F, Madianos PN. Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review *J Clin Periodontol*. 2002; 3: 10–21.

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 Jul 1;8(5):51--9.

Noiri Y, Okami Y, Narimatsu M, Takahashi Y, Kawahara T, Ebisu S. Effects of chlorhexidine, minocycline, and metronidazole on *Porphyromonas gingivalis* strain 381 in biofilms. *J Periodontol*. 2003 Nov; 74(11): 1647-51.

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 Nov;37(11):1005-15.

Pavicic, MJ, van Winkelhoff, AJ, Pavicic Temming, YA & de Graaff, J. Amoxicillin causes an enhanced uptake of metronidazole in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: a mechanism of synergy. *J Ant Chemotherapy* 1994, 34:1047–1050.

Petersen P, Ogawa H. Strengthening the Prevention of Periodontal Disease: The WHO Approach. *J Periodontol*. 2005 Dec;76(12):2187-93.

Rabelo C.C., Feres M., Gonçalves C., Figueiredo L.C., Faveri M., Tu Y.K., Chambrone L., Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015 Jul;42(7):647-57. doi: 10.1111/jcpe.12427.

Rabelo CC, Feres M, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Tu YK, Chambrone L. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systemic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015 Jul; 42(7):647--57.

Ramberg P, Rosling B, Serino G, Hellström MK, Socransky SS, Lindhe J. The long-term effect of systemic tetracycline used as an adjunct to non-surgical treatment of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2001 May; 28(5):446-52.

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.

Rosalem W, Rescala B, Teles RP, Fischer RG, Gustafsson A, Figueredo CM. Effect of non-surgical treatment on chronic and aggressive periodontitis: clinical, immunologic, and microbiologic findings. *J Periodontol*. 2011 Jul;82(7):979-89. doi: 10.1902/jop.2011.100579. Epub 2011 Feb 10.

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 Sep;38(9):838-46.

Schacher B, Baron F, Rossberg M, Wohlfeil M, Arndt R, Eickholz P. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* as indicator for aggressive periodontitis by two analysing strategies. *J Clin Periodontol.* 2007; 34: 566–573.

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: 828–837.

Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol.* 2001 Mar;72(3):275-83.

Soares G. M., Mendes J. A., Silva M. P., Faveri M., Teles R., Socransky S. S., et al. (2014). Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a secondary analysis of microbiological results from a randomized clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* 41, 366–376. 10.1111/jcpe.12217.

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 Oct;83(10):1257-69. Epub 2012a Feb 14(a).

Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as na adjunctive therapy to full-month scaling and root 55 planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and metaanalysis. *J Periodontal* 2012. Jun;83(6):731-43(b).

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.* 2010 Sep; 38(9):828-37.

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, 828--37.

Slots J; Research, Science and Therapy Committee. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol*. 2004 Nov; 75(11):1553-65.

Socransky SS, Haffajee AD. Implications of periodontal microbiology for the treatment of periodontal infections. *Compend Suppl*. 1994 ;(18):S684-5, 688-93; quiz S714-7.

Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000*. 2005; 38:135-87.

Sgolastra F¹, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2012 Jun; 83(6):731-43. doi: 10.1902/jop.2011.110432. Epub 2011 Nov 3.

Tamashiro NS, Duarte PM, Miranda TS, Maciel SS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Amoxicillin plus metronidazole therapy for patients with periodontitis and type 2 diabetes: A 2-year randomized controlled trial. *J of Dental Research* 2016; 1-8. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. *Patologia oral e maxilofacial*. 3^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 845-848.

Tonetti MS, Mombelli A. Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999 Dec; 4(1):39-53.

Teles RP, Haffajee AD, Socransky SS. Microbiological goals of periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2006; 42:180-218.

Varela VM, Heller D, Silva--Senem MX, Torres MC, Colombo AP, Feres--Filho EJ. Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6--month randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2011 Aug;;82(8):1121--30.

van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goene RJ, Abbas F, Winkel EG, de Graaff J. Metronidazole plus amoxycillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 128-131.

World Health Organization (WHO). World oral health report 2003. http://www.who.int/oral_health/media/en/orh_report03_en.pdf.

Walters J, Lai P C; Should antibiotics be prescribed to treat chronic periodontitis? *Dent Clin North Am.* 2015 Oct; 59(4): 919–933. Published online 2015 Aug 1. doi: 10.1016/j.cden.2015.06.011

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

Winkelhoff, A. J., Rodenburg, J. P., Goene', R. J., Abbas, F., Winkel, E. G. & de Graaff, J. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* (1989) 16, 128–131.

Yashima A, Gomi K, Maeda N, Arai T. One-stage full-mouth versus partial-mouth scaling and root planing during the effective half-life of systemically administered azithromycin. *J Periodontol.* 2009 Sep;80(9):1406-13.

Yang HW, Asikainen S, Dogan B, Suda R, Lai CH. Relationship of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotype b to aggressive periodontitis: frequency in pure cultured isolates. *J Periodontol.* 2004; 75: 592–599.

Yek EC, Cintan S, Topcuoglu N, Kulekci G, Issever H. & Kantarci, A. Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2010;; 81, 964–974.

Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM, Van der Weijden FA. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontol.* 2013; 84(3):332-51. doi:10.1902/jop.2012.120040. PMID: 22612369.

Zandbergen D., Slot D.E., Niederman R., Van der W. A.F. The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: a systematic review *BMC Oral Health.* 2016; 16: 27. Published online 2016 Feb 29. doi: 10.1186/s12903-015-0123-6 PMID: PMC4770674

Anexo 1



Guarulhos, 03 de fevereiro de 2012

Exmo. Sr.
Marcelo de Faveri

Referência: Aprovação de Projeto
SISNEP/726 – “Associação da terapia antibiótica no tratamento das periodontites”

PARECER Nº 09/2012

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Guarulhos analisou o Projeto de Pesquisa de sua autoria “Associação da terapia antibiótica no tratamento das periodontites – SISNEP/726, na reunião de 31.01.2012 e no uso das competências definidas na Res. CNS 196/96, considerou o projeto acima aprovado.

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

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participação ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- Eventuais modificações ou emendas e eventos adversos ao protocolo devem ser apresentados ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
- Esclarecemos a necessidade da aprovação do relatório final até 30.01.12

Jemara Silva Van De Velde Vieira
Comitê de Ética em Pesquisa
Coordenadora