

ANTONIETA DE QUEIROZ CÔRTEZ

***SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS TÓPICAS
UTILIZADAS NO TRATAMENTO
PERIODONTAL***

Monografia apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba, da
Universidade Estadual de Campinas,
como requisito para obtenção de Título
de Especialista em Periodontia.

PIRACICABA
2000

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

ANTONIETA DE QUEIROZ CÔRTEZ

***SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS TÓPICAS
UTILIZADAS NO TRATAMENTO
PERIODONTAL***

Monografia apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba, da
Universidade Estadual de Campinas,
como requisito para obtenção de Título
de Especialista em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Enilson A. Sallum.

063

PIRACICABA
2000

Classif. _____
autor C818s V

nbe m. 1052

lidade - FOP/UNICAMP

E/UNICAMP

38a Ed.

Ex.

no 4690

C ☐ D ☒

16P 334/2010

R\$ 11,00

12/04/2010

estro 3637/22

Ficha Catalográfica

C818s	Côrtes, Antonieta de Queiroz. Substâncias químicas tóxicas utilizadas no tratamento periodontal. / Antonieta de Queiroz Côrtes. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2000. 69f. Orientador : Prof. Dr. Enilson Antonio Sallum. Monografia (Especialização) -- Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. 1. Periodontia. 2. Doença periodontal. 3. Periodontite. I. Sallum, Enilson Antonio. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.
-------	---

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8-6159, da
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

*Dedico este trabalho ao meu
esposo Fernando Sepúlveda, pelo
grande incentivo, amor e carinho.*

*Dedico também aos meus pais
Mauricio e Christalia que nunca
mediram esforços para minha
educação e minhas realizações.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Enilson A. Sallum, pela orientação, exemplo de iniciativa e trabalho. Por ter contribuído com valiosas sugestões para o aprimoramento desta monografia.

Ao Diretor da FOP-UNICAMP - Prof. Dr. Antonio Wilson Sallum, pela grande força sem a qual muitos obstáculos não teriam sido transpostos. Por ser um profissional sério e coerente, imbuindo em seus alunos a determinação pela busca incessante do conhecimento.

Ao Prof. Francisco Nociti Jr, pela lição brilhante e memorável acerca da necessidade de se ponderar os acontecimentos dentro da ciência.

Ao Prof. Edwil, com sua serenidade, ensinou como as coisas podem ser simples embora não pareçam.

Aos monitores e amigos Jorge e Vinícios, pela garra e empenho na solução dos problemas do cotidiano.

À Eliete e Dona Cida, sempre dispostas e prestativas no atendimento às minhas solicitações.

Ao amigo Getúlio da Rocha Nogueira Filho, pelos conselhos e incentivo, fundamentais na persecução de meus objetivos.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, onde tive o privilégio de concluir o curso de especialização em periodontia e ampliar meus horizontes.

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. DESENVOLVIMENTO	11
2.1 TERAPIA CONVENCIONAL	11
2.1.1 RASPAGEM DENTAL E ALISAMENTO RADICULAR (RAR)	11
2.2. TERAPIAS ADJUNTAS	13
2.2.1 TERAPIAS DE AÇÃO SISTÊMICA	14
2.2.1.1 Algumas Características de Antimicrobianos Sistêmicos Utilizados na Terapia Periodontal	16
2.2.2 TERAPIAS DE AÇÃO LOCAL	17
2.2.2.1 Iodopovidona	19
2.2.2.2 Clorexidina	22
2.2.2.3 Tetraciclina	26
2.2.2.4 Polímero de Doxíciclina (Atrigel®/Atridox™)	33
2.2.2.5 Pomada de Minociclina (Periocline™/Dentomicin®)	35
2.2.2.6 Metronidazol	36
2.3 COMPARAÇÃO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO LOCAL	41
2.4 TODOS OS TIPOS DE PERIODONTITES SÃO SATISFATÓRIOS PARA O USO DE ANTIMICROBIANOS DE DISTRIBUIÇÃO LOCAL?	43
2.5 AVALIAÇÃO DO EFEITO ADICIONAL DO USO DE TERAPIA ADJUNTA ASSOCIADA A RAR	45
3. CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
OBRAS CONSULTADAS	67

RESUMO

A utilização de antimicrobianos de distribuição local é relativamente nova na prática periodontal. O maior conhecimento da patogênese da doença periodontal possibilitou mudanças terapêuticas que agora servem como suplementos para o tradicional controle mecânico da placa. Diversas preparações tópicas têm sido utilizadas com o objetivo de distribuir altas concentrações de antimicrobiano diretamente no sítio da infecção periodontal. Esta monografia tem como propósito rever as diversas formas de antimicrobianos de ação local, suas técnicas de utilização, indicações, avaliar a efetividade clínica e microbiológica para o controle das periodontites. Seis substâncias (iodopovidona, clorexidina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina e metronidazol) são analisadas neste trabalho, cabendo ao clínico escolher aquela que julgar mais eficiente para o combate da doença periodontal de cada um de seus pacientes.

ABSTRACT

The use of locally delivered antimicrobials is relatively new in the practical periodontal. The largest knowledge of the pathogenesis of periodontal disease led to therapeutic changes, supplementing the traditional mechanical plaque control. Several topical preparations have been used with the objective of provide high antimicrobial concentrations directly to the site of the periodontal infection. This monograph aims review the several forms of antimicrobials of locally action, techniques for their use, indications, evaluate the clinical and microbiological effectiveness for the periodontitis control. Six substances (povidone-iodine, chlorhexidine, tetracycline, doxycycline, minocycline and metronidazole) are analyzed in this work, allowing the clinical choose that one he judges as the more efficient for the combat of the periodontal disease of each patient.

1. INTRODUÇÃO

Periodontite é uma infecção que tem como fator etiológico a placa bacteriana. MOORE (1987) relatou existirem mais de 300 espécies bacterianas diferentes na cavidade oral, das quais apenas um pequeno número foi identificado como agente etiológico do desenvolvimento da doença periodontal (SOCRANSKY *et al.*, 1982, citados por BOLLEN & QUIRYNEN, 1996; MOORE, 1987). Em adição à presença de uma quantidade de bactérias patógenas, três outros fatores devem ocorrer para se desenvolver uma doença ativa: um hospedeiro susceptível, espécies bacterianas potenciais e um envolvimento sistêmico. (SOCRANSKY & HAFFAJEE, 1992, 1993).

Três bactérias têm sido fortemente associadas à periodontite: *P. gingivalis*, *P. intermedia*, e *A. actinomycetemcomitans* (SLOTS, 1986; BRAGD *et al.*, 1987), mas outros organismos (*Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, e espiroquetas) podem também influenciar na qualidade ou progressão da periodontite severa do adulto. (SOCRANSKY, 1977; DZINK *et al.*, 1988). Dados de estudos recentes têm sugestionado que o elevado número de *P. gingivalis*, *P. intermedia*, e *A. actinomycetemcomitans* são, normalmente, indicadores de lesões periodontais ativas (DZINK *et al.*, 1988).

A doença periodontal pode aparecer de forma generalizada, porém, a forma mais comum ocorre em áreas localizadas da boca. Em alguns casos, a Periodontite é reduzida para certos locais em função de um tratamento mecânico realizado (KILLOY, 1998a).

Periodontite é uma doença de difícil tratamento, incurável, mas controlável. Ela é causada por bactérias que habitam a bolsa periodontal e estão fortemente associadas a cálculos. É sabido que a raspagem e o alisamento radiculares (RAR) meticulosos não removem toda a placa e os cálculos da superfície radicular. Apesar de todo tratamento mecânico, há reinfecção, e a microflora precisa ser continuamente contida (KILLOY, 1998a). O uso de sistemas locais de distribuição, com antimicrobianos, não substitui a necessidade de minuciosa raspagem e alisamento radicular. Porém, se aplicados de forma racional, constituem-se em fortes aliados ao combate da doença periodontal.

O tratamento periodontal mecânico pode reduzir a massa bacteriana supra e subgengival. Há que se ressaltar que os maiores patógenos podem escapar deste tratamento, seja devido à habilidade dos mesmos em invadirem o tecido periodontal, seja por eles habitarem em sítios inacessíveis aos instrumentos periodontais. Isto ocorre em casos de furca, principalmente se os espaços entre as raízes forem muito estreitos, ou em presença de concavidades nas raízes. Além disso, estudos têm mostrado que ocorre penetração de bactérias dentro dos túbulos dentinários (ADRIAENS *et al.*, 1988a). A eliminação incompleta de patógenos periodontais tem sido considerada a razão biológica para um resultado de tratamento insatisfatório ou para a recorrência da doença. Alguns pacientes continuam a perder inserção periodontal apesar de todo esforço,

mesmo quando o controle individual de placa é razoável (HIRSCHFELD & WASSERMAN, 1978; McFall, 1982). Nestes casos, os agentes antimicrobianos, de distribuição local ou sistêmica, são usados como adjuntos ao tratamento mecânico.

O conhecimento da etiologia bacteriana e patogênese das periodontites possibilita a fundamentação necessária para uma efetiva intervenção farmacológica, visada para a suprimir ou erradicar a microflora patogênica e/ou modular a resposta inflamatória dos tecidos.

Este trabalho teve como objetivo: avaliar a efetividade clínica e microbiológica, descrever a técnica de utilização e indicações de diferentes substâncias químicas em sistemas de liberação local designadas para o controle das periodontites.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 TERAPIA CONVENCIONAL

2.1.1 RASPAGEM DENTAL E ALISAMENTO RADICULAR (RAR)

RAR não significa somente a remoção da flora microbiana aderida à superfície radicular (TAB. 1), mas também toda a remoção de depósitos de cálculo junto do cemento e da dentina contaminados (O'LEARY, 1986). Uma única sessão de RAR pode levar a uma notável remoção de depósitos bacterianos, mesmo sem a efetiva remoção do cálculo subgengival (BREININGER *et al.*, 1987). A melhora do controle da placa pode ocasionar uma mudança favorável da microflora subgengival, até mesmo na presença de cálculo subgengival (MCNABB *et al.*, 1992). A efetiva remoção de depósitos reduz a profundidade de sondagem, especialmente quando esta excede a 5mm (CAFFESSE *et al.*, 1986). Mas, na periodontite, onde a formação de bolsas é menor ou igual a 5mm de profundidade, a RAR são normalmente efetivos na remoção de cálculo e placa, reduzindo assim a quantidade de bactérias e a profundidade de sondagem. Quanto maior a profundidade de sondagem menor

será a efetividade da RAR (O'LEARY *et al.*, 1988). Não existe especificamente, o mais efetivo instrumento de remoção da placa subgengival; instrumentos manuais e ultra-sônicos possuem a mesma efetividade (LEON & VOGEL, 1987)

Em estudos relacionados à RAR, foram escolhidos 4 intervalos de tempo: período A (de 0 a 4 semanas), período B (de 4 a 8 semanas), período C (de 8 a 12 semanas) e período D (de 12 a 24 semanas). Geralmente, a profundidade de sondagem decresce durante os primeiros 2 períodos. De 8 a 24 semanas após o tratamento, parece permanecer fixa a profundidade. Microscopicamente, os resultados mostraram uma significativa melhora no período A: aumento de coccus e diminuição na quantidade de espiroquetas e organismos com motilidade. O período B mostrou um *status quo* para os 3 tipos bacterianos. No período C, após uma única RAR, espiroqueta e organismos com motilidade começam a crescer novamente, porém os coccus permanecem na porcentagem anterior. No período D, os efeitos benéficos do tratamento desapareceram totalmente. No período A, *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* decrescem, mas a *P. intermedia* aumenta. No período B, não há mudanças na quantidade de *A. actinomycetemcomitans* e de *P. intermedia*. Para o período C, a proporção dos 3 patógenos cresce novamente. No período D as porcentagens estabilizam (BOLLEN & QUIRYNEN, 1996).

TABELA 1
Espécies microbianas associadas com diversas formas de periodontite

Espécies	Periodontite juvenil	Periodontite de início precoce	Periodontite do adulto	Periodontite refratária
<i>Actinobacillus</i>				
<i>actinomycetemcomitans</i>	+++	++	++	+/++
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	±	+++	+++	++
<i>Prevotella intermedia</i>	++	+++	+++	+++
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	+	++	+++	++
<i>Eikenella corrodens</i>			+++	
<i>Bacteróides forsythus</i>	±	++	+++	++

±,ocasionalmente isolada; +, <10% dos são pacientes positivos; ++, <50% dos pacientes são positivos; +++, >50 % dos pacientes são positivos.

FONTE: SCHWACH-ABDELLAOUI, 2000.

Teoricamente, a adição de agentes quimioterápicos deveria eliminar efetivamente as bactérias que não foram removidas pelo tratamento mecânico e permaneceram abrigadas em bolsas periodontais profundas, em túbulos dentinários e concavidades das raízes (ADRIAENS *et al.*, 1988a).

2.2 TERAPIAS ADJUNTAS

A terapia antimicrobiana tem sido considerada como parte do armamento utilizado para a redução da placa e inflamação gengival no tratamento das gengivites e periodontites.

Uma pequena redução na profundidade de sondagem pode mudar o plano de tratamento de um paciente. Pode-se reduzir ou eliminar a necessidade de cirurgia, e isso é vantajoso em relação ao tempo, custo e morbidade para o

paciente. A manutenção fica mais fácil tanto para o paciente como para o profissional.

Um medicamento deve apresentar cinco características para ser efetivo no tratamento de uma doença infecciosa: inibir ou matar o patógeno suposto; alcançar o sítio; ter concentração adequada; permanecer o suficiente no local; e não causar danos. (KILLOY, 1998a)

2.2.1 TERAPIAS DE AÇÃO SISTÊMICA

Existem duas razões para o uso de antibióticos na periodontia: a primeira, de ordem profilática, destina-se limitar ou eliminar o risco de uma metástase infecciosa em outras partes do organismo após uma bacteremia transitória (aumento do número de bactérias na corrente sanguínea após qualquer procedimento odontológico que induza ao sangramento); e a segunda razão, em função da terapia das periodontites, a ser comentada posteriormente neste trabalho.

As doenças periodontais possuem um número limitado de espécies bacterianas, e apesar da contínua e máxima redução da placa, a terapia convencional pode não funcionar. A redução ou eliminação destas espécies bacterianas subgengivais patogênicas deve ser específica. A maior parte dos patógenos periodontais pertence ao grupo das espécies anaeróbios Gram-negativos. Uma pequena parte de anaeróbios Gram-positivos e alguns bastonetes Gram-negativos facultativos também são considerados importantes patógenos (LOESCHE *et al.*, 1985).

Comparado ao debridamento mecânico e a aplicação tópica de anti-sépticos, a terapia antibiótica sistêmica possui algumas vantagens. Através da corrente sangüínea, o antibiótico sistêmico pode alcançar os microrganismos na base de bolsas periodontais profundas e nas áreas de furcas, podendo ainda afetar organismos residentes do tecido epitelial e conjuntivo da gengiva. Os antibióticos sistêmicos parecem afetar mais os patógenos de sítios não dentais, se comparados à terapia local (ZAMBON *et al.*, 1981 e VAN WINKELHOFF *et al.*, 1988, citados por MONBELLI & VAN WINKELHOFF, 1997; MÜLLER *et al.*, 1993b; PAVICIC *et al.*, 1994a; MÜLLER *et al.*, 1995). Eles diminuem a necessidade de cirurgias possibilitando, também, o tratamento de vários sítios ao mesmo tempo. O antibiótico é secretado no fluido gengival, em pequena quantidade, em um período de 7, 10 ou 14 dias dependendo da duração da prescrição. O antibiótico penetra nos tecidos possibilitando o tratamento contra bactérias invasivas e contra os reservatórios bacterianos ao mesmo tempo. Os antibióticos de uso sistêmico normalmente são mais econômicos, e possuem um maior alcance se comparados com os antibióticos de ação local (GREENE, 1997). (TAB. 2)

Antimicrobiano sistêmico é eficaz no controle da microbiota subgengival, mas também possui efeitos indesejáveis. A distribuição sistêmica alcança baixos níveis da droga no sítio infeccioso, ocorrendo um pico de concentração plasmática, que, desnecessariamente, expõe o restante do organismo a efeitos potenciais, os quais podem levar ao desenvolvimento da resistência bacteriana (GENCO, 1981; SOSKOLME *et al.*, 1998). Quase todas as drogas possuem efeitos adversos, dentre os quais se incluem danos à flora comensal, primariamente no intestino, podendo ocorrer também na boca. Isto

pode acarretar uma super infecção por outros organismos (GREENE, 1997), muitas vezes pior que a infecção originalmente tratada. (TAB. 2)

Outro problema digno de observação com relação às drogas sistêmicas, se refere à baixa dosagem alcançada no fluido crevicular gengival. Este problema tem sido contornado com o desenvolvimento de sistemas de medicamentos de liberação local, possibilitando a distribuição de altas doses de antibióticos diretamente no sulco gengival com pequeno ou nenhum envolvimento sistêmico (GREENE, 1997).

TABELA 2
Desvantagens e vantagens da terapia de ação sistêmica

Desvantagens:	Vantagens:
Toxicidade	Alcança diversos sítios infecciosos
Resistência bacteriana	Penetra nos tecidos
Interação medicamentosa	Variedade de escolha
Reduzida colaboração do paciente	Atinge reservatórios bacterianos
Possibilidade de super-infecção	Variedade de escolha
Baixa dosagem alcançada na bolsa	Baixo custo

2.2.1.1 ALGUMAS CARACTERÍSTICAS DE ANTIMICROBIANOS SISTÊMICOS UTILIZADOS NA TERAPIA PERIODONTAL

Penicilinas e Cefalosporinas: agem inibindo a síntese de parede celular e são bactericidas. Entre as penicilinas, a amoxicilina é a mais utilizada no tratamento das doenças periodontais;

Tetraciclínas, Clindamicina e Eritromicina: são inibidores da síntese de proteína. Possuem um largo espectro de atividade, sendo bacteriostáticos. Em adição aos seus efeitos antimicrobianos, a tetraciclina é capaz de inibir a collagenase (GOLUB *et al.*, 1985). Além disso, elas se ligam à superfície dentária, de onde podem ser liberadas lentamente por mais tempo (STABHOLZ *et al.*, 1993);

Metronidazol: age na inibição da síntese de DNA. Ele se converte em uma forma reativa reduzida e afeta especificamente parte da flora anaeróbia.

2.2.2 TERAPIAS DE AÇÃO LOCAL

Uma larga variedade de sistemas de liberação local de substâncias dentro da bolsa tem sido designada para manter altas concentrações no fluido crevicular gengival, concentrações estas que devem permanecer acima da concentração inibitória mínima. Fibras, filmes, tiras e micropartículas fabricadas de polímeros biodegradáveis ou não, têm sido reportados como métodos efetivos na administração de agentes antimicrobianos, como terapia periodontal. Aliados a esses dispositivos sólidos, adesivos semi-sólidos ou fórmulas não adesivas também têm sido propostas (SCHWACH-ABDELLAQUI *et al.*, 2000).

Os trabalhos de GOODSON *et al.* (1991a, b) estabeleceram os princípios para a utilização de antibióticos de ação local em altas doses e suas vantagens:

o tratamento pode ser aplicado nos sítios específicos, não sendo aplicado nos sítios saudáveis;

uma alta concentração local de antibióticos pode alcançar o sítio da doença, verificando-se, assim, níveis terapêuticos contínuos por tempo suficiente que propicie uma diferença clínica;

os efeitos colaterais são menores pois a concentração plasmática é baixa;

a submissão dos pacientes ao tratamento é de 100%, o que não ocorre com os antibióticos sistêmicos.

Os sistemas de liberação local têm como objetivo a obtenção de altas concentrações do antimicrobiano diretamente no sítio da infecção periodontal (KILLOY, 1998a). (TAB. 3)

A indicação do uso de antibióticos de ação local verifica-se nos casos em que, embora o paciente já tenha sido submetido ao tratamento periodontal (RAR) e possua uma eficiente remoção de placa, há recorrência ou resíduo da doença periodontal, com presença de sinais de inflamação. Nestes casos uma intervenção não cirúrgica é mais indicada (GREENE, 1997).

TABELA 3
Desvantagens e vantagens da terapia de ação local

Desvantagens:	Vantagens:
Curta duração (gels)	Alcance de sítios específicos
Dificuldade de colocação (fibras)	Altas concentrações no local inserido
Tempo dispensado para colocação	Efeitos colaterais quase inexistentes
Custo elevado	100% de colaboração do paciente

2.2.2.1 IODOPOVIDONA

O Iodopovidona (PVP-I) é um potente anti-séptico freqüentemente usado na medicina (FLEISCHER & REIMER, 1997, citados por GREENSTEIN, 1999a). Com respeito à saúde periodontal, poucos estudos sugerem que a solução de PVP-I seja superior à água quando utilizada na irrigação pelo ultrassom (ROSLING *et al.*, 1986; CHRISTERSSON *et al.*, 1988).

O iodopovidona contém como componente bactericida, o iodo, e como agente solubilizante, a povidona. A combinação da povidona com o iodo diminui as características negativas do iodo (manchamento e irritação dos tecidos). (GREENSTEIN, 1999a).

PVP-I é bactericida para bactérias Gram positivas, Gram negativas, fungos, protozoários e vírus (GOCKE, 1985, citado por GREENSTEIN, 1999b; FLEISCHER & REIMER, 1997, citados por GREENSTEIN, 1999a). Esta solução causa microporos na parede da célula bacteriana resultando na morte celular pelo extravasamento do citoplasma (SCHREIER *et al.*, 1997, citados por GREENSTEIN, 1999a). As concentrações mínimas bactericidas do iodo para

matar *Porphyromonas gingivalis* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* em 5 minutos são de 0.25% e 0.5%, respectivamente. (CAUFIELD *et al.*, 1987, citados por GREENSTEIN, 1999a). Estas concentrações são baseadas em dados obtidos quando densa camada de bactérias (biofilme) foi exposta a diferentes concentrações de PVP-I (GREENSTEIN, 1999a).

Para se obter uma solução de iodo a 0.25% aproximadamente, a partir da PVP-I (10%), deve-se diluir a iodopovidona 10% para 2.5% diluindo-a em 3 partes de água para uma parte de PVP-I. Assim, criam-se 4 partes da solução. PVP-I(10%) dividida por 4 produz uma solução de PVP-I com 2,5% de concentração, a qual contém 0.25% de iodo (GREENSTEIN, 1999b). Para desenvolver uma solução com iodo a 0.5%, basta misturar a solução de PVP-I a 10% com igual quantidade de água (GREENSTEIN, 1999a).

Diversas investigações foram dirigidas ao uso do PVP-I distribuído pela unidade do ultra-som. Observou-se que ele foi efetivo na melhora da saúde periodontal (diminuiu a profundidade de sondagem, houve ganho de inserção e reduziu o nível de inflamação) (ROSLING *et al.*, 1986; CHRISTERSSON *et al.*, 1988; FORABOSCO, A. *et al.*, 1996; GROSSI, *et al.*, 19976). Contudo, uma importante questão não foi resolvida: O PVP-I possui melhores resultados que a água quando utilizado através do ultra-som? De quatro estudos da literatura direcionados ao uso do PVP-I no ultra-som, apenas dois relacionaram o efeito bactericida do ultra-som com PVP-I ou com água (ROSLING *et al.*, 1986; CHRISTERSSON *et al.*, 1988).

CHRISTERSSON *et al.* (1988), explicaram que, comparado à água, o PVP-I(0.5%) resultou em uma maior percentagem de sítios ganhando 2mm ou

mais de inserção clínica em locais onde inicialmente a profundidade de sondagem foi de 7mm ou mais. No entanto, o número de sítios tratados e de pacientes que obtiveram redução da profundidade da bolsa ou ganho de inserção clínica, não foi reportado. Similarmente, em estudo de ROSLING *et al.* (1986), com pacientes de sítios com sondagens profundas ($\geq 7\text{mm}$), verificou-se ganho de inserção clínica maior ou igual a 2mm em 79% dos sítios tratados com PVP-I (0.5%), enquanto apenas 56% dos sítios tratados com solução salina obtiveram este ganho de inserção clínica. Os autores falharam em não prover o número de sítios, reportando somente a percentagem, o que pode ser enganoso. Existem alguns dados limitados para indicarem que o PVP-I é superior à solução salina. O estudo baseou-se no tratamento com PVP-I em apenas 10 pacientes, avaliando-se os efeitos após uma única raspagem dental.

PVP-I não deve ser usado em indivíduos com alergia ao iodo, e seu uso é contra-indicado para gestantes ou em período de amamentação (FLEISCHER & REIMER, 1997, citados por GREENSTEIN, 1999a). Em geral, no curto prazo de uso do PVP-I, não se notou disfunção da tireóide. No entanto, em uso prolongado, pode haver sua disfunção pela excessiva incorporação do iodo (NOBUKUNI *et al.*, 1997, citados por GREENSTEIN, 1999b).

Quanto ao desenvolvimento de resistência bacteriana, estudos têm determinado exposições a curto ou longo prazo de tempo ao PVP-I (10%), não havendo aumento de bactérias resistentes (GOCKE *et al.*, 1985 e LANKER-KLOSSNER *et al.*, 1997, citados por GREENSTEIN, 1999b).

2.2.2.2 CLOREXIDINA

Clorexidina é um agente catiônico das bisguanidas que se liga à carga negativa da membrana da célula bacteriana causando lise da célula. Ela também impede a ligação entre bactérias e entre estas com superfícies (BOLLEN & QUIRYNEN, 1996).

A clorexidina é um agente antimicrobiano que possui a maior parte das características de um antimicrobiano ideal, segundo VAN DER OUDERAA, em 1991. Ele é seguro, clinicamente efetivo na redução da placa e gengivite, possui alta substantividade, efetivo na flora patogênica e é aceitável em termos de gosto, custo e facilidade de uso. Em estudos conduzidos em período superior a 2 anos, nenhuma resistência das bactérias à clorexidina foi notada dentro da cavidade oral (GREENE, 1997; MAGNUSSON, 1998a).

2.2.2.2.1 Bochecho de Clorexidina

Em várias revisões de literatura, o bochecho de clorexidina foi apontado como o mais efetivo antimicrobiano (ADDY, 1986; GJERMO, 1989). Por ter uma alta substantividade (BONESVOLL & GJERMO, 1978), sua presença é detectada em saliva até 24h após sua aplicação. A eficácia do bochecho com clorexidina é evidente para o controle da placa e da gengivite por mais de 2 anos (LÖE & RINDON SCHIOTT, 1970; LÖE *et al.*, 1976, MAGNUSSON, 1998a). Efeitos adversos também são relatados algumas vezes, como manchas extrínsecas, distúrbios do paladar, e erosão da mucosa (FLOTRA *et al.* 1971, citados por BOLLEN & QUIRYNEN, 1996).

2.2.2.2.2 Irrigação com Clorexidina

Para se alcançar subgengivalmente, indica-se a irrigação da bolsa com clorexidina, através do uso de uma seringa (GJERMO *et al.*, 1974; SOH *et al.*, 1982). Diferentes modalidades de aplicação da clorexidina têm sido estudadas: irrigação com crescentes concentrações (0.02%, 0.2% e 2.0%) ou inserção de dispositivos com sistema de liberação lenta da clorexidina (5%) na bolsa periodontal (STABHOLZ *et al.*, 1986).

Em todas as pesquisas feitas usando a irrigação com clorexidina a 2.0% ou a 0.2%, obteve-se decréscimo na profundidade de bolsa. Para todas as concentrações de clorexidina, ocorre um aumento na porcentagem de cocos durante as 4 primeiras semanas após sua aplicação. No mesmo período, as porcentagens de espiroquetas e de organismos com motilidade decrescem. Para a concentração a 2.0%, esta situação permanece estável nas 24 semanas seguintes. Este período de *status quo* é de apenas 4 semanas para a concentração a 0.2%. Em estudo com o dispositivo de sistema de liberação lenta de clorexidina a 5%, demonstrou um decréscimo nas proporções de espiroquetas e de organismos com motilidade, por mais de 4 semanas, com recorrência verificada posteriormente (BOLLEN & QUIRYNEN, 1996).

2.2.2.2.3 Chip de Clorexidina (PerioChip®)

Recentemente, novo sistema de distribuição da clorexidina foi desenvolvido, o chip biodegradável de clorexidina (PerioChip®). Este Chip é absorvível, contendo 2,5 mg de clorexidina em matriz gelatinosa, com

aproximadamente 4mm por 5mm por 0,35mm (KILLOY, 1998b; JEFFCOAT *et al.*, 2000). É colocado em bolsas periodontais isoladas de 5mm ou mais. O Chip reabsorve e libera a clorexidina em um período de 7 à 10 dias. Por pelo menos 7 dias, permanece uma concentração média de clorexidina de 150 ppm dentro da bolsa (JEFFCOAT *et al.*, 2000).

A utilização do Chip como adjunto na terapia mecânica pode ser utilizado pelo clínico em pacientes com periodontite localizada, de suave a moderada. Para tratamento de paciente com doença severa e generalizada, o periodontista deve incluir uma série de cuidados, administrados por longo período de manutenção (JEFFCOAT *et al.*, 2000).

A clorexidina inibe o crescimento de grande variedade de espécies bacterianas isoladas da placa subgengival (STANLEY *et al.*, 1989). Inibe mais de 99% delas na concentração de 125 µg/ml (KILLOY & POLSON, 1998; SOSKOLME *et al.*, 1998).

A concentração da clorexidina no fluido crevicular gengival, em estudo feito por SOSKOLME *et al.* (1998), 2h após inserção do Chip, foi de 2.007 µg/ml, e permaneceu com 1.400-1.900 µg/ml nas 70h seguintes. Progressivamente, a concentração foi decaindo entre as 72 e 120h posteriores, e foi obtida a concentração de 57 µg/ml no 9º dia após a inserção do Chip.

A clorexidina não é detectada em sangue ou urina, indicando que o Chip é clinicamente efetivo no fluido gengival crevicular por 9 dias sem absorção sistêmica (SOSKOLME *et al.*, 1998).

Após nove meses do recebimento do Chip, aliado ao tratamento mecânico, constatou-se que os pacientes obtiveram um ganho ósseo de 0,1mm, observado na subtração radiográfica. Em contrapartida, os pacientes submetidos apenas ao tratamento mecânico tiveram uma perda óssea de 0,04mm. Comparando-se os dois grupos, observa-se uma diferença estatística significativa, porém clinicamente pouco relevante (JEFFCOAT *et al.*, 2000). O uso do Chip de clorexidina, como adjunto ao tratamento mecânico, resultou em significativa redução na profundidade de sondagem, observados no sexto e nono meses, e significativa redução na profundidade ao nível de inserção no nono mês (KILLOY, 1998b).

A inserção do Chip deve ser feita imediatamente após a RAR (KILLOY & POLSON, 1998). Para inserção do Chip, basta simplesmente segurá-lo por uma pinça de algodão, inserindo-o dentro da bolsa. A bolsa periodontal deve ter mais de 5mm de profundidade. Na medida do possível, deve-se manter a área seca; se o Chip umedecer, pode se tornar flexível e de difícil inserção (KILLOY, 1998a).

Nos estudos de pesquisa foram aplicados apenas um Chip em torno do dente. Ocasionalmente ocorre uma sensação de queimação após a colocação do Chip. A colocação de diversos Chips em torno de um único dente pode causar desconforto (KILLOY & POLSON, 1998).

O Chip fica retido e biodegrada num período de 7 a 10 dias. Não é necessária sua remoção. Instruções de higiene são imprescindíveis. A fim de evitar o deslocamento do Chip, instrui-se o paciente para não escovar os dentes nem usar fio dental na área tratada por 7 dias, além de prescrever-lhe bochecho

com clorexidina 2 vezes ao dia, por 2 semanas (KILLOY, 1998a; KILLOY & POLSON, 1998).

O chip tem sido estudado para ser usado ao mesmo tempo que a raspagem. Sendo o custo razoável e sua inserção simples e rápida, ele pode ser bem usado. Este sistema certamente pode ser usado em reavaliações de 4 a 6 semanas após a raspagem (KILLOY & POLSON, 1998).

2.2.2.3 TETRACICLINA

As propriedades farmacológicas das tetraciclina tornam-nas ideais para uso na doença periodontal: (GREENE, 1997)

- ✓ são antibacterianos;
- ✓ agem inibindo a síntese de proteína;
- ✓ inibem a collagenase;
- ✓ inibem a reabsorção óssea;
- ✓ condicionam a superfície radicular;
- ✓ promovem uma inserção e extensão dos fibroblastos.

Tetraciclina, antibiótico bacteriostático, inibe a síntese de proteína da célula bacteriana (GARROD *et al.*, 1973, citados por BOLLEN & QUIRYNEN, 1996). A composição original é tetraciclina-HCl. Mais tarde surgiram outras variantes, como a doxiciclina e a minociclina. Ela tem se mostrado como o

antibiótico mais efetivo contra microorganismos associados à periodontite. Consideráveis variações na farmacocinética explicam a diferença dos três antibióticos. A minociclina possui uma longa meia vida sanguínea e a mais baixa excreção urinária se comparada com as outras tetraciclina, permitindo assim o seu uso em doses menores (MACDONALD *et al.*, 1973, citados por BOLLEN & QUIRYNEN, 1996). Quanto ao seu pH fisiológico, a minociclina também é a tetraciclina mais lipossolúvel, o que explica a facilidade de sua difusão pelos fluidos corporais, incluindo-se o fluido crevicular (CIANCIO *et al.*, 1982). Quanto à doxiciclina, caracteriza-se por ser a tetraciclina mais potente para a inibição da collagenase (SEYMOUR & HEASMAN, 1995b).

Após o uso de uma única dose de 500mg de tetraciclina, a concentração sérica é de 3 para 4µg/ml e a concentração no fluido crevicular é de 5 para 12µg/ml, com o pico máximo após 2 a 3 horas (VAN WINKELHOFF *et al.*, 1994, citados por BOLLEN & QUIRYNEN, 1996). A doxiciclina é normalmente prescrita a uma dose inicial de 200mg, seguida de consumação diária de 100mg (em dosagem única de 100mg ou duas de 50mg com 12 horas de intervalo). Para a minociclina com dose inicial de 200mg, aconselham-se seguidas doses de 100 ou 200mg com 12 horas de intervalo. Tanto a doxiciclina como a minociclina, levam ao nível sanguíneo de 2 a 4 µg/ml, com meia vida de aproximadamente 13 horas. As propriedades lipofílicas das tetraciclina explicam a capacidade de penetração em células bacterianas (BROGDEN *et al.*, 1975, citados por BOLLEN & QUIRYNEN, 1996; O'CONNOR *et al.*, 1990). *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, e *C. rectus* são todas susceptíveis a este antibiótico (SLOTS & RAMS, 1990; PAVICIC *et al.*, 1992, citados por MAGNUSSON, 1998b). A concentração inibitória mínima (MIC 90%) da tetraciclina para os diferentes patógenos

periodontais é quase sempre mais alta que a MIC da minociclina ou da doxiciclina (MIC da tetraciclina para *P. intermédia* é de 6µg/ml, para a minociclina é abaixo de 1µg/ml, e para a doxiciclina é de 3µg/ml) (SLOTS & RAMS, 1990).

Uma outra característica da minociclina é o seu poder de reduzir a atividade colagenolítica em pacientes com periodontite em atividade (GOLUB *et al.*, 1983).

Hipersensibilidade à tetraciclina obviamente contra-indica o seu uso, assim como nos casos de falência renal. A tetraciclina também deve ser usada com muita cautela nos casos de crianças menores de 12 anos de idade, gestantes e pacientes usuários de anti-coagulantes (GREENE, 1997).

2.2.2.3.1 Tetraciclina Sistêmica

O uso sistêmico da tetraciclina pode gerar alguns efeitos adversos, tais como: desconforto gastrointestinal, fotossensibilidade, vertigens, descoloração permanente dos dentes (todas as tetraciclinas em crianças; em adultos, somente a minociclina), além do desenvolvimento de bactérias resistentes. Há também uma potencial interação entre drogas quando do uso da tetraciclina, incluindo-se a potencialização do efeito do anti-coagulante warfarina sódica cristalina; a potencialização da nefrotoxicidade de diuréticos; e também a inibição da absorção digestiva por anti-ácidos, drogas contendo magnésio, ou derivados do leite (SLOTS & RAMS, 1990). Para minimizar a adversidade destes efeitos e aumentar a concentração no fluido crevicular, aconselha-se o uso local da tetraciclina (BOLLEN & QUIRYNEN, 1996).

A tetraciclina tem sido usada em diferentes programas para o tratamento das periodontites (CIANCIO *et al.*, 1982; LUNDSTRÖM *et al.*, 1984). A meia-vida da tetraciclina situa-se entre 6 e 10 horas. Já a meia-vida da minociclina e a doxiciclina situa-se entre 16 e 18 horas. A meia-vida mais demorada permite a administração de doses mais baixas e menos freqüentes (SEYMOUR & HEASMAN, 1995a). Para a tetraciclina-HCl, a dosagem varia de 1500mg/d durante 14 dias a 100mg/d durante 14 dias (HINRICHS *et al.*, 1985). Para a minociclina, a dose usual é de 200mg/d, mas existe uma larga variação na duração das aplicações (de 7 (CIANCIO *et al.*, 1982) para 21 dias (MÜLLER *et al.*, 1993a)). Se a doxiciclina for usada, o regime padronizado será de 100mg/d durante 14 dias (sendo 200mg no primeiro dia).

2.2.2.3.2 Tetraciclina de Ação Local

Com a utilização de fibras monolíticas, dispositivo de liberação lenta, inseridas na bolsa periodontal, a concentração no fluido crevicular permaneceu com 600µg/ml por mais de 10 dias (GOODSON *et al.*, 1985). Imediatamente após a aplicação do gel de minociclina, uma concentração de mais de 1000µg/ml pôde ser obtida no fluido crevicular, observando-se, entretanto, um decréscimo para 3µg/ml após 3 dias (SATOMI *et al.*, citados por BOLLEN & QUIRYNEN, 1996).

2.2.2.3.3 Fibra de Tetraciclina (Actisite®)

Consiste de um polímero, acetato vinil etileno (EVA), 25% saturado de hidróclorido de tetraciclina. Na forma comercial, apresenta-se com 23cm de comprimento, 0,5mm de diâmetro, contendo 12,7mg de hidróclorido de

tetraciclina. A fibra é flexível, podendo ser dobrada sobre si mesma, permitindo assim um melhor preenchimento da bolsa periodontal. Leva aproximadamente 15 minutos para a sua inserção em torno do dente (KILLOY, 1998a).

É indicada para bolsas de 5mm ou mais, com sangramento na sondagem, e que não respondem à terapia mecânica. Pode ser colocada em um único ou mais de um dente ao mesmo tempo. Para sua colocação é necessária a raspagem e alisamento radicular (KILLOY, 1998a; KILLOY & POLSON, 1998). Após a colocação da fibra, a área é isolada com rolos de algodão, aplicando-se uma gota de adesivo cianoacrilato para estabilizá-lo *in situ*. O paciente é instruído para não escovar os dentes nem passar fio dental na área em que foi colocada a fibra de tetraciclina. Até que a mesma seja removida, indicam-se bochechos com clorexidina por 2 semanas.

A fibra pode ser deixada no local num período de, aproximadamente, uma semana a 10 dias (GOODSON *et al.*, 1991a). Quando perdida, deve ser recolocada. O paciente deve ser reavaliado entre 4 e 6 semanas, ou na próxima manutenção periodontal (KILLOY, 1998a). A fibra libera a tetraciclina a uma taxa constante por 14 dias (KILLOY & POLSON, 1998).

A remoção da fibra é simples, ela pode ser feita com uma cureta. Aproximadamente 75% das vezes, a coloração do tecido permanece normal com ligeiro sangramento durante a remoção da fibra. Após sua remoção, é normal que haja um espaço entre o dente e a parede gengival, o que permite uma inspeção da superfície radicular. Qualquer cálculo residual deve ser removido. Este espaço gengival se fecha rapidamente, normalmente dentro de poucas horas (KILLOY & POLSON, 1998).

Há casos de alergia, mesmo nos casos de serem baixas as doses. Foram reportados casos de candidíase intraoral em apenas 1% dos pacientes que receberam fibras de tetraciclina em 3 ou mais quadrantes. Nunca foi descrito caso de candidíase em pacientes recebendo a fibra de tetraciclina em torno de 1 a 6 dentes (KILLOY & POLSON, 1998).

GOODSON *et al.* desenvolveram um trabalho em 1991a, b, com 107 pacientes, constatando que a fibra de tetraciclina obteve uma expressiva melhora na profundidade de sondagem, inserção clínica e sangramento a sondagem, se comparada ao uso do placebo, raspagem e alisamento radicular e sem tratamento (KILLOY, 1998a; KILLOY & POLSON, 1998).

NEWMAN *et al.*, em 1994, mostraram que o uso da fibra de tetraciclina combinada com a raspagem e alisamento radicular produziu melhor resultado na profundidade de sondagem, na inserção clínica e no sangramento a sondagem quando comparado ao tratamento mecânico puro e simples

PIHLSTROM *et al.* (1994) e DRISKO *et al.* (1995) observaram que a resposta obtida 3 meses após a terapia, se manteve estável por mais de 12 meses.

MORRISSON *et al.* (1992) relataram os efeitos da fibra de tetraciclina sobre as bactérias da superfície radicular. Foram reduzidos os grupos de bactérias e as remanescentes tiveram suas paredes celulares atacadas e danificadas, indicando a ação bactericida da fibra de tetraciclina (KILLOY, 1998a; KILLOY & POLSON, 1998).

KAZAKOS *et al.* (1993), citados por KILLOY & POLSON (1998), mostraram que o epitélio adjacente à tetraciclina ficou intacto, permitindo a quimiotaxia de leucócitos para a bolsa.

CIANCIO *et al.* (1992) mostraram que a tetraciclina, de sistema local, penetraria o epitélio através dos espaços intracelulares e poderia alcançar a concentração de 43 µg/ml.

Comparando a fibra de tetraciclina com a tetraciclina sistêmica, a concentração no fluido gengival é de 1590 µg/ml contra 4 a 8 µg/ml, enquanto que a concentração sérica é de 0.4µg/ml ou menos versus 2 a 4 µg/ml. A dose total de tetraciclina após 10 dias com a utilização da fibra é de 12.7mg contra 10,000mg para a distribuição sistêmica. A fibra de tetraciclina com uma concentração 150 vezes maior que a alcançada pela tetraciclina sistêmica, promove um efeito bactericida. A concentração sérica de tetraciclina obtida pela fibra é 90% menor, e com isso, diminuem-se os efeitos adversos (KILLOY & POLSON, 1998). Uma concentração superior a 1300 µg/ml é considerada maior que a concentração inibitória mínima da maior parte dos microorganismos associados com a periodontite do adulto (BAKER *et al.*, 1983 e SUTTER *et al.*, 1983, citados por MORRISON *et al.*, 1992; WALKER *et al.*, 1981). Até mesmo micróbios previamente considerados resistentes à terapia por tetraciclina foram inibidos ou se tornaram inviáveis nesta concentração (KORNMAN & KARL, 1982). O efeito bactericida adicional pode ser resultado de um meio com pH constantemente ácido (MORRISON *et al.*, 1992).

Actisite é recomendada para uso em reavaliações, de 4 a 6 semanas após a raspagem, em bolsas $\geq$ 5mm e com sangramento após sondagem. O

custo e tempo requeridos para a colocação da fibra não compensam sua utilização conjunta com a raspagem (KILLOY & POLSON, 1998). O tempo necessário para a sua inserção varia entre 7 e 10 minutos por dente. O consumo desse tempo aliado a necessidade de uma segunda visita para a remoção da fibra após 10 dias, constituem as desvantagens na aplicação clínica (GOODSON, 1994, citado por MAGNUSSON, 1998a).

2.2.2.4 POLÍMERO DE DOXICICLINA (ATRIGEL®/ATRIDOX™)

É uma droga líquida biodegradável com sistema de distribuição que vem sendo desenvolvida e modificada para distribuição de doxiciclina a 10% dentro da bolsa periodontal (KILLOY, 1998a). Esta droga líquida endurece dentro da bolsa periodontal e libera de forma controlada o agente incorporado. A escolha da doxiciclina decorreu de seu mecanismo de ação, por sua atividade sobre patógenos periodontais específicos, e porque tem mostrado efetividade na manutenção da periodontite em seres humanos (KILLOY & POLSON, 1998).

POLSON *et al.* (1997), determinaram que a doxiciclina foi superior à sanguinarina e ao veículo sem medicação na redução de bolsa, no ganho de inserção e na redução do sangramento a sondagem. O sistema foi avaliado, durante 9 meses, em 180 pacientes que apresentavam periodontite de moderada a severa. Todos os pacientes tinham pelo menos dois quadrantes com, no mínimo, quatro bolsas de 5 mm ou mais, que sangravam a sondagem. A doxiciclina obteve a máxima redução em profundidade de sondagem (de 2.0mm) em 5 meses e, para o ganho de inserção, obteve-se o máximo (de 1.2mm) em 6

meses. Bolsas periodontais profundas (>7mm) obtiveram melhores resultados que bolsas periodontais moderadas (de 5 a 6mm) (KILLOY & POLSON, 1998).

Duas pesquisas foram feitas por GARRETT *et al.* (1997) para testar a segurança e eficácia na aplicação subgengival da doxiciclina a 10%. Foram usados 411 adultos com periodontite de moderada a severa. As pessoas foram distribuídas em quatro grupos através de sorteio. Foram tratadas as bolsas $\geq$ 5mm com sangramento a sondagem. Estes grupos incluíram: (1) doxiciclina; (2) veículo controle; (3) somente higiene oral; (4) raspagem e alisamento radicular. Decorridos 4 meses após a primeira sessão de tratamento, os sítios foram retratados, aplicando-se a mesma técnica da sessão inicial. Os resultados mostraram melhoras, após o tratamento, dentro de 9 meses. As pessoas tratadas com a doxiciclina apresentaram resultados melhores, clínica e estatisticamente, comparados àquelas que obtiveram como tratamento o veículo puro ou a higiene oral. Quando comparada à raspagem e alisamento radicular, a doxiciclina teve exatamente a mesma melhora, sendo 0.8mm no ganho de inserção e, 1.3mm de redução na profundidade de sondagem.

O polímero de doxiciclina é distribuído como líquido por uma seringa com cânula de medida e com ponta cega. A cânula é introduzida na profundidade da bolsa, inserindo-se a doxiciclina até a bolsa ficar cheia do medicamento. O polímero se torna mais firme. Dentro de 1 a 2 minutos ocorre o endurecimento, comprimindo-se o polímero dentro da bolsa com um instrumento. É recomendado um adesivo para reter melhor o sistema. O paciente é instruído para não escovar os dentes ou usar fio dental na área tratada, além de recomendar-lhe bochecho

de clorexidina 2 vezes ao dia por 2 semanas. Como o sistema é biodegradável, não se faz necessária sua remoção (KILLOY, 1998a; KILLOY & POLSON, 1998).

2.2.2.5 POMADA DE MINOCICLINA (PERIOCLINE™ / DENTOMICIN®)

É uma pomada inerte contendo 2% de Hidroclorido de Minociclina. Ela é aplicada dentro da bolsa com o auxílio de uma seringa e cânula cega. Muitos estudos aplicaram o material uma vez por semana, durante 4 semanas (KILLOY, 1998a), requerendo múltiplas aplicações (KILLOY & POLSON, 1998).

NAKAGAWA *et al.* (1991), citados por KILLOY (1998a), utilizando em seu trabalho 11 pacientes com 33 sítios (22 testes e 11 controles), mostraram significativa melhora na redução da profundidade de sondagem nos sítios tratados com RAR em conjunto à aplicação da pomada de minociclina, se comparada com a RAR com irrigação salina, durante 12 semanas. Diferenças similares foram vistas na inserção clínica. O sangramento a sondagem foi significativamente menor que o do controle somente na 12ª semana. Este sistema foi aplicado uma vez por semana, por 4 semanas consecutivas.

VAN STEENBERGHE *et al.* (1993) efetuou seu estudo com 103 pacientes e um total de 1.786 sítios, com profundidade de sondagem superior a 5mm. No estudo foi aplicado 2% de minociclina ou um veículo controle, ambos acompanhados de raspagem e alisamento radicular. Observou-se que os dois grupos tiveram redução na profundidade de sondagem, mas a redução foi significativamente maior no grupo da minociclina. Redução no índice gengival e

ganho no nível de inserção foram notados também em ambos os grupos, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

O Periocline tem sido estudado para ser usado simultaneamente à raspagem, em função da razoabilidade de seu custo e pela simplicidade do procedimento. Este sistema pode ser usado em reavaliações, de 4 a 6 semanas após a raspagem (KILLOY & POLSON, 1998).

2.2.2.6 METRONIDAZOL

Metronidazol é um forte agente bactericida. Ele age estritamente em bactérias anaeróbias através da inibição da replicação e transcrição do DNA bacteriano (GARROD *et al.*, 1973, citados por BOLLEN & QUIRYNEN, 1996). O *A. actinomycetemcomitans* é moderadamente susceptível ao metronidazol, sendo mais sensível ao hidroximetabólito do metronidazol - produto do metabolismo oxidativo do metronidazol no fígado (PAVICIC *et al.*, 1992, citados por MAGNUSSON, 1998b). Após uma única dose de 500mg de metronidazol, alcança-se uma concentração sérica de 6 a 12µg/ml; por outro lado a concentração no fluido crevicular varia de 8 a 10µg/ml, com o pico máximo após ingestão em 1 a 2 horas (BOLLEN & QUIRYNEN, 1996). O uso sistêmico do metronidazol pode acarretar alguns efeitos colaterais, como: desconforto gastro-intestinal, gosto metálico, vertigens e insônia. O metronidazol potencializa o efeito de algumas substâncias como a fenitoína, fenobarbital e o efeito anticoagulante da warfarina sódica cristalina (SLOTS & RAMS, 1990).

NOYAN *et al.* (1997), em estudo comparativo do uso de metronidazol local contra o sistêmico, analisou parâmetros clínicos e microbiológicos 42 dias após os diferentes tratamentos. Foram 6 grupos testes diferentes, incluídos neste estudo: (1) raspagem e alisamento radicular; (2) metronidazol de ação local; (3) metronidazol de ação sistêmica; (4) metronidazol de ação local e RAR; (5) metronidazol sistêmico e RAR; (6) sem tratamento. Ambos os grupos de tratamento combinado responderam melhor à terapia na resolução da infecção quando comparados aos grupos tratados com RAR e metronidazol sozinhos. Contudo, o metronidazol de ação local associado com a RAR foi o mais efetivo clínica e microbiologicamente.

2.2.2.6.1 Metronidazol de Ação Sistêmica

Metronidazol tem sido usado no tratamento da doença periodontal por ser acumulado por bactérias anaeróbias estritas levando à morte celular (MÜLLER *et al.*, 1976, citados por MAGNUSSON, 1998b) por interferir na síntese de ácido nucléico (WALKER, 1992, citado por MAGNUSSON, 1998b). Além disso, hidroximetabólitos produzidos no fígado podem agir sinergicamente com o metronidazol aumentando o seu efeito (BERGAN, 1985; JOUSIMIES-SOMER *et al.*, 1988; PAVICIC *et al.*, 1992, citados por MAGNUSSON, 1998b).

Uma extensa variedade de doses para o uso sistêmico do metronidazol foi prescrita nos estudos combinada com o debridamento mecânico, sendo de 1500mg/d durante 6 dias (VAN OOSTEN *et al.*, 1987) para 750mg/d durante 7 dias (LOESCHE *et al.*, 1991) e 600mg/d durante 5 dias (JENKIS *et al.*, 1989).

Três categorias de tratamento foram consideradas bases para dosagem do metronidazol: grupo1 ($\geq 1\text{g/d}$), grupo2 ($<1\text{g/d}$ e $\geq 750\text{mg/d}$), e grupo3 ($< 750\text{mg/d}$). Com relação a profundidade de sondagem, os grupos 1 e 3 obtiveram resultados quase iguais: um importante decréscimo durante as primeiras 4 semanas. No grupo 3, permaneceu constante ou um pequeno decréscimo foi notado após 12 semanas. Porém, no grupo 2, a profundidade de sondagem aumentou novamente 4 semanas após o uso do antibiótico (BOLLEN & QUIRYNEN, 1996).

Microbiologicamente, foi identificado no grupo 2, o maior aumento percentual de cocos. Contudo, a porcentagem de espiroquetas e organismos com motilidade teve um decréscimo, evidenciado principalmente no grupo 3, o que recebeu a mais baixa concentração de metronidazol. Neste grupo um decréscimo constante na proporção de espiroquetas e organismos com motilidade foi percebido somente na 24ª semana (BOLLEN & QUIRYNEN, 1996).

2.2.2.6.2 Metronidazol de Ação Local

A aplicação tópica de diversas substâncias antimicrobianas diretamente em bolsas infectadas tem sido muito estudada. Uma série de vantagens, susomencionadas, são identificadas neste sistema de tratamento.

Em estudo feito por ADDY *et al.* (1984), onde foram monitorados 10 pacientes com periodontite avançada, submetidos a tratamento com tiras acrílicas contendo 40% de metronidazol (ADDY *et al.*, 1982), por períodos de 2 a 3 dias, observou-se que, imediatamente após a remoção das tiras, houve um aumento na

proporção de cocos Gram-positivos e um decréscimo (em 75%) na quantidade de bastonetes móveis e espiroquetas da microflora subgengival.

WAN YUSOF *et al.* (1984), mostrou, através de 10 voluntários, com a utilização de metronidazol a 0.5%, subgengivalmente, em pacientes com periodontite crônica, redução da placa, do sangramento do sulco gengival e marcada redução de profundidade de bolsa. Essas melhoras foram mantidas, após as 4 semanas de tratamento, por pelo menos 8 semanas.

2.2.2.6.2.1 Gel de Metronidazol (Elyzol™)

Elyzol é um gel contendo 25% de benzoato de metronidazol. É de fácil inserção com uma seringa e cânula cega (KILLOY, 1998a) mas, apesar da simplicidade, requer múltiplas aplicações (KILLOY & POLSON, 1998; MAGNUSSON, 1998b).

Após a aplicação, o gel, ao entrar em contato com a umidade (fluido gengival) presente na bolsa periodontal, aumenta sua viscosidade e se mantém retido no interior da bolsa (STOLTZE, 1995; MAGNUSSON, 1998b). O benzoato de metronidazol é gradualmente desintegrado em metronidazol e a estrutura do gel é convertida em "oleic acid" e glicerol e é eliminado da bolsa (NORLING *et al.*, 1992; STOLTZE & STELLFELD, 1992). O gel Elyzol® mantém alta concentração de metronidazol por 24h na bolsa periodontal, sem efeitos colaterais sistêmicos (STOLTZE & STELLFELD, 1992).

KLINGE *et al.* (1992), mostraram que o gel de metronidazol era superior, reduzindo profundidade de sondagem em níveis similares àqueles

produzidos pela raspagem, concluindo não haver diferença significativa (KILLOY, 1998a). Neste estudo, com 61 pacientes, lhes foram aplicadas diferentes concentrações do gel de metronidazol e raspagem subgengival. O gel de metronidazol a 25% foi o de melhor resultado e, após 12 semanas, este gel reduziu a profundidade de sondagem em 1.2mm, e a redução ocorrida na raspagem foi de 1.3mm.

PEDRAZZOLI *et al.* (1992) trataram 24 pacientes, sendo que cada um obteve 2 quadrantes tratados com 2 aplicações do gel a 25% (com intervalo de 7 dias da primeira aplicação para a segunda) e outros 2 quadrantes por raspagem. Foi observada, redução na profundidade de sondagem de 1,14mm com o gel e 0,88mm com a raspagem após 175 dias. Contudo não foi estatisticamente significativa a tendência do gel de metronidazol ser melhor que a raspagem. Observou-se, também, uma expressiva redução na proporção de *P. intermedia* e no número de espiroquetas (MAGNUSSON, 1998b).

AINAMO *et al.* (1992) e KILLOY & POLSON (1998) usaram, também, em 206 pacientes, o gel 2 vezes com intervalo de 7 dias da primeira para a segunda aplicação, e compararam com a raspagem subgengival após um período de 24 semanas. A profundidade de sondagem foi reduzida 1,3mm seguido do gel e 1,5mm seguido da raspagem. Já o sangramento após sondagem foi reduzido em 32% e 39%, respectivamente, uma diferença estatisticamente significativa.

STELZEL & FLORÈS-DE-JACOBY (1996a, b) compararam a raspagem sozinha com a raspagem combinada à aplicação tópica do metronidazol no tratamento da doença periodontal do adulto. Foi concluído que o tratamento de raspagem associado ao metronidazol aplicado localmente teve

maior redução na profundidade de sondagem e sangramento. Eles analisaram também a aplicação do gel associado à raspagem em pacientes de manutenção. Após 9 meses do tratamento, com a aplicação do gel, houve uma notável redução no sangramento a sondagem e na profundidade de sondagem.

2.3 COMPARAÇÃO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO LOCAL

Em 1988, ADDY *et al.* compararam dispositivos de liberação local contendo metronidazol, tetraciclina ou clorexidina, em sítios sem tratamento e com RAR. Seguidos três meses foi demonstrado não haver mudanças nos parâmetros clínicos nos sítios sem tratamento, enquanto nos sítios tratados, indiferentemente da terapia, houve significativa melhora. O metronidazol com RAR mostrou ter melhores resultados que a tetraciclina ou a clorexidina.

RADVAR *et al.* (1996), valeram-se de 54 pacientes para avaliar a fibra de tetraciclina 25%, gel de minociclina a 2%, gel de metronidazol a 25% e RAR sozinhos. Foram feitas avaliações no estágio inicial e em 6 semanas. As melhoras nos parâmetros clínicos foram maiores nos 3 grupos com tratamento adjunto comparados à raspagem e alisamento radicular sozinhos. A fibra de tetraciclina foi estatisticamente superior na redução de profundidade a sondagem.

SOMAYAJI *et al.* (1998) avaliaram a eficácia de diferentes padrões de uso do metronidazol e da tetraciclina. No estudo foram envolvidos 30 pacientes com bolsas periodontais com profundidade superior a 6mm. Os pacientes receberam apenas raspagem supragengival, e foram divididos em 5 grupos

variando o tempo (24h, 48h, 72h, 96h e 120h) de administração das drogas (metronidazol, tetraciclina e placebo). Os resultados mostraram que tanto a tetraciclina quanto o metronidazol suprimiram as bactérias subgengivais por um período de diversos dias. A tetraciclina mostrou ter uma liberação mais rápida, mas o metronidazol necessitou de menor concentração para alcançar uma completa redução da flora subgengival.

KINANE & RADVAR (1999) pesquisaram em pacientes com bolsas persistentes e que não responderam favoravelmente a RAR, a utilização de uma nova raspagem sozinha ou a RAR juntamente a três substâncias diferentes (metronidazol gel 25%, fibra de tetraciclina 25% ou minociclina gel 2%). As medições foram executadas nos dias zero, com 6 semanas, 3 meses e 6 meses do último tratamento. Em todos os grupos estudados houve expressiva melhora com relação à profundidade a sondagem, destacando-se a RAR+tetraciclina, seguida por RAR+minociclina, RAR+ metronidazol e por última, RAR sozinha.

A fibra de tetraciclina é recomendada para ser usada nas reavaliações, de 4 a 6 semanas após a RAR, em bolsas maiores ou iguais a 5mm, e que ainda sangrem na sondagem. O tempo dispensado para a colocação da fibra de tetraciclina não a torna vantajosa para ser usada ao mesmo tempo com a RAR (KILLOY, 1998a).

O chip de clorexidina e a pomada de minociclina estão sendo pesquisados para serem usados juntamente a RAR. Se o custo é razoável e se o procedimento é simples e rápido, eles devem ser utilizados proveitosamente em conjunto a RAR. Eles certamente podem ser usados em reavaliações de 4 a 6 semanas após RAR (KILLOY, 1998a).

O uso de substâncias de distribuição local é ideal nos casos de pacientes em manutenção periodontal quando houver recorrência da periodontite localizada. Em decorrência da agressiva natureza do procedimento periodontal típico, estes sítios recorrentes tendem a ser mais sérios e numerosos quando não há tratamento. Quando bem empregadas as substâncias de liberação local, mais eficaz será o tratamento da periodontite recorrente (KILLOY, 1998a).

2.4 TODOS OS TIPOS DE PERIODONTITES SÃO SATISFATÓRIOS PARA O USO DE ANTIMICROBIANOS DE DISTRIBUIÇÃO LOCAL?

Atualmente, não. Quando o tratamento local não é totalmente efetivo, um tratamento adicional e mais agressivo se faz necessário. Se após RAR, ou RAR associados ao uso de sistema de distribuição local, existirem sítios localizados que não respondem, antimicrobianos de distribuição local podem ser apropriados. Se existem múltiplos dentes adjacentes com sítios que não respondem, a cirurgia periodontal continua a ser o mais efetivo tratamento do ponto-de-vista de custo e eficácia. Se numerosos sítios, em todos os quadrantes, não responderem aos tratamentos, deve-se considerar uma periodontite atípica. Devem-se fazer testes laboratoriais para identificar os tipos microbianos presentes e a que antibióticos seriam susceptíveis. Só então, um tratamento sistêmico, com o apropriado antibiótico, pode ser a alternativa de escolha. A doença e o fracasso de um implante pode ser uma situação apropriada para o uso de microbianos de ação local. Peri-implantite é causada por uma microflora semelhante àquela que causa a periodontite e um sistema de distribuição local

pode ser muito útil no controle ou na redução da velocidade da doença (KILLOY, 1998a).

O abscesso periodontal pode ser outro instante para o uso da fibra de tetraciclina. Os princípios para o tratamento de abscesso são incisão e drenagem. A drenagem se torna mais efetiva quando o local é anestesiado. Um dreno de fibra, pode ser ligeiramente introduzido no abscesso e seguro com um adesivo. Este dreno pode também distribuir uma alta concentração de tetraciclina no sítio do abscesso. Ainda não é sabido se um sistema biodegradável sustentaria a drenagem necessária no tratamento do abscesso (KILLOY, 1998a).

Recente trabalho de QUIRYNEN *et al.* (1995) mostrou resultados promissores para o chamado "full-mouth disinfection". Esta desinfecção total da boca foi idealizada para RAR em menos de 24h (para evitar possíveis contaminações entre partes tratadas por aquelas não tratadas da boca), irrigação da bolsa por clorexidina gel 1% (3 vezes por 10 minutos), bochecho 2 vezes por dia com clorexidina 0.2% (1 minuto por 14 dias), e, finalmente, escovar a língua diariamente. O grupo teste mostrou uma redução significativa na profundidade de sondagem de 1.5mm, pelo menos em bolsas profundas (VANDELKERCKHOVE *et al.*, 1996, citados por BOLLEN & QUIRYNEN, 1996; QUIRYNEN *et al.*, 1995). Microscopicamente foi revelada significativa diminuição na proporção de espiroquetas e bastonetes móveis, no grupo teste, após 1 mês. Em cultura mostrou-se que o grupo teste abrigou menor quantidade de organismos patogênicos após 1 mês e maior número de bactérias benéficas após 2 meses (BOLLEN *et al.*, 1996, citados por BOLLEN & QUIRYNEN, 1996). Estas descobertas sugerem uma expressiva melhora nos resultados do tratamento da

periodontite. São necessários novos estudos em larga escala para confirmar os benefícios do “full-mouth disinfection” e confirmá-lo como ótima escolha no tratamento da infecção periodontal. Com isso será possível a redução da necessidade do uso de antibióticos no tratamento periodontal num futuro próximo (BOLLEN & QUIRYNEN, 1996).

Algumas investigações mostraram que a recolonização por patógenos periodontais, após o tratamento de todas as bolsas periodontais com a combinação da RAR e o uso de um antimicrobiano com sistema de liberação local (fibra de tetraciclina), foi prevenida por bochechos com solução de clorexidina (HOLBOROW *et al.*, 1990; NIEDERMAN *et al.*, 1990). A recolonização, contudo, indicou que a desinfecção de bolsas periodontais em dentições desinfectadas (“full mouth treatment”) não exibiu recolonização significativa das bolsas tratadas. Já quando as bolsas periodontais estavam desinfectadas, mas com a dentição restante infectada, foi demonstrado traços significativos de recolonização (TONETTI *et al.* 1995). O resultado destes estudos indica que a recolonização das bolsas após o tratamento mecânico combinado com antimicrobianos, se deve à ecologia oral residual.

2.5 AVALIAÇÃO DO EFEITO ADICIONAL DO USO DE TERAPIA ADJUNTA ASSOCIADA A RAR

Uma única RAR resulta na troca microbiana subgingival para a saúde gengival. Ocorre um decréscimo de organismos Gram-negativos e aumentam os organismos Gram-positivos de bastonetes e cocos (LISTGARTEN *et al.*, 1978).

Em geral, a RAR resolve a inflamação e paralisa o processo de periodontite do adulto. Ainda assim, algumas áreas permanecem com problemas, com bolsas profundas, defeitos ósseos e furcas expostas, não respondendo favoravelmente ao debridamento mecânico sozinho (GREENSTEIN, 1992).

A troca microbiana após a RAR é transitória. Algumas vezes este efeito permanece por diversos meses (BRAATZ *et al.*, 1985), enquanto que, em outros casos, o resultado positivo pode desaparecer em poucos dias (GREENWELL & BISSADA, 1984). Diversos fatores são responsáveis pela recolonização bacteriana. A presença de variadas reservas bacterianas na cavidade oral, na língua, na tonsila e na membrana mucosa (VAN DER VELDEN *et al.*, 1986), aumenta a probabilidade de reinfecção dos tecidos periodontais e das raízes expostas (ADRIAENS *et al.*, 1988b). Quando a desinfecção é feita quadrante por quadrante, método habitualmente usado, ocorre reinfecção das áreas tratadas pelas não tratadas (QUIRYNEN *et al.*, 1995). Finalmente, é impossível eliminar todos os periodontopatógenos somente com o tratamento mecânico.

3. CONCLUSÃO

- A RAR sem o tratamento químico suplementar obviamente possui um efeito positivo contra a microflora patogênica subgengival. Portanto, sugere-se, sempre, a RAR para o início de tratamento, sem a utilização de produtos químicos.
- O tratamento antimicrobiano deve ser baseado em parâmetros clínicos, análises radiográficas e análise microbiológica da placa subgengival.
- Se a microflora periodontopatogênica permanecer presente em altas concentrações e de forma generalizada, mesmo após a RAR, deve-se considerar a administração de antimicrobianos de ação sistêmica.
- Em vista da possibilidade de ocorrer a resistência de bactérias patogênicas, a aplicação local de antimicrobianos deve ser preferida.
- Em pacientes jovens com periodontite localizada, pacientes com periodontite de progressão rápida, refratária ou recorrente, é apropriado cultivar e identificar os patógenos específicos logo na

fase inicial do tratamento. É evidente que, nestes casos, devemos lançar mão de uma terapia antimicrobiana.

- Normalmente é pequena a quantidade de pacientes com periodontite crônica do adulto precisando de tratamento com suplemento antibiótico após instrumentação mecânica. Por essa razão, o uso de antibióticos deve ser restringido a casos específicos.
- Para se determinar o sucesso de um tratamento periodontal, deve-se considerar, primeiramente, se a doença foi paralisada. Em segundo plano, se houve alguma regeneração do periodonto. E, em terceiro lugar, se a saúde periodontal alcançada mantém-se estável.
- Quanto à escolha do melhor sistema de tratamento, deve-se considerar a eficácia em conjunção à aceitação pelo paciente e ao custo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. ADDY, M. Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. A short review. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v.13, n.10, p.957-964, Nov. 1986.
2. _____, ALAM, L., RAWLE, L. Simple bacteriological methods to assess changes in subgingival microflora produced by metronidazole-containing acrylic strips placed into periodontal disease. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v.11, n.7, p.467-474, Aug. 1984.
3. _____. *et al.* The development and in vitro evaluation of acrylic strips and dialysis tubing for local drug delivery. **J Periodontol**, Chicago, v.53, n.10, p.693-699, Oct. 1982.
4. _____. *et al.* Use of antimicrobial containing acrylic strips in the treatment of chronic periodontal disease: a three month follow-up study. **J Periodontol**, Chicago, v.59, n.9, p.557-564, Sept. 1988.
5. ADRIAENS, P.A., DE BOEVER, J.A., LOESCHE, W.J. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. **J Periodontol**, Chicago, v.59, n.4, p.222-230, Apr. 1988a.

* De acordo com a NBR-6023, de 1989, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Abreviatura

6. ADRIAENS, P. *et al.* Ultrastructural observations on bacterial invasion in cementum and radicular dentine of periodontally diseased human teeth. ***J Periodontol***, Chicago, v.59, n.8, p.493-503, Aug. 1988b.

7. AINAMO, J. *et al.* Clinical response of subgingival application of a metronidazole 25% gel compared to the effect subgingival scaling in adult periodontitis. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.19, n.9 part 2, p.723-729, Oct. 1992.

8. BAKER, P.J. *et al.* Minimal inhibition concentrations of various antimicrobial agents for human oral anaerobic bacteria. ***Antimicrob Agents Chemother***, v.24, p.420-424, 1983. *Apud* MORRISON, S.L. *et al.* *Op. cit.* Ref. 72.

9. BERGAN, T. Antibacterial activity and pharmacokinetics of nitroimidazoles. ***Scand J Infect Dis***, v.117, Suppl.46, p.64-71, 1985. *Apud* MAGNUSSON, I. *Op. cit.* Ref. 69.

10. BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature. ***J Periodontol***, Chicago, v.67, n.11, p.1143-1158, Nov. 1996.

11. _____. *et al.* Full- versus partial-mouth disinfection in the treatment periodontal infections. Long-term microbiological observations. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, 1996. *Apud* BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. *Op. cit.* Ref. 10.

12. BONESVOLL, P., GJERMO, P.A. A comparison between chlorhexidine and some quaternary ammonium compound mouth rinses with regard to retention, salivary concentration and plaque inhibiting effect in the human mouth after mouth rinses. ***Arch Oral Biol***, Oxford, v.23, n.4, p.289-284, 1978.

13. BRAATZ, L. *et al.* Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement non-surgical periodontal therapy. II. Daily irrigation. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.12, n.8, p.630-638, Sept. 1985.
14. BRAGD, L. *et al.* The capability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* to indicate progressive periodontitis. A retrospective study. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.14, n.2, p.95-99, Feb. 1987.
15. BREININGER, D.R., O'LEARY, T.J., BLUMENSHINE, R.V.H. Comparative effectiveness of ultrasonic and hand scaling for the removal of subgingival plaque and calculus. ***J Periodontol***, Chicago, v.58, n.1, p.9-18, Jan. 1987.
16. BROGDEN, R.N., SPEIGHT, T.M., AVERY, G.S. Minocycline: a review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. ***Drugs***, v.9, p.251-291, 1975. *Apud* BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. *Op. cit.* Ref. 10.
17. CAFFESSE, R.G., SWEENEY, P.L., SMITH, B.A. Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.13, n.2, p.205-210, Feb. 1986.
18. CAUFIELD, P.W., ALLEN, D.N., CHILDERS, N.K. In vitro susceptibilities of suspected periodontopathic anaerobes as determined by membrane transfer assay. ***Antimicrob Agents Chemother***, v.31, p.1989-1993, 1987. *Apud* GREENSTEIN, G. *Op. cit.* Ref. 40.
19. CHRISTERSSON, L.A. *et al.* Monitoring of subgingival *Bacteroides gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the management of advanced periodontitis. ***Adv Dent Res***, Washington, v.2, p.382-388, Nov. 1988.

20. CIANCIO, S.G., COBB, C.M., LEUNG, M. Tissue concentration and localization of tetracycline following site-specific tetracycline fiber therapy. **J Periodontol**, Chicago, v.63, n.10, p.849-853, Oct. 1992.
21. _____. *et al.* The effect of short-term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora. **J Periodontol**, Chicago, v.53, n.9, p.557-561, Sept. 1982.
22. DRISKO, C. *et al.* Evaluation of periodontal treatment using controlled release tetracycline fibers: clinical response. **J Periodontol**, v.66, Chicago, n.8, p.692-699, Aug. 1995.
23. DZINK, J.L., SOCRANSKY, S.S., HAFFAJEE, A.D. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v.15, n.5, p.316-323, May 1988.
24. FLEISCHER, W., REIMER, K. Povidone iodine antisepsis. State of the art. **Dermatology**, v.195, Suppl.2, p.3-9, 1997. *Apud* GREENSTEIN, G. *Op. cit.* Ref. 40.
25. FLOTRA, L. *et al.* Side effects of chlorhexidine mouth-washes. **Scand J Dent Res**, v.79, p.119-125, 1971. *Apud* BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. *Op. cit.* Ref. 10.
26. FORABOSCO, A. *et al.* A comparative study of a surgical method and scaling and root planning using the Odontoson. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v.23, n.7, p.611-614, July 1996.
27. GARRETT, S. *et al.* Two multicenter clinical trials of subgingival doxycycline in the treatment of periodontitis. **J Dent Res**, Washington, v.76, p.153, 1997. [Abstract 1113].

28. GARROD, L.P., LAMBERT, H.P., O'GRADY, F. Metronidazole. In: _____ (Ed.) **Antibiotics and chemotherapy**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1973. p.49-51. *Apud* BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. *Op. cit.* Ref. 10.
29. GENCO, R.J. Antibiotics in the treatment of human periodontal disease. **J Periodontol**, Chicago, v.52, n.9, p.545-558, Sept. 1981.
30. GJERMO, P. Chlorhexidine and related compounds. **J Dent Res**, Washington, v.68, p.1602-1608, 1989.
31. _____, BONESVOLL, P., RÖLLA, G. Relationship between plaque-inhibiting effect and retention of chlorhexidine in the human oral cavity. **Arch Oral Biol**, Oxford, v.19, n11, p.1031-1034, Nov. 1974.
32. GÖCKE, D.J., PONTICAS, S., POLLACK, W. In vitro studies of the killing of clinical isolates by povidone-iodine solutions. **J Hosp Infect**, v.6, p.59-66, 1985. *Apud* GREENSTEIN, G. *Op. cit.* Ref. 41.
33. GOLUB, L.M. *et al.* Future evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human cravicular fluid and other mammalian sources. **J Periodont Res**, Copenhagen, v.20, n.1, p.12-23, Jan. 1985.
34. _____, *et al.* Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. **J Periodont Res**, Copenhagen, v.18, n.5, p.516-526, Sept. 1983.
35. GOODSON, J.M. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. **Periodontol 2000**, v.5, p.142-168, 1994. *Apud* MAGNUSSON, I. *Op. cit.* Ref. 68.

36. GOODSON, J.M. *et al.* Multicenter evaluation of tetracycline fibre therapy. I. Experimental design, methods and baseline data. **J Periodont Res**, Copenhagen, v.26, n.4, p.361-370, July 1991a.
37. _____. *et al.* Multicenter evaluation of tetracycline fibre therapy. II. Clinical response. **J Periodont Res**, Copenhagen, v.26, n.4, p.371-379, July 1991b.
38. _____. *et al.* Periodontal disease treatment by local drug delivery. **J Periodontol**, Chicago, v.56, n.5, p.265-272, May 1985.
39. GREENE, P.R. Locally delivered antimicrobials in periodontal therapy. **Dent Update**, London, v.24, n.5, p.204-207, June 1997.
40. GREENSTEIN, G. Conceptualization vs reality in the treatment of periodontal diseases. **Comp Cont Educ Dent**, Lawrenceville, v.20, n.5, p.410-425, May 1999a.
41. _____. Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review. **J Periodontol**, Chicago, v.63, n.2, p.118-130, Feb. 1992.
42. _____. Povidone-iodine's effects and role in the management of periodontal diseases: a review. **J Periodontol**, Chicago, v.70, n.11, p.1397-1405, Nov. 1999b.
43. GREENWELL, H., BISSADA, N.F. Variations in the subgingival microflora from healthy and intervention sites using probing depth and bacteriologic identification criteria. **J Periodontol**, Chicago, v.55, n.3, p.191-197, Mar. 1984.
44. GROSSI, G. *et al.* Treatment of periodontal diseases reduced glycated hemoglobin. **J Periodontol**, Chicago, v.68, n.8, p.713-719, Aug. 1997.

45. HINRICHS, J.E. *et al.* Effects of scaling and root planing on subgingival microbial proportions standardized in terms of their naturally occurring distribution. ***J Periodontol***, Chicago, v.56, n.4, p.187-194, Apr. 1985.

46. HIRSCHFELD, L., WASSERMAN, B. A long term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. ***J Periodontol***, Chicago, v.49, n.5, p.225-237, May 1978.

47. HOLBOROW, D. *et al.* Synergistics effects between chlorhexidine mouthwash and tetracycline fibers. ***J Dent Res***, Washington, v.69, p.277, 1990. [Abstract, 1346].

48. JEFFCOAT, M.K. *et al.* Use of a biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adult periodontitis: clinical and radiographic findings. ***J Periodontol***, Chicago, v.71, n.2, p.256-262, Feb. 2000.

49. JENKINS, W.M.M. *et al.* Systemic metronidazole in the treatment of periodontitis. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.16, n.7, p.443-450, Aug. 1989.

50. JOUSIMIES-SOMER, H. *et al.* Activity of metronidazole and its hydroxy metabolite against clinical isolates of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. ***Oral Microbiol Immun***, v.3, p.32-34, 1988. *Apud* MAGNUSSON, I. *Op. cit.* Ref. 69.

51. KAZAKOS, G.M. *et al.* Gingival response to subgingival placement of monolithic tetracycline-impregnated fibers: microscopic observations. ***Int J Periodontics Restorative Dent***, v.13, p.151, 1993. *Apud* KILLOY, W.J., POLSON, A.M. *Op. cit.* Ref. 54.

52. KILLOY, W.J. Chemical treatment of periodontitis: local delivery of antimicrobials. *Int Dent J*, London, v.48, n.3 Suppl.1, p.305-315, June 1998a .
53. _____. The use of locally-delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v.25, n.11 part 2, p.953-958, Nov. 1998b.
54. _____, POLSON, A.M. Controlled local delivery of antimicrobials in the treatment of periodontitis. *Dent Clin North Am*, Philadelphia, v.42, n.2, p.263-283, Apr. 1998.
55. KINANE, D.F., RADVAR, M. A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *J Periodontol*, Chicago, v.70, n.1, p.1-7, Jan. 1999.
56. KLINGE, B. et al. 3 regiments of topical metronidazole compared with subgingival scaling of periodontal pathology in adults. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v.19, n.9 part 2, p.708-714, Oct. 1992.
57. KORNMAN, K.S., KARL, E.H. The effect of long-term low-dose tetracycline therapy on subgingival microflora in refractory adults periodontitis. *J Periodontol*, Chicago, v.53, n.10, p.604-610, Oct. 1982.
58. LANKER-KLOSSNER, B., WIDMER, H.R., FREY, F. Non-development of resistance by bacteria during hospital use of povidone-iodine. *Dermatol*, v.195, Suppl.2, p.10-13, 1997. *Apud* GREENSTEIN, G. *Op. cit.* Ref. 41.

59. LEON, L.E., VOGEL, R.I. A comparassion of the effectiveness of hand scaling and ultrasonic debridement in furcations as evaluated by differential dark-field microscopy. **J Periodontol**, Chicago, v.58, n.2, p.86-94, Feb. 1987.
60. LISTGARTEN, M.A., LINDHE, J., HELLDÉN, L. Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical microbiological and histological observations. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v.5, n.4, p.246-271, Nov. 1978.
61. LÖE, H., RINDOM SCHIOTT, C. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. **J Peridont Res**, Copenhagen, v.5, n.2, p.79-83, 1970.
62. _____. *et al.* Two years' oral use of chlorhexidine in man I. General desing and clinical effects. **J Periodont Res**, Copenhagen, v.11, n.3, p.135-144, June 1976.
63. LOESCHE, W.J. *et al.* Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. **J Periodontol**, Chicago, v.56, n.8, p.447-456, Aug. 1985.
64. _____. *et al.* Effects of metronidazole on periodontal treatment needs. **J Periodontol**, Chicago, v.62, n.4, p.247-257, Apr. 1991.
65. LUNDSTRÖM, A., JOHANSSON, L.A., HAMP, S.E. Effect of combined systemic antimicrobial therapy and mechanical plaque control in patients with recurrent periodontal disease. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v.11, n.5, p.321-330, May 1984.

66. MACDONALD, H. *et al.* Pharmacokinetic studies on minocycline in man. ***Clin Pharmacol Ther***, v.14, p.852-861, 1973. *Apud* BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. *Op. cit.* Ref. 10.
67. MACNABB, H., MOMBELLIA, A., LANG, N.P. Supragingival cleaning 3 times a week. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.19, n.5, p.348-356, May 1992.
68. MAGNUSSON, I. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontitis. ***Comp Cont Educ Dent***, Lawrenceville, v.19, n.10, p.953-966, Oct. 1998a.
69. _____. The use of locally-delivered metronidazole in the treatment of periodontitis. Clinical results. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.25, n.11 part 2, p.959-963, Nov. 1998b.
70. McFALL, W.T. Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease in a long-term study. ***J Periodontol***, Copenhagen, v.53, n.9, p.539-549, Sept. 1982.
71. MOORE, W.E.C. Microbiology of periodontal disease. ***J Periodont Res***, Copenhagen, v.22, n.5, p.335-341, Sept. 1987.
72. MORRISON, S.L. *et al.* Root surface characteristics associated with subgingival placement of monolithic tetracycline-impregnated fibers. ***J Periodontol***, Chicago, v.63, n.2, p.137-143, Feb. 1992.
73. MÜLLER, H.P., LANGE, D.E., MÜLLER, R.F. A 2-year study of adjunctive minocycline-HCl in *Actinibacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. ***J Periodontol***, Chicago, v.64, n.6, p.509-519, June 1993a

74. MÜLLER, H.P., LANGE, D.E., MÜLLER, R.F. Failure of adjunctive minocycline-HCl in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v.20, n.7, p.498-504, Aug. 1993b.

75. _____, LINDMARK, D.G., MCLAUGHLIN, J. Mode of action of metronidazole on anaerobic microorganisms. In: FINEGOLD, S. **Metronidazole**. Proceedings of the International Metronidazole Conference. May 1976. Montreal. Amsterdam: Excerpta Médica. p.12-19. *Apud* MAGNUSSON, I. *Op. Cit.* Ref. 69.

76. _____, *et al.* Simultaneous isolation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from subgingival and extracrevicular location of the mouth. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v.22, n.5, p.413-419, May 1995.

77. NAKAGAWA, T. *et al.* Clinical and microbiological study of local minocycline delivery (Perioclina®) following scaling and root planning in recurrent periodontal pockets. **Bull Tokyo Dent Coll**, v.32, p.63-70, 1991. *Apud* KILLOY, W.J. *Op. cit.* Ref. 52.

78. NEWMAN, M.G., KORNMAN, K.S., DOHERTY, F.M. A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planning in maintenance patients: clinical results. **J Periodontol**, Chicago, v.65, n.7, p.685-691, July 1994.

79. NIEDERMAN, R. *et al.* Reinfection of periodontal sites following tetracycline fiber therapy. **J Dent Res**, Washington, v.69, p.277, 1990. [Abstract, 1345].

80. NOBUKUNI, K. *et al.* The influence of long-term treatment with povidone-iodine on thyroid function. ***Dermatol***, v.195, Suppl.2, p.69-72, 1997. *Apud* GREENSTEIN, G. *Op. cit.* Ref. 41.
81. NORLING, T. *et al.* Formulation of a drug delivery system based on a mixture of monoglycerides and triglycerides for use in the treatment of periodontal disease. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.19, n.9 part 2, p.687-692, Oct. 1992.
82. NOYAN, U. *et al.* A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.24, n.3, p.158-165, Mar. 1997.
83. O'CONNOR, B.C., NEWMAN, H.N., WILSON, M. Suceptibility and resistance of plaque bacteria to minocycline. ***J Periodontol***, Chicago, v.61, n.4, p.228-233, Apr. 1990.
84. O'LEARY, T.J. The impact of research on scaling and root planing. ***J Periodontol***, Chicago, v.57, n.2, p.69-75, Feb. 1986.
85. _____, BARRINGTON, E.P., GOTTSEGEN, R. Periodontal therapy. A summary status report 1987-1988. ***J Periodontol***, Chicago, v.59, n.5, p.306-310, May 1988.
86. PAVICIC, M.J., VAN WINKELHOFF, A.J., DE GRAFF, J. Synergistic effects between amoxicillin, metronidazole, and its hydroxymetabolite against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. ***Antimicrob Agents Chemother***, v.35, p.961-966, 1992. *Apud* MAGNUSSON, I. *Op. cit.* Ref. 69.

87. PAVICIC, M.J. *et al.* Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicilin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.21, n.2, p.107-112, Feb. 1994.
88. PEDRAZZOLI, V., KILIAN, M., KARRING, T. Comparative clinical and microbiological effects of topical subgingival application of metronidazole 25% dental gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.19, n.9 part 2, p.715-722, 1992.
89. PIHLSTROM, B. *et al.* Maintenance response to tetracycline periodontal fiber therapy. ***J Dent Res***, Washington, v.73, p.306, 1994. [Abstract, 1638].
90. POLSON, A. *et al.* Multi-centre comparative evaluation of subgingival delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment of periodontites. I. Study design, procedures, and management. ***J Periodontol***, Chicago, v.68, n.2, p.110-118, Feb. 1997.
91. QUIRYNEN, M. *et al.* Full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. Short-term clinical and microbiological observations. ***J Dent Res***, Washington, v.74, n.8, p.1459-1469, Aug. 1995.
92. RADVAR, M., POURTAGHI, N., KINANE, D. Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pockets. ***J Periodontol***, Chicago, v.67, n.9, p.860-865, Sept. 1996.

93. ROSILING, B.G. *et al.* Topical antimicrobial therapy and diagnosis of subgingival bacteria in the management of inflammatory periodontal disease. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.13, n.10, p.975-981, Nov. 1986.
94. SATOMI, A. *et al.* Minocycline HCL concentration in periodontal pocket after administration of LS-007. ***J Japan Assoc Periodontol***, v.29, p.937-943, 1987. *Apud* BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. *Op. cit.* Ref. 10.
95. SCHREIER, H. *et al.* Molecular effects of procidone-iodine on relevant microorganisms: an electron-microscopic and biochemical study. ***Dermatology***, v.195, Suppl.2, p.111-117, 1997. *Apud* GREENSTEIN, G. *Op. cit.* Ref. 40.
96. SCHWACH-ABDELLAOUI, K., VIVIEN-CASTIONI, N., GURNY, R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. ***Eur J Pharm Biopharm***, Stuttgart, v.50, n.1, p.83-99, July 2000.
97. SEYMOUR, R.A., HEASMAN, P.A. Pharmacological control of periodontal disease. II. Antimicrobial agents. ***J Dent***, Oxford, v.23, n.1, p.5-14, Feb. 1995a.
98. _____, _____. Tetracyclines in the management of periodontal diseases: a review. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.22, n.1, p.22-35, Jan. 1995b.
99. SLOTS, J. Bacterial especify in adult periodontitis. A sumary of recent work. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.13, n.10, p.912-917, Nov. 1986.

100. SLOTS, J., RAMS, T.E. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.17, n.7 part 2, p.479-493, Aug. 1990.
101. SOCRANSKY, S.S. Microbiology of periodontal disease – present status and future considerations. ***J Periodontol***, Chicago, v.48, n.9, p.497-504, Sept. 1977.
102. _____, HAFFAJEE, A.D. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. ***J Periodontol***, Chicago, v.63, n.4 Suppl., p.322-331, Apr. 1992.
103. _____, _____. Effect of therapy on periodontal infections. ***J Periodontol***, Chicago, v.64, n.8 Suppl., p.754-759, Aug. 1993.
104. _____. *et al.* Present status of studies on the microbial etiology of periodontal diseases. In: GENCO, R.J., MERGENHAGEN, S.E. (Ed.) ***Host-Parasite Interactions in periodontal diseases***. Washington: American Society for Microbiology, 1982. p.1-12. *Apud* BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. *Op. cit.* Ref. 10.
105. SOH, L.L., NEWMAN, H.N., STRAHAN, J.D. Effects of subgingival chlorhexidine irrigation on periodontal inflammation. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.9, n.7 part 2, p.66-74, Aug. 1982.
106. SOMAYAJI, B.V. *et al.* Evaluation of antimicrobial efficacy and release pattern of tetracycline and metronidazole using a local delivery system. ***J Periodontol***, Chicago, v.69, n.4, p.409-413, Apr. 1998.

107. SOSKOLME, W.A. *et al.* An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip TM in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.25, n.12, p.1017-1021, Dec. 1998.
108. STABHOLZ, A. *et al.* Antimicrobial properties of human dentin impregnated with tetracycline HCl or chlorhexidine. An in vitro study. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.20, n.8, p.557-562, Sept. 1993.
109. _____. *et al.* Clinical and microbiological effects of sustained release chlorhexidine in periodontal pockets. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.13, n.8, p.783-788, Sept. 1986.
110. STANLEY, A., WILSON, M., NEWMAN, H.N. The in vitro effects of chlorhexidine on subgingival plaque bacteria. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.16, n.4, p.259-264, Apr. 1989.
111. STELZEL, M., FLORÉS-DE-JACOBY, L. Metronidazole gel application as an adjunct to subgingival scaling. ***J Dent Res***, Washington, v.74, p.159, 1996a.
112. _____, _____. Topical metronidazole application compared with subgingival scaling. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.23, n.1, p.24-29, Jan. 1996b.
113. STOLTZE, K. Elimination of Elyzol 25% dental gel matrix from periodontal pockets. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.22, n.3, p.185-188, Mar. 1995.
114. _____, STELLFELD, M. Systemic absorption of metronidazole after application of a metronidazole 25% dental gel. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.19, n.9 part 2, p.693-697, Oct. 1992.

115. SUTTER, V.L., JONES, M.J., GHONEIM, A.T.M. Antibacterial susceptibilities of bacteria associated with periodontal disease. ***Antimicrob Agents Chemother***, v.23, p.483-486, 1983. *Apud* MORRISON, S.L. *et al.* *Op. cit.* Ref. 72.
116. TONETTI, M. *et al.* Impact of oral ecology on the recolonization of locally treated periodontal pockets. ***J Dent Res***, Washington, v.74, p.481, 1995. [Abstract, 642].
117. VAN DER OUDERAA, F.J. Anti-plaque agents. Rationale and prospects for prevention of gingivitis and periodontal disease. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.18, n.6, p.447-454, July 1991.
118. VAN DER VELDEN, U. *et al.* The habitat of periodontopathic micro-organisms. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.13, n.3, p.243-248, Mar. 1986.
119. VAN OOSTEN, M.A.C., MIKX, F.H.M., RENGGLI, H.H. Microbial and clinical measurements of periodontal pockets during sequential periods of non-treatment, mechanical debridement and metronidazole therapy. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.14, n.3, p.197-204, Mar. 1987.
120. VAN STEENBERGHE, D. *et al.* Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study. ***J Periodontol***, Chicago, v.64, n.7, p.637-644, July 1993.
121. VAN WINKELHOFF, A.J., PAVICIC, M.J.A.M.P., DE GRAFF, J. Antibiotics in periodontal therapy. In: LANG, N.P., KARRING, T. (Ed.) ***Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology***. London: Quintessence Books, 1994. p.258-273. *Apud* BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. *Op. cit.* Ref. 10.

122. VAN WINKELHOFF, A.J. *et al.* Intra oral distribution of black pigmented Bacteroides species in periodontitis patients. ***Oral Microbiol Immunol***, v.3, p83-85, 1988. *Apud* MOMBELLI, A.W., VAN WINKELHOFF, J. The systemic use of antibiotics in periodontal therapy. In: LANG, N.P., KARRING, T., LINDHE, J. ***Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology***. Berlin: Quintessence, 1997. p.45-77.

123. VANDELKERCKHOVE, B.N.A. *et al.* Full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infection. Long-term clinical observations. ***J Periodontol***, Chicago, 1996. *Apud* BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. *Op. cit.* Ref. 10.

124. WALKER, C. Antimicrobial agents and chemotherapy. In: SLOTS, J., TAUBMAN, M.A. ***Contemporary oral microbiology and immunology***. Saint Louis: Mosby, 1992. p.242-346. *Apud* MAGNUSSON, I. *Op. cit.* Ref. 69.

125. WALKER, C.B. *et al.* Levels achievable in gingival crevice fluid and *in vitro* effect on subgingival organisms. Part II. Susceptibilities of periodontal bacteria. ***J Periodontol***, Chicago, v.52, n.10, p.613-616, Oct. 1981.

126. WAN YUSOF, W.Z.A. *et al.* Subgingival metronidazole in dialysis tubing and subgingival chlorhexidine irrigation in the control of chronic inflammatory periodontal disease. ***J Clin Periodontol***, Copenhagen, v.11, n.3, p.166-175, Mar. 1984.

127. ZAMBON, J.J., REYNOLDS, H.S., SLOTS, J. Black pigmented bacteroids spp. In the human oral cavity. ***Infect Immun***, v.32, p.198-203, 1981. *Apud* MOMBELLI, A.W., VAN WINKELHOFF, J. The systemic use of antibiotics in periodontal therapy. In: LANG, N.P., KARRING, T., LINDHE, J. ***Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology***. Berlin: Quintessence, 1997. p.45-77.

OBRAS CONSULTADAS

1. ADDY, M., RENTON-HARPER, P. Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal disease: an opinion and review of the concept. **J Oral Rehabil**, Oxford, v.23, n.4, p.219-231, Apr. 1996.
2. COLLINS, J.G., OFFENBACHER, S., ARNOLD, R.R. Effects a combination therapy to eliminate *porphyromonas gingivalis* in refractory periodontitis. **J Periodontol**, Chicago, v.64, n.10, p.998-1007, Oct. 1993.
3. CUSTKE, C.J. Irrigation with antimicrobial agents for the treatment of periodontitis – is it effective? **Gen Dent**, Chicago, v.47, n.2, p.164-170, Mar./Apr. 1999
4. FINE, J.B. *et al.* Short-term microbiological and clinical effects of subgingival irrigation with an antimicrobial mouthrinse. **J Periodontol**, Chicago, v.65, n.1, p.30-36, Jan. 1994.
5. GARGIULO, A.V. The local delivery of chlorhexidine in a bioresorbable matrix. **Dent Today**, Montclair, v.18, n.4, p.134-135, Apr. 1999.
6. KILLOY, W.J., SAIKI, S.M. A new horizon for the dental hygienist: controlled local delivery of antimicrobials. **J Dent Hyg**, Chicago, v.73, n.2, p.84-92, Spring 1999.

7. KORNMAN, K.S. Controlled-release local delivery antimicrobials in periodontics: prospects for the future. **J Periodontol**, Chicago, v.64, n.8 Suppl., p.782-791, Aug. 1993.
8. MACNEILL, S.R. *et al.* The time and ease of placement of the chlorhexidine chip local delivery system. **Comp Cont Educ Dent**, Lawrenceville, v.19, n.11, p.1158-1167, Nov. 1998.
9. MOMBELLI, A.W., VAN WINKELHOFF, J. The systemic use of antibiotics in periodontal therapy. In: LANG, N.P., KARRING, T., LINDHE, J. **Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology**. Berlin: Quintessence, 1997. p.45-77.
10. RAHN, R. Review presentation on povidone-iodine antiseptics in the oral cavity. **Postgrad Med J**, London, v.69, Suppl.3, p.S4-S9, 1993.
11. RAMS, T.E., SLOTS, J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v.10, p.139-159, Feb. 2000.
12. SHERMAN, P.R. *et al.* The effectiveness of subgingival scaling and root planning. I. Clinical detection of residual calculus. **J Periodontol**, Chicago, v.61, n.1, p.3-8, Jan. 1990.
13. SHILOAH, J., HOVIOUS, L.A. The role of subgingival irrigations in the treatment of periodontitis. **J Periodontol**, Chicago, v.64, n.9, p.835-843, Sept. 1993.
14. TONETTI, M.S. The topical use of antibiotics in periodontal pockets. In: LANG, N.P., KARRING, T., LINDHE, J. **Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology**. Berlin: Quintessence, 1997. p.78-109.

15. WILLIAMS, R.C., BECK, J.D., OFFENBACHER, S.N. The impact of new technologies to diagnose and treat periodontal disease: a look to the future. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v.23, n.3 part 2, p.299-305, Mar. 1996.