



DOUGLAS CAMPIDELI FONSECA

Avaliação clínica e microbiológica das técnicas de *full mouth disinfection* e raspagem e alisamento radicular associadas à azitromicina ou clorexidina no tratamento da periodontite crônica: ensaio clínico controlado randomizado

Faculdade de Odontologia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte  
2014

DOUGLAS CAMPIDELI FONSECA

Avaliação clínica e microbiológica das técnicas de *full mouth disinfection* e raspagem e alisamento radicular associadas à azitromicina ou clorexidina no tratamento da periodontite crônica: ensaio clínico controlado randomizado

Tese apresentada ao programa do colegiado de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Odontologia, área de concentração em Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Oliveira Costa (FO-UFMG)

Coorientador: Prof. Dr. José Roberto Cortelli (UNITAU-SP)

Faculdade de Odontologia - UFMG

Belo Horizonte

## FICHA CATALOGRÁFICA

F676a  
2014

Fonseca, Douglas Campideli.

Avaliação clínica e microbiológica das técnicas de full mouth disinfection e raspagem e alisamento radicular associadas à azitromicina ou clorexidina no tratamento da periodontite crônica: ensaio clínico controlado e randomizado / Douglas Campideli Fonseca. – 2014.

80 f. : il.

Orientador: Fernando de Oliveira Costa

Co-orientador: José Roberto Cortelli.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Periodontite crônica. 2. Raspagem dentária. I. Costa, Fernando de Oliveira. II. Cortelli, José Roberto. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV Título.

BLACK – D047

## **DEDICATÓRIA**

### **Ao meu pai, Antônio Robson Fonseca,**

Pai, em 2005 quando o Johnson, meu irmão, terminou de defender a tese dele de Doutorado, você me deu um tapinha nas costas e disse: “A próxima é a sua”. Com certeza não era uma cobrança e sim um incentivo. Passaram-se 9 anos e meu sonho se realizou. Infelizmente você não está aqui fisicamente. Apesar disso senti sua presença e sua proteção ao meu lado durante toda essa jornada. Sei que de onde estiver estará assistindo minha defesa e me ajudando. Obrigado por tudo que me ensinou!

### **A minha mãe, Sueli Campideli Fonseca**

Mãe, agradeço pelos ensinamentos e por ter passado a mim o amor pela docência. Sua obstinação por estudar e pelo ensino foram exemplos para mim durante toda vida e pelo tempo desse doutorado. Também agradeço por ter sido minha companhia ao longo de muitas viagens. Muito obrigado por tudo!!!!

### **A minha esposa, Adriana de Figueiredo Couto Fonseca**

Adriana, sei que muitas vezes, por viajar tanto, por ter que dedicar à tese, por estar em Belo Horizonte, te sobrecarreguei muito. Apesar disso, eu me sentia muito tranquilo, pois sei que você é uma super esposa e uma super mãe. Obrigado por cuidar tão bem de nossos filhos e estar comigo ao longo desses anos. Te amo muito!

### **Aos meus queridos filhos, Ana Luísa e Lucas**

Filhos, vocês são meu maior patrimônio e fonte das minhas maiores alegrias. Algumas vezes, para que meu sonho de fazer um doutorado se realizasse, tive que ficar longe de vocês. A saudade sempre foi grande, mas espero que um dia entendam isso. Meu amor por vocês é cada dia maior!!!!

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Fernando de Oliveira Costa**

Fernando, um dia, já distante, em um congresso, eu lhe procurei e disse que queria ser seu aluno. Talvez você não se lembre desse episódio, mas para mim foi inesquecível! Lembro bem que você abriu um sorriso, foi extremamente receptivo e pediu que eu lhe procurasse para juntos elaborarmos um projeto. Daquele dia em diante tive a certeza que o sonho de fazer um doutorado começava a se tornar realidade. Ao longo desses anos, o respeito e admiração que tinha por você somente cresceram. Tenha certeza que me marcaram muito a profundidade das discussões em nossos seminários e a forma educada e cortês com que você sempre se relacionou comigo e com os colegas. Levarei para sempre seus exemplos de pesquisador, orientador e ser humano! Realmente muito obrigado por tudo!

Ao meu Coorientador, **Prof. José Roberto Cortelli**

Cortelli, gostaria muito de te agradecer por toda ajuda ao longo deste trabalho e despender seu tempo me orientando. Desde os primeiros contatos para delineamento do estudo, para treinamento das coletas e na redação da tese você sempre esteve ao meu lado. Também agradeço pela forma agradável e hospitaleira com que você e a Sheila me receberam, por duas vezes, em Taubaté. Muito obrigado!

## **AGRADECIMENTOS**

A **Deus**, por mais essa benção na minha vida. Com certeza Sua mão sábia me conduziu à realização de mais esse sonho. Agradeço também pela proteção ao longo dos mais de 50.000 km em viagens Lavras – Belo Horizonte que aconteceram sem nenhum percalço;

Ao professor Dr. **Luís Otávio de Miranda Cota**, pelos conhecimentos compartilhados, pela disponibilidade em sempre me ajudar e orientar. Você será sempre um exemplo a ser seguido;

Ao professor Dr. **José Eustáquio da Costa**. Sempre presente e contribuindo com sua sabedoria. Sua dedicação ao ensino e a periodontia muito me marcaram neste período;

Ao meu irmão, professor Dr. **Johnson Campideli Fonseca**, que sempre esteve presente ao meu lado ao longo dessa caminhada;

Aos **diretores, colegas professores e aos alunos do curso de Odontologia do UNILAVRAS**, que souberam entender minhas ausências em virtude do doutorado, mas mesmo assim, continuaram me ajudando a fazer nosso curso cada vez melhor;

As minhas colegas, **Lidiane Cristina Machado Costa e Camila de Carvalho Santuchi** –gostaria de registrar que vocês foram mais que colegas, acho que foram pessoas enviadas por Deus para me ajudarem nesta caminhada. Este trabalho, que ora finalizo, tem muito do esforço e dedicação de vocês. Espero que algum dia, ao longo dessa vida, possa retribuir tamanha ajuda e carinho que recebi de vocês.

Aos demais colegas que conheci ao longo desses anos: **Eugênio, Ana Paula, Renata, Simone, Rafael, Bárbara, Milena, Sérgio Diniz, Sérgio Antonucci, Fabiano, Bernardo, Rodrigo, Juliana**, pela companhia, aprendizado, convivência. Levarei comigo para sempre ótimas lembranças de todos;

À profa. Dra. **Andrea Mara de Oliveira Azevedo** que muito me ajudou nesta caminhada. Agradeço pela disponibilidade de atender alguns pacientes tanto na faculdade quanto no próprio consultório. Serei grato para sempre!

À **Fundação Educacional de Lavras**, nas pessoas dos membros do Conselho Diretor: Prof. Dr. João Antônio Argenta (Presidente), Prof. Dr. Cássio Vicente Pereira (Vice-Presidente), Profa. Elise Nogueira Lopes (*in memoriam*) e Érico Amaral Lunkes, pela importante ajuda recebida durante esses anos do doutorado;

À profa. **Márcia de Fátima Soares**, pela companhia durante as viagens e pelas alegrias e amizade compartilhados durante esse período;

À família **Boueri Ticle** que, por várias e várias vezes permitiu que utilizasse o apartamento em Belo Horizonte;

Ao **Joaquim Antônio do Rosário Filho, Adriane Luiz do Nascimento Alves e Geralda Francisca M. da Rocha**, funcionários que atuaram na Clínica 7 da Faculdade de Odontologia da UFMG, pela disposição em contatar pacientes e os quais sempre me acolherem de maneira alegre e gentil;

Ao Prof. Dr. **Lívio de Barros Silveira**, pelo empréstimo do Periotron tão útil em nosso estudo;

À Profa. **Tarcília Aparecida Silva**, pela disponibilidade em emprestar o Periotron.

Aos professores, alunos e funcionários do Laboratório de Biologia Molecular, pela disponibilização de gelo, caixas térmicas e freezers;

À Profa. **Maria Cássia Ferreira Aguiar** por permitir gentilmente que armazenássemos nossas amostras;

**À Profa. Paula Rocha Moreira e demais funcionários e professores do laboratório de Biologia das Interações Celular, ICB-UFMG**, por permitir que durante um tempo, nossas amostras fossem armazenadas no freezer do laboratório;

**À Direção e aos funcionários do Laboratório Santa Cecília**, pela gentileza de armazenar algumas amostras deste estudo;

Aos professores: **Telma Campos Medeiros Lorentz, João Batista Magalhães e Marcus Guimarães**, pelos conhecimentos compartilhados durante o estágio docente;

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)**, pela disponibilização de recursos por meio do Projeto Procad – Casadinho 552264/2011-3;

Ao Prof. Dr. **Davi Romeiro Aquino (UNITAU)**, pela acolhida em Taubaté e ajuda na preparação dos resultados do estudo;

**À Juliana Guimarães Santos**, (CEPEO- UNITAU), pela paciência em esclarecer minhas dúvidas e me ensinar um pouco sobre biologia molecular;



“A educação é o grande motor do desenvolvimento pessoal. É através da educação que a filha de um camponês pode se tornar médica, que o filho de um mineiro pode se tornar o chefe da mina, que o filho de trabalhadores rurais pode se tornar presidente de uma grande nação. É o que nós fazemos com o que dispomos e não com o que nos é dado, que diferencia uma pessoa da outra”.

Nelson Mandela

## RESUMO

O tratamento não cirúrgico da doença periodontal inclui a realização de procedimentos de instrução de higiene oral e a raspagem e alisamento radicular por quadrantes (RAR). Com a finalidade de prevenir a rápida recolonização das bolsas periodontais por bactérias presentes em outros sítios intraorais, foi proposta a técnica de *one stage full-mouth disinfection (FMD)*. De acordo com essa técnica as raspagens de todos os hemi-arcos são realizadas em 24 horas associadas à realização da descontaminação de tonsilas, mucosas, bolsas e língua com diferentes concentrações e formas de apresentação da clorexidina. Estudos revelaram dados controversos sobre a efetividade da técnica FMD, questionaram a necessidade de uso da clorexidina e, em adição propuseram o uso adjuvante de antibióticos. Neste sentido, a justificativa deste é a necessidade de estudos controlados que comparem a técnica FMD com a RAR, com as diferentes variações que podem ser aplicadas a ambos, analisando o seu impacto nos parâmetros periodontais clínicos e microbiológicos. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de ensaio clínico controlado randomizado, a efetividade da técnica FMD e sua associação com clorexidina ou azitromicina em relação à RAR associada à clorexidina e azitromicina sob uma perspectiva clínica (avaliação da profundidade de sondagem, nível clínico de inserção, índice gengival e índice de placa) e microbiana (quantificação da carga bacteriana total e das seguintes bactérias: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Streptococcus oralis*, por meio de PCR em tempo real, nos períodos de 90 e 180 dias após o tratamento). No presente ensaio clínico controlado randomizado foram avaliados 77 indivíduos divididos em 6 grupos: FMD-CX (raspagem e alisamento radicular de todos os dentes em 24 h associada à clorexidina para desinfecção de bolsas, tonsilas e mucosa – n= 15), FMD (raspagem e alisamento radicular de todos os dentes em 24 h – n=10), FMD-AZ (raspagem e alisamento radicular de todos os dentes em 24 h + azitromicina – n=15), RAR-AZ (raspagem e alisamento radicular por quadrante em intervalos semanais + azitromicina – n=11), RAR-CX (raspagem e alisamento radicular por quadrante, em intervalos semanais + clorexidina – n=13), RAR (raspagem e alisamento radicular, por quadrantes, em intervalos semanais – n=13). Os parâmetros clínicos foram analisados estatisticamente pelo teste de análise de variância (ANOVA) baseado em um planejamento para medidas repetidas e teste de comparações múltiplas de médias. A carga bacteriana total e das bactérias foi avaliada intragrupo (Teste de Friedman) e intergrupos (Teste de Kruskal Wallis). O grupo FMD-CX mostrou maior redução da profundidade de sondagem e ganho do nível clínico de inserção que os demais. Além disso, esse grupo mostrou redução de carga para quatro das cinco bactérias avaliadas: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus oralis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*. Os grupos que utilizaram azitromicina não mostraram melhores resultados clínicos e microbiológicos. Pode-se concluir que a utilização da clorexidina nos grupos FMD-CX e RAR-CX mostrou melhores resultados clínicos e microbiológicos. Por outro lado, a utilização da azitromicina não apresentou melhorias nesses parâmetros.

Palavras-chave: raspagem dentária, clorexidina, azitromicina, ensaio clínico controlado aleatório, periodontite

**Clinical and microbiological analysis of full mouth disinfection and scaling and root planing per quadrant techniques associated with chlorhexidine or azithromycin in the treatment of chronic periodontitis: randomized controlled trial**

**ABSTRACT**

The non-surgical treatment of periodontal disease involves performing procedures of oral hygiene instruction and scaling and root planing per quadrant (SRP). This therapeutic approach aims to prevent rapid recolonization of bacteria in periodontal pockets in other intraoral sites, the technique of one stage full -mouth disinfection (FMD) is proposed. According to this technique the scalings of all hemi - arches are made within 24 hours associated with performing the decontamination of tonsils, mucosa, periodontal pockets and tongue with different concentrations and forms of presentation of chlorhexidine. Studies over the years have revealed controversial data on the effectiveness of the technique FMD, questioned the need to use chlorhexidine, and proposed adding the adjuvant use of antibiotics. In this sense, the justification of this research is the need for further controlled studies comparing the FMD technique with conventional quadrant scaling with different variations that can be applied to both, analyzing their impact on clinical and microbiological periodontal parameters. The objective of this study was to evaluate through a randomized controlled trial the effectiveness of the technique one stage full -mouth disinfection and its association with chlorhexidine or azithromycin compared to scaling and root planing per quadrant associated with chlorhexidine and azithromycin under a clinical perspective (evaluation of probing depth, clinical attachment level , gingival index and plaque index ) and microbial (assessment of the total bacterial load and the following bacteria : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* , *Porphyromonas gingivalis* , *Tannerella forsythia* , *Treponema denticola* and *Streptococcus oralis*) through of real-time PCR , in periods of 90 and 180 days after treatment. In the present randomized controlled trial evaluated 77 individuals were divided into 6 groups : FMD-CX (scaling and root planing of all teeth in 24 associated with chlorhexidine for disinfection pockets, tonsils and mucosa - n = 15 ) , FMD ( scaling and root planing of all teeth in 24 hours- n = 10 ) , FMD- AZ (scaling and root planing of all teeth in 24 hours + azithromycin - n = 15 ) , RAR - AZ ( scaling and root planing per quadrant at weekly intervals + azithromycin- n = 11 ) , RAR - CX ( scaling and root planing per quadrant at weekly intervals + chlorhexidine - n = 13 ) , RAR ( scaling and root planing per quadrants at weekly intervals - n = 13 ) . The clinical parameters were statistically analyzed by analysis of variance (ANOVA) based on a planning for repeated measures and multiple comparisons of means test. The total bacterial load and bacteria was evaluated intra-group (Friedman test) and between groups (Kruskal Wallis). The FMD- CX group showed greater reduction in probing depth and gain in clinical attachment level than the others. Moreover, this group showed reduced load for four of five surveyed bacterias: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus oralis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*. Groups using azithromycin did not show improved clinical and microbiological outcomes. It can be concluded that the use of chlorhexidine groups FMD-CX and RAR-CX showed the best clinical and microbiological results. On the other hand, the use of azithromycin did not show improvements in these parameters.

Keywords: dental scaling, chlorhexidine, azithromycin, randomized controlled trial, chronic periodontitis

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da inclusão dos indivíduos e avaliações	46
TABELA 1 – Caracterização dos indivíduos no <i>baseline</i> segundo os dados demográficos, hábito de fumar e doenças de interesse	47
Tabela 2- Análise comparativa intragrupos e intergrupos para variáveis periodontais nos tempos: <i>baseline</i> , 90 e 180 dias após o tratamento	48
Figura 2 – Representação gráfica do comportamento das variáveis periodontais nos diferentes tempos de avaliação do estudo	49
Tabela 3 - Análise comparativa intragrupos e intergrupos para as variáveis profundidade de sondagem e nível de inserção clínica nos sítios periodontais doentes - avaliações <i>baseline</i> , 90 e 180 dias após tratamento	50
Tabela 4 – Avaliação do comportamento dos grupos em relação à carga bacteriana total – comparações intragrupos e intergrupos	51
Tabela 5- Avaliação do comportamento dos grupos em relação às espécies bacterianas avaliadas ( $\times 10^3$ ) – comparação intragrupos	52
Tabela 6 – Avaliação do comportamento dos grupos em relação às espécies bacterianas avaliadas – comparação intergrupos	53

## LISTA DE ABREVIATURAS

% SPD – percentual de sítios periodontais doentes

*A.a- Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

CLX - clorexidina

DNA – Ácido dexosiribonucleico

FMD - *Full-mouth disinfection*

FMD-AZ - *Full-mouth disinfection* e azitromicina

FMD-CX – *Full-mouth disinfection* e clorexidina

*F.n – Fusobacterium nucleatum*

IG – índice Gengival

IP – Índice de placa

NIC – Nível de inserção clínica

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PCR-RT - *Polymerase chain reaction real time*

*P.g - Porphyromonas gingivalis*

*P.i – Prevotella intermedia*

PS – Profundidade de sondagem

*T.d -Treponema denticola*

*T.f -Tannerella forsythia*

RAR– Raspagem e alisamento radicular por quadrante

RAR-AZ – Raspagem e alisamento radicular azitromicina

RAR-CX - Raspagem e alisamento radicular clorexidina

RAR - Raspagem e alisamento radicular

*S.o -Streptococcus oralis*

SS – sangramento a sondagem

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo geral	19
2.2 Objetivos específicos	19
3 HIPÓTESE	20
4 LITERATURA CONSULTADA	21
4.1- A técnica de full-mouth disinfection e a raspagem e alisamento radicular por quadrante para tratamento da doença periodontal – análises clínicas e microbiológicas	21
4.2- A utilização dos antissépticos na técnica de FMD	24
4.3- A utilização da azitromicina como coadjuvante as técnicas de raspagem e alisamento radicular e de full-mouth disinfection	26
5- ARTIGO CIENTÍFICO	28
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
8 – ANEXOS	57
9 - COMENTÁRIOS SOBRE O ARTIGO PUBLICADO	65
10 - ARTIGO PUBLICADO – JOURNAL OF PERIODONTOLOGY – DEZ/2015	66

## 1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é uma doença infecciosa que afeta as estruturas de proteção e suporte dos dentes e desde o clássico trabalho de gengivite experimental em humanos (LOE; THEILADE; JENSEN, 1965) sabe-se que estas doenças estão associadas ao biofilme dental. Quando a carga antigênica dos microrganismos ultrapassa os mecanismos de defesa do hospedeiro, tanto locais como sistêmicos e genéticos tem-se então, o desenvolvimento da doença. Adicionalmente, fatores sistêmicos como o vício de fumar, diabetes mellitus não controlado, estresse e outros podem influenciar negativamente na resposta do hospedeiro contribuindo dessa forma para o estabelecimento das doenças periodontais.

Várias espécies bacterianas como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, (*A. actinomycetemcomitans*) *Tanarella forsythia* (*T.forsythia*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Prevotella intermedia* (*P intermedia*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) e outras são identificadas como patógenos periodontais importantes na complexa etiopatogenia das doenças periodontais. A maioria dessas espécies coloniza o ambiente subgengival, mas podem ser encontradas também na língua, saliva, tonsilas e mucosa bucal (TEUGHELIS *et al.*, 2009).

O tratamento não cirúrgico da doença periodontal consiste da instrução de higiene oral e a raspagem e alisamento radicular por quadrantes (RAR). Essa abordagem visa controlar o biofilme dental no ambiente supra e subgengival, orientar sobre higiene oral e promover a descontaminação e alisamento da superfície radicular. Após a realização desses tratamentos, as bolsas periodontais podem tornar-se recolonizadas por um número similar de bactérias, porém de natureza menos patogênica (ZIJNGE *et al.*, 2010).

Vários estudos com a finalidade de prevenir a rápida recolonização das bolsas periodontais, por bactérias presentes em outros sítios intraorais vêm investigando uma outra abordagem diferente de realização do tratamento periodontal não cirúrgico, a técnica de *one stage full-mouth disinfection* (FMD) (QUIRYNEN, *et al.*, 1995). De acordo com a mesma as raspagens de todos os hemi-arcos são realizadas em um curto período de tempo e, adicionalmente é realizada a descontaminação de tonsilas,

mucosas, bolsas e língua com diferentes concentrações e formas de apresentação da clorexidina.

Ao longo do tempo foram feitos questionamentos sobre a técnica FMD. Um desses foi quanto à necessidade do uso de clorexidina. Nos primeiros estudos, (BOLLEN *et al.*, 1998; MONGARDINI *et al.*, 1999; QUIRYNEN, *et al.*, 1995) a clorexidina era empregada com o objetivo de aumentar o sucesso da terapia sobre parâmetros microbiológicos. Posteriormente sua importância foi questionada (QUIRYNEN *et al.*, 2000; QUIRYNEN; SOETE, DE; *et al.*, 2006). EBERHARD *et al.* (2008) em uma revisão sistemática com metanálise relataram pequena diferença nos resultados dos estudos que compararam a técnica FMD e RAR com e sem antissépticos. Em uma avaliação clínica e microbiológica de 08 meses, SWIERKOT *et al.* (2009) também não encontraram diferenças entre a técnica FMD e RAR. Em outros estudos, a clorexidina foi substituída pelos óleos essenciais (CORTELLI, S.; CAVALLINI; *et al.*, 2009; CORTELLI, S.; CORTELLI; *et al.*, 2009), demonstrando em ambos os estudos mais benefícios nos parâmetros clínicos que microbiológicos quando comparados com placebo.

Como o tratamento mecânico pode não ser suficiente para remover todo biofilme presente nas bolsas periodontais, recentemente, outros estudos agregaram a utilização de antibióticos, em especial, a azitromicina a técnica de *one stage full-mouth disinfection* (GOMI *et al.*, 2007; YASHIMA *et al.*, 2009) assim como amoxicilina e metronidazol (CIONCA *et al.*, 2009). A utilização da azitromicina se justifica pelas suas propriedades farmacológicas e antibacterianas que incluem: extensa distribuição sistêmica após administração oral, transporte eficiente aos locais inflamados por neutrófilos, possuir concentração nos tecidos periodontais em média por 6 dias após a administração. Microbiologicamente é eficaz contra *P. gingivalis* e outros periodontopatógenos. Além disso, a colaboração do paciente com o tratamento é facilitada devido a sua posologia. (HIRSCH; DENG; LAOHACHAI, 2012; MUNIZ *et al.*, 2013). Embora alguns estudos (GOMI *et al.*, 2007; VARELA *et al.*, 2011; YASHIMA *et al.*, 2009) mostraram que houve benefícios adicionais, clínicos e microbiológicos, com a utilização desse antibiótico em outros estudos (HAN *et al.*, 2012; SAMPAIO *et al.*, 2011) não foi encontrado benefício adicional com a utilização da azitromicina.

Em relação aos periodontopatógenos várias técnicas microbiológicas para identificação bacteriana têm sido utilizadas nos estudos sobre a técnica FMD.



Inicialmente (BOLLEN *et al.*, 1998; QUIRYNEN, M. *et al.*, 1995; QUIRYNEN *et al.*, 1999) utilizaram microscopia de contraste de fase e cultura microbiana. Outros estudos (APATZIDOU; RIGGIO; KINANE, 2004; GOMI *et al.*, 2007; ZIJNGE *et al.*, 2010) utilizaram a técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*). A técnica de detecção por hibridização *checkerboard DNA-DNA* foi utilizada por SOETE, DE *et al.*, (2001) e SAMPAIO *et al.* (2011). Recentemente a técnica de RT PCR (*Real time polymerase chain reaction*) começou a ser empregada nos estudos sobre FMD (CORTELLI, *et al.*, 2013; HAN *et al.*, 2012; SWIERKOT *et al.*, 2009). Diferente das outras técnicas citadas que permitem apenas a identificação microbiana, a técnica de RT PCR permite a quantificação das bactérias presentes.

Neste sentido, os dados clínicos e microbiológicos controversos reportados na literatura mostram a necessidade da condução de ensaios clínicos controlados randomizados que comparem a técnica FMD com a raspagem convencional por quadrante associadas a azitromicina ou clorexidina, analisando o seu impacto nos parâmetros clínicos e microbiológicos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

- Avaliar por meio de ensaio clínico controlado randomizado, a efetividade da técnica *one stage full-mouth disinfection* associada à clorexidina ou azitromicina em relação à raspagem e alisamento radicular, por quadrante com os mesmos coadjuvantes sob uma perspectiva clínica e microbiana.

### 2.2 Objetivos específicos

- Comparar por meio dos parâmetros clínicos periodontais, profundidade de sondagem, nível clínico de inserção, índice de placa, índice gengival e percentual de sítios periodontais doentes a efetividade da técnica *FMD* e sua associação com clorexidina ou azitromicina e RAR com os mesmos coadjuvantes nos períodos de 90 e 180 dias após o tratamento.
- Comparar a carga bacteriana total e específica das bactérias *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Streptococcus oralis* (*S. oralis*) por meio da técnica de RT PCR, após a utilização da técnica de *FMD* e sua associação com clorexidina ou azitromicina e RAR associada a esses coadjuvantes, nos períodos de 90 e 180 dias após o tratamento.
- Avaliar qual das modalidades de tratamento propostas apresenta os melhores resultados clínicos e microbiológicos aos 90 e 180 dias após o tratamento.

### 3 HIPÓTESE

Os indivíduos com periodontite crônica pertencentes ao grupo *full-mouth disinfection* associado à azitromicina (FMD-AZ) apresentarão melhores resultados clínicos (redução média da profundidade de sondagem, ganho médio no nível clínico de inserção e redução no sangramento à sondagem) e microbiológicos (maior redução da carga total bacteriana e das espécies bacterianas avaliadas isoladamente) em relação aos demais grupos nos períodos de 90 e 180 dias após o tratamento.

## 4 LITERATURA CONSULTADA

4.1- A técnica de *full-mouth disinfection* e a raspagem e alisamento radicular por quadrante para tratamento da doença periodontal – análises clínicas e microbiológicas

A técnica de *full-mouth disinfection* (FMD) foi proposta por QUIRYNEN et al., (1995). Em um estudo piloto, 10 indivíduos com periodontite crônica moderada ou avançada foram divididos em 2 grupos. O grupo controle recebeu instruções de higiene oral, RAR com intervalo de 2 semanas entre uma sessão e outra. O grupo teste recebeu raspagem e alisamento radicular em duas visitas em 24 horas. Além disso, esses indivíduos fizeram uso de clorexidina na forma de gel a 1% por 60 segundos para a escovação do dorso da língua e para irrigação subgingival e, adicionalmente na forma de solução para bochecho diário a 0,2% durante 14 dias. Clinicamente foram avaliados: índice de gengivite (Mühlemann & Son, 1971), índice de placa (Quigley & Hein, 1962), profundidade de sondagem, recessão gengival e tendência de sangramento 20 segundos após a sondagem. Novos exames clínicos e microbiológicos foram realizados no hemiarco superior direito 30 e 60 dias após o tratamento. Os resultados mostraram proporções significativamente mais baixas de espiroquetas, bacilos móveis e bactérias patogênicas no grupo teste (30 dias). Em dois meses os mesmos sítios mostravam significativamente mais bactérias relacionadas a estados de saúde periodontal. Clinicamente, os indivíduos do grupo teste mostraram redução significativamente maior na profundidade em bolsas maiores ou iguais a 7 mm nas duas visitas de acompanhamento (1 e 2 meses).

Com o objetivo de avaliar o efeito da técnica de *full-mouth disinfection* (FMD) em alguns sítios intraorais (bolsas não tratadas, língua, tonsilas, saliva e mucosa), foi realizado um estudo com 16 indivíduos divididos em 2 grupos (BOLLEN *et al.*, 1998). O grupo teste recebeu a técnica de FMD. O grupo controle recebeu somente raspagem e alisamento radicular com intervalo de 2 semanas entre uma sessão e outra. No *baseline*, 2 e 4 meses após os tratamentos os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados: índice de sangramento do sulco (Mühlemann & Son, 1971); índice de placa de Quigley & Hein (1962), profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e nível de inserção clínica. Foi observada, neste estudo, a redução

estatisticamente significativa de periodontopatógenos em todos os nichos, especialmente nas bolsas subgengivais e esta redução microbiológica, resultou em melhora dos parâmetros clínicos pesquisados e redução estatisticamente significativa para a profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica.

Em outro estudo realizado por MONGARDINI et al. (1999), a técnica de *full-mouth disinfection* (grupo teste) foi comparada com a raspagem e alisamento radicular por quadrante realizados com intervalos de 2 semanas (grupo controle). A amostra foi constituída de 40 indivíduos sendo que, 16 apresentavam diagnóstico de periodontite de início precoce, enquanto os outros 24 tinham periodontite do adulto avançada. Nos dois grupos havia indivíduos com os dois diagnósticos. Os parâmetros clínicos analisados foram: índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, recessão gengival e nível clínico de inserção. Esses dados foram coletados no *baseline*, 1, 2, 4 e 8 meses após as terapias. Os resultados evidenciaram redução adicional significativa na profundidade de sondagem no grupo teste até os 8 meses. Os dentes com bolsas profundas maiores ou iguais a 7 mm apresentaram aos 8 meses redução na profundidade de sondagem de 1,2 mm para dentes uniradiculares e 0,9 mm para multiradiculares, com ganhos de inserção de 1 e 0,8 mm, respectivamente. Essas melhorias foram observadas para todos os indivíduos independentes do diagnóstico inicial.

Análises microbiológicas em longo prazo pela técnica *checkboard DNA-DNA hybridization* foram realizadas em um estudo com 31 indivíduos (DE SOETE, et al., 2001). Desses 19 tinham diagnóstico de periodontite crônica avançada e 12 periodontite de início precoce. Os indivíduos foram divididos em dois grupos contendo participantes com os dois diagnósticos. Os indivíduos do grupo teste receberam FMD enquanto os do grupo controle receberam RAR com intervalo de duas semanas. As amostras foram colhidas no *baseline*, 2, 4 e 8 meses após as terapias. Os autores observaram que ambos os tratamentos resultaram em importantes reduções de espécies patogênicas aos 8 meses. No grupo teste, observaram-se melhores resultados em especial, para indivíduos com periodontite crônica. *Porphyromonas gingivalis* e *Bacteroides forsythus* foram reduzidos abaixo de níveis detectáveis nos dois grupos.

LANG et al.(2008) realizaram uma revisão sistemática e metanálise que incluiu doze estudos (quadro 1) comparando do ponto de vista clínico e microbiológico o FMD, RAR e FMD, sem uso de antisséptico. Os resultados não mostraram diferenças

nos parâmetros analisados que favorecessem uma modalidade de tratamento em relação às outras.

Quadro 1 – Ensaios clínicos randomizados sobre *full-mouth disinfection* analisados por LANG et al. (2008) (adaptado)

Estudo	n	Acompanhamento (meses)	Intervenções	Variáveis
Vandekerckhove et al (1996)	10	8	FMD versus RAR-Q	IG, IP, SS, PS
Bollen et al. (1996)	10	8	FMD versus RAR-Q	Microbiológicas (microscopia contraste de fase e cultura)
Quirynen et al. (1999)	24	8	FMD versus RAR-Q	Microbiológicas (microscopia contraste de fase e cultura)
Quirynen et al. (2000)	36	8	FMD versus RAR versus FMD sem clorexidina	IG, IP, SS, PS, NIC e microbiológicas (microscopia contraste de fase e cultura)
De Soete et al. (2001)	19	8	FMD versus RAR	<i>Checkboard DNA-DNA hybridization</i>
Apatzidou & Kinane (2004a)	40	6	FMD sem antisséptico versus RAR	SS, PS, NIC
Apatzidou & Kinane (2004b)	40	6	FMD sem antisséptico versus RAR	PCR
Koshy et al. (2005)	36	6	FMD versus RAR versus FMD sem antisséptico	IP, SS, PS, NIC
Wennstrom et al. (2005)	42	6	FMD sem antisséptico versus RAR	IP, SS, PS, NIC, % bolsas cicatrizadas, ou seja, com PS $\leq 4$ mm
Quirynen et al. (2006)	71	8	FMD (vários antissépticos) versus RAR versus FMD sem antisséptico	IP, SS, PS, NIC, Recessão
Jervøe-Storm et al. (2006)	20	6	FMD sem antisséptico versus RAR	IP, SS, PS, NIC
Jervøe-Storm et al. (2007)	20	6	FMD sem antisséptico versus RAR	PCR-RT

FMD – *full-mouth disinfection*, RAR – raspagem e alisamento radicular por quadrantes, IG – índice gengival, IP – índice de placa, SS – sangramento a sondagem, PS – profundidade de sondagem, NIC – nível de inserção clínica, PCR – Polymerase chain Reaction, PCR-RT – polymerase chain Reaction – real time

Em um estudo com 28 indivíduos divididos em 03 grupos, SWIERKOT et al., (2009) compararam o técnica de FMD em estágio único e a técnica de raspagem por quadrantes com intervalo de 01 semana entre um e outro. Os tratamentos realizados foram: FMD, FMD sem o uso de clorexidina e RAR com intervalos semanais sem o

uso de antissépticos. Os parâmetros clínicos analisados foram: profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, sangramento à sondagem, índice de placa (Silness & Løe, 1964) e índice de placa proximal (Lange, 1978). Essas análises foram feitas no *baseline*, 1, 2, 4 e 8 meses após o tratamento. Do ponto de vista microbiológico foram feitas análises por meio de RT-PCR- para identificação das seguintes bactérias: *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Dialister pneumosintes*, *Campylobacter rectus* e *Parvimonas micra*. Todos os três tratamentos resultaram em melhorias clínicas significativas. O grupo que recebeu FMD sem antisséptico mostrou uma redução significativa na profundidade de sondagem e sangramento à sondagem, nas análises feitas 1 e 2 meses, após o tratamento. Houve redução bacteriana em todos os grupos, embora tenha sido significativa, estatisticamente, apenas para *P. intermedia* no grupo FMD 8 meses após o tratamento. Os autores concluíram que todas as três modalidades levaram a uma melhoria dos parâmetros clínicos sem diferenças significativas entre os grupos após 8 meses.

#### 4.2- A utilização dos antissépticos na técnica de FMD

Um estudo com 36 participantes foi realizado com o objetivo de avaliar clínica e microbiologicamente o técnica de FMD com e sem o uso de clorexidina (QUIRYNEN, M. *et al.*, 2000). Os indivíduos foram divididos em três grupos: os do grupo controle foram submetidos à raspagem por quadrante em um intervalo de 2 semanas sem uso de clorexidina (RAR); em outro grupo os participantes tiveram todas as bolsas raspadas em 24 horas e fizeram uso de clorexidina. No terceiro grupo as bolsas foram raspadas em 24 horas sem uso de clorexidina. Foram feitas avaliações 1, 2, 4 e 8 meses após os tratamentos. Todas as três estratégias de tratamento resultaram em significantes melhorias para todos os parâmetros clínicos analisados, entretanto, os indivíduos dos grupos FMD mostraram redução de forma mais favorável que o grupo controle (RAR). O mesmo comportamento pode ser observado do ponto de vista microbiológico. Os autores sugeriram que as melhorias alcançadas com a técnica de FMD, provavelmente são resultantes das raspagens realizadas em 24 horas do que um efeito benéfico da clorexidina.

Em outro estudo QUIRYNEN; TEUGHELDS; et al.(2006), avaliaram os efeitos da clorexidina na técnica de *full-mouth disinfection* com uma metodologia diferente. Os

participantes foram divididos em 5 grupos. As formas de tratamento utilizadas foram: raspagem e alisamento radicular com 2 semanas de intervalo entre um quadrante e outro; raspagem da boca toda em 2 dias consecutivos sem o uso de clorexidina; raspagem de boca toda em dois consecutivos com uso de clorexidina ou fluoreto de amina/fluoreto de estanho. Foram feitas avaliações periodontais no *baseline* e 2, 4 e 8 meses após as raspagens. Todos os grupos apresentaram melhora nos parâmetros clínicos, e estes foram menores no grupo que recebeu raspagem por quadrante. As diferenças entre os grupos alcançaram quase de maneira esporádica uma significância estatística. Dessa maneira pode se pensar que os benefícios da FMD são parcialmente devido ao uso de antissépticos e parcialmente devido à realização das raspagens em um curto período de tempo.

A utilização dos óleos essenciais na técnica de FMD também foi avaliada por alguns pesquisadores. CORTELLI; CAVALLINI; et al. (2009) pesquisaram os efeitos clínicos e microbiológicos da utilização dos óleos essenciais na técnica de FMD. Todos os participantes receberam raspagem e alisamento radicular conforme preconizado nesta técnica, sendo que, o grupo teste utilizou óleos essenciais e o grupo controle utilizou placebo. As duas terapias mostraram resultados clínicos benéficos, quando comparados com o *baseline*. Porém, o grupo que utilizou óleos essenciais apresentou reduções estatisticamente significante de profundidade de sondagem, índice de placa e índice gengival quando comparados com o placebo. Do ponto de vista microbiológico, o grupo com óleos essenciais revelou redução significativa de *P. gingivalis* na saliva quando comparados os resultados do *baseline* e 45 dias após o fim do tratamento. Não houve diferença estatisticamente significante para os grupos com relação a *T. forsythia*. De acordo com esses autores, enxaguatórios contendo óleos essenciais demonstraram efeitos benéficos sobre os parâmetros clínicos e os resultados microbiológicos não foram tão claros.

Em outro estudo (CORTELLI, S.; CORTELLI; et al., 2009), avaliaram 50 indivíduos divididos em dois grupos: teste – óleos essenciais; controle – placebo. Os indivíduos foram avaliados 2 e 6 meses após o tratamento. Além dos parâmetros clínicos e da análise microbiológica por PCR foram avaliados na saliva: fluxo, pH, proteína total e níveis de fosfatase alcalina. Profundidades de sondagem maiores ou iguais a 3 mm foram reduzidas ao longo do tempo, tanto no grupo teste quanto no placebo, mas não houve diferença na redução desse parâmetro entre os grupos aos 2 e 6 meses. O índice de placa e o índice gengival modificado mostraram maior



redução aos 2 e 6 meses no grupo teste do que no grupo controle. Não foi observado redução de *P. gingivalis* em nenhum sítio. Houve aumento de *Campylobacter rectus* aos 6 meses em ambos os grupos, enquanto que *T. forsythia* diminuiu subgingivalmente no grupo teste. Observou-se aumento de *S. sanguis*, exceto subgingivalmente no grupo placebo. Quanto à análise salivar o fluxo e o pH não foram alterados. A proteína total foi reduzida somente no grupo teste, enquanto a fosfatase alcalina não foi alterada em nenhum dos grupos. Para esses autores, a utilização da técnica de FMD em estágio único com óleos essenciais fornece benefícios clínicos, especialmente na redução de placa e gengivite. Ainda afirmam que, o principal benefício microbiológico foi relacionado a técnica e não ao agente químico.

#### 4.3- A utilização da azitromicina como coadjuvante as técnicas de raspagem e alisamento radicular e de *full-mouth disinfection*

A azitromicina é um antibiótico bacteriostático, pertencente ao grupo dos azalídeos, uma subclasse dos macrolídeos. É um análogo semissintético da eritromicina. Suas principais propriedades são: extensa distribuição sistêmica após administração oral, é transportada eficientemente aos locais inflamados por neutrófilos, possui concentração nos tecidos periodontais em média por 6 dias após a administração. Microbiologicamente, possui efeito contra *Porphyromonas gingivalis* e outros periodontopatógenos. Além disso, a colaboração do paciente com o tratamento é facilitada, pois a azitromicina é administrada na forma de 01 comprimido por dia, durante 3 ou 5 dias. Seus efeitos adversos mais comuns são: náusea, dor abdominal e diarreia (HIRSCH; DENG; LAOHACHAI, 2012).

Em um estudo conduzido com 34 indivíduos GOMI et al. (2007) avaliaram a técnica de FMD associada ao uso de azitromicina. Esse medicamento foi administrado por 3 dias antes do início do tratamento. Os indivíduos foram divididos em grupo teste (azitromicina) e grupo controle. Além da avaliação de parâmetros clínicos foi incluída também uma análise microbiológica pela técnica de PCR. Observou-se diferença significativa em favor do grupo teste nos parâmetros profundidade de sondagem, sangramento a sondagem, índice gengival e volume de fluido gengival. Houve também diminuição no número de bactérias e uma tendência que os principais periodontopatógenos diminuíssem com o tempo. Esses autores afirmam que FMD

junto com a administração de azitromicina foi um método efetivo na melhora dos parâmetros clínicos e microbiológicos.

YASHIMA et al., (2009) propuseram uma alteração na administração da azitromicina como coadjuvante do FMD. Participaram do estudo 30 adultos com periodontite crônica que foram divididos em 03 grupos: controle (somente raspagem em 6 sessões) e outros dois grupos que utilizaram a azitromicina. Um desses grupos (FMD-) realizou o FMD em 24 horas, enquanto no outro (PM-) as raspagens foram realizadas em 03 sessões, em um período de 07 dias. Nesses dois últimos grupos a azitromicina foi administrada antes da raspagem (01 comprimido de 500 mg, 01 vez por dia, durante 03 dias). Foram realizados exames clínicos e microbiológicos no *baseline* e 1, 3, 6, 9 e 12 meses após a terapia. Os grupos PM e FM apresentaram melhores resultados nos parâmetros avaliados que o grupo controle, mas não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre eles.

Por meio de um estudo clínico, controlado, randomizado, SAMPAIO et al., (2011) avaliaram os efeitos da raspagem versus raspagem com azitromicina em 40 indivíduos com periodontite crônica generalizada. A dosagem de azitromicina foi 01 comprimidos de 500 mg por dia, durante 05 dias antes das raspagens. Os parâmetros avaliados foram clínicos e microbiológicos (*Checkerboard DNA DNA hybridization*). Na avaliação realizada após 01 ano, observou-se que nos dois grupos houve redução da profundidade de sondagem e ganho clínico de inserção. Não foi encontrada diferença estatística significativa nas variáveis clínicas e microbiológicas estudadas. Os autores concluíram que não houve benefício adicional pelo uso da azitromicina.

HAN et al., (2012) avaliaram por meio de parâmetros clínicos, microbiológicos e imunológicos a raspagem e alisamento radicular com azitromicina e placebo em 28 indivíduos com periodontite crônica. As raspagens foram realizadas por quadrantes em quatro sessões. A azitromicina foi administrada na forma de comprimidos de 500 mg, 01 por dia, durante 03 dias. A antibioticoterapia foi iniciada após a última sessão de raspagem. De acordo com os resultados a administração de azitromicina adjuvante a raspagem não trouxe nenhum efeito adicional

## 5- ARTIGO CIENTÍFICO

### **Avaliação clínica e microbiológica das técnicas de raspagem e alisamento radicular por quadrante e one stage full mouth disinfection associadas à azitromicina ou clorexidina: ensaio clínico controlado randomizado.**

**Palavras chave:** periodontite; terapia; antibiótico; antisséptico; Ensaio clínico controlado randomizado

**Conflito de interesse e fontes de financiamento:** Os autores declaram que não possuem nenhum conflito de interesse. O estudo foi suportado com recursos do CNPq Brasil, Projeto Casadinho: 552264/2011-3.

#### **Resumo**

**Objetivo:** Avaliar e comparar a efetividade da técnica de *one stage full-mouth disinfection* (FMD) em relação a raspagem e alisamento radicular por quadrantes (RAR) associados à clorexidina ou azitromicina sob uma perspectiva clínica e microbiana.

**Metodologia:** Setenta e sete indivíduos sistemicamente saudáveis com periodontite crônica foram incluídos aleatoriamente nos 6 diferentes grupos pré-definidos: raspagem e alisamento radicular por quadrante + azitromicina (RAR-AZ, n=11), raspagem e alisamento radicular por quadrante + clorexidina (RAR-CX, n=13), somente raspagem e alisamento radicular por quadrante (RAR, n=13), *full-mouth disinfection* + azitromicina (FMD-AZ, n=15), *full-mouth disinfection* com clorexidina (FMD-CX, n=15), *full-mouth disinfection* sem uso de clorexidina (FMD, n=10). Foram

avaliados os seguintes parâmetros periodontais: profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice de placa, índice gengival e percentual de superfícies afetadas pela doença periodontal. Microbiologicamente avaliou-se a carga bacteriana total e isolada das seguintes bactérias: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Streptococcus oralis*. A quantificação dessas bactérias foi feita por PCR em tempo real. As avaliações clínicas e microbianas foram realizadas em *baseline* (pré-terapia periodontal), 90 e 180 dias após o tratamento.

**Resultados:** o grupo FMD-CX apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) em relação aos outros grupos quanto à redução na profundidade de sondagem e no percentual de sítios periodontais doentes. Os grupos RAR, FMD-AZ e FMD-CX apresentaram redução significativa da carga bacteriana total ( $p < 0,001$ ) na avaliação intragrupo nas diferentes fases do estudo. O grupo RAR-AZ apresentou maior carga bacteriana total nas avaliações intergrupos aos 90 e 180 dias. O grupo FMD também foi mais efetivo na redução das espécies bacterianas estudadas.

**Conclusão:** O grupo FMD-CX apresentou uma maior redução na profundidade de sondagem e no número de sítios periodontais doentes. Além disso, possibilitou uma maior diminuição na carga bacteriana total e das espécies bacterianas estudadas.

### **Introdução:**

O padrão ouro para tratamento das doenças periodontais inflamatórias crônicas é a raspagem e alisamento radicular por quadrante (RAR). Com este procedimento objetiva-se promover a descontaminação da superfície radicular torná-la lisa e dura e dessa forma favorecer a cicatrização. Entretanto, após a RAR, a possibilidade de que as bolsas periodontais sejam recolonizadas por bactérias existentes em outros nichos bucais é real e pode levar ao insucesso em longo prazo do tratamento. No sentido de minimizar tal condição foi proposta a técnica de *one stage full-mouth disinfection* (FMD) (Quirynen et al. 1995). Nesta técnica, a raspagem de todos os hemi-arcos é

realizada dentro de um período de 24 horas, associada à utilização de clorexidina para desinfecção de bolsas periodontais e outros sítios bucais.

Vários estudos mostraram vantagens clínicas e microbianas desta técnica sobre RAR (Bollen et al. 1998; De Soete et al. 2001; Mongardini et al. 1999; Papaioannou et al. 1997; Quirynen et al. 1999). De maneira contrária outros autores não encontraram diferenças significativas entre os dois tipos de tratamento (Eberhard et al. 2008; Lang et al. 2008; Swierkot et al. 2009).

Posteriormente, variações a técnica FMD foram propostas: não utilização de antissépticos (Quirynen et al. 2000), modificação do antisséptico (Cortelli, Cavallini, et al. 2009; Cortelli, Cortelli, et al. 2009) e associação com antibióticos (Cionca et al. 2009; Gomi et al. 2007; Varela et al. 2011; Yashima et al. 2009). Além disso, essa técnica foi utilizada também para tratamento de periodontite agressiva, em alguns casos associado à antibioticoterapia (Aimetti et al. 2011, 2012).

Várias técnicas microbiológicas para identificação de periodontopatógenos têm sido utilizadas nos estudos sobre a técnica FMD. Inicialmente (Bollen et al. 1998; Quirynen et al. 1995, 1999) utilizaram microscopia de contraste e fase e cultura microbiana. Outros estudos (Apatzidou et al. 2004; Gomi et al. 2007; Zijngge et al. 2010) utilizaram a técnica de PCR (Polymerase Chain Reaction). A técnica de detecção por hibridização *checkerboard DNA-DNA* foi utilizada por (De Soete et al. 2001; Sampaio et al. 2011). Recentemente a técnica de RT PCR (*Real time polymerase chain reaction*) começou a ser empregada nos estudos sobre FMD. A técnica de RT PCR permite a identificação e também a quantificação das bactérias presentes (Cortelli et al. 2013; Han et al. 2012; Swierkot et al. 2009). Essa evolução nas técnicas microbiológicas tem contribuído para uma melhoria na qualidade dos estudos em periodontia.

Neste sentido, objetivou-se com o presente estudo avaliar, por meio de ensaio clínico controlado randomizado, a efetividade da técnica FMD e sua associação com azitromicina em relação à RAR, em intervalos semanais associada à clorexidina ou azitromicina sob uma perspectiva clínica e microbiana nas avaliações no *baseline*, 90 e 180 dias pós-tratamento.

Sendo assim, a hipótese testada neste estudo foi a de que os indivíduos que receberam a técnica de *full-mouth disinfection* associada à azitromicina apresentarão melhores resultados clínicos e microbiológicos em comparação ao *full-mouth disinfection* com clorexidina e as técnicas de raspagem e alisamento radicular sem coadjuvantes e com clorexidina ou azitromicina.

## Metodologia

### Desenho do estudo

Este estudo é um ensaio clínico controlado randomizado do tipo cego. Ele foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 07172212.3.0000.5149) e da Universidade de Taubaté (521-10).

### Participantes

Foram convidados a participar do estudo indivíduos inscritos no serviço de triagem da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais e da Universidade de Taubaté, Brasil, nos anos de 2011/2012. Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: diagnóstico de periodontite crônica leve-moderada de acordo com os critérios de ARMITAGE, (1999), idade entre 18 e 60 anos, ambos os gêneros, com no mínimo 18 dentes naturais. Foram excluídos deste estudo os indivíduos que se enquadravam nas seguintes situações: [1] aqueles que estavam fazendo uso regular de antibióticos ou anti-inflamatórios ou que tinham feito em até três meses antecedentes ao início do estudo; [2] aqueles que estavam fazendo uso regular (duas vezes ao dia) de colutórios bucais ou que tenham feito uso regular em até três meses antecedentes ao início do estudo; [3] indivíduos com história de sensibilidade à clorexidina ou azitromicina; [4] indivíduos submetidos à terapia periodontal que incluiu procedimentos de raspagem dental nos 12 meses antecedentes ao início do estudo; [5] indivíduos apresentando comprometimento de bifurcação ou trifurcação classe III; [6] aqueles que necessitavam de profilaxia antibiótica para a realização de exame clínico periodontal; [7] indivíduos portadores de próteses parciais removíveis e aparelho ortodôntico fixo ou removível.

Estratégia amostral: A amostra foi do tipo conveniência sendo arrolados consecutivamente os indivíduos elegíveis até a composição dos grupos. Um estudo piloto com 5 indivíduos alocados em cada grupo foi conduzido para ajuste amostral. Assim, neste delineamento a inclusão de 15 indivíduos foi estimada para cada grupo experimental quando se realizou um cálculo amostral com poder de 80% e nível de significância de 5%. Assim, um total de 90 indivíduos foi incluído e alocado randomicamente em 6 grupos (n= 15 por grupo). A randomização foi realizada por um processo de aleatorização estratificada central que consistiu na utilização de 90 envelopes opacos, onde foram colocadas as identificações dos grupos de tratamento. Os envelopes foram lacrados e embaralhados e, posteriormente, numerados em ordem sequencial. Para cada novo ingressante no estudo foi aberto um envelope de numeração subsequente, por um pesquisador cegado para a intervenção nos grupos. Ressalta-se que após exame inicial e intervenções, 13 indivíduos não compareceram para o primeiro exame após 90 dias. Não houve nenhuma perda amostral para o segundo exame após 180 dias. Desta forma os grupos foram compostos e finalizados da seguinte forma (Figura 1):

1- *Full mouth* disinfection (FMD) n = 10: os procedimentos de raspagem e alisamento radicular foram realizados em estágio único (24 horas) divididos em duas sessões (60 min. por sessão) em dois dias consecutivos.

2- *Full-mouth disinfection* + clorexidina (FMD-CX) n= 15: Idem ao FMD com a inclusão da irrigação com gel de clorexidina (CX) (1%) nas bolsas após a raspagem, escovação lingual por 1 min. com gel de CX (1%), e bochecho no início e ao final de cada sessão com CX 0,12% por 30 segundos (sendo a forma de gargarejo nos últimos 10 segundos). Além disso, foi feito uso caseiro de CX 0,12% por 60 dias após o término da raspagem em estágio único.

3- *Full mouth disinfection* + azitromicina (FMD-AZ) n= 15: Idem ao FMD com a inclusão do uso de azitromicina (500 mg) uma vez ao dia por 3 dias consecutivos. A medicação foi iniciada no mesmo dia do início da raspagem.

4- Raspagem e alisamento radicular (RAR) n= 13: Os procedimentos de raspagem foram realizados por quadrante (30 min. por quadrante) com intervalos semanais entre as sessões;

5- Raspagem e alisamento radicular + azitromicina (RAR-AZ) n=11: idem ao grupo raspagem e alisamento radicular (RAR) com inclusão do uso de azitromicina (500 mg) uma vez ao dia por 3 dias consecutivos. A medicação foi iniciada no mesmo dia do da raspagem do primeiro hemiarco;

6- Raspagem e alisamento radicular + clorexidina (RAR-CX) n= 13: Idem ao grupo raspagem e alisamento radicular (RAR) com a inclusão do uso caseiro de CX 0,12% por 60 dias consecutivos após o termino da primeira sessão de raspagem.

Os exames clínicos periodontais (*baseline*, 90 e 180 dias após as intervenções) foram realizados por 2 examinadores (DCF e JRC) devidamente treinados e calibrados. Testes de concordância Kappa ponderado para os parâmetros clínicos de interesse (PS e NIC) intra e inter-examinadores revelaram valores maiores que 92%.

As mensurações de profundidade de sondagem (PS) e avaliação do nível de inserção clínica (NIC) foram obtidas em seis pontos por dente (mesiovestibular; medio-vestibular; disto-vestibular; mesio-palatino; médio-palatino e disto-palatino), em todos os dentes presentes excetuando-se os terceiros molares, com sonda periodontal manual (PCPUNC 15 Hu-Friedy Co. Inc. Chicago IL, USA). Foi registrado o maior valor encontrado para cada sítio, totalizando assim, quatro mensurações por dente. Adicionalmente, foram avaliados os índices de placa (IP) (Silness & Løe, 1964) e gengival (IG) (Løe & Silness, 1963) e índice de sangramento gengival (Mühlemann & Son, 1971). Os examinadores responsáveis pelas avaliações clínicas foram cegos quanto aos grupos de intervenção. Os procedimentos de RAR e FMD foram realizados com curetas tipo Gracey e McCall. Um jogo independente de raspadores foi utilizado para cada grupo alocado. Os raspadores foram afiados a cada uso e descartados após seis usos consecutivos.

Análise microbiológica



A análise de carga total bacteriana e quantitativa das espécies *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Treponema denticola* (*T. denticola*) e *Streptococcus oralis* (*S.oralis*) foi realizada em toda a população do estudo nas etapas *baseline*, 90 e 180 dias após o término das intervenções. Essas espécies foram escolhidas por representar os principais patógenos periodontais, sendo alguns membros do complexo vermelho e também representar bactérias relacionadas a saúde periodontal, complexo amarelo. As amostras intra-sulculares foram coletadas baseadas na metodologia já utilizada por Cortelli et al. (2005). Mais especificamente, as amostras intra-sulculares foram coletadas dos cinco dentes com maior comprometimento periodontal (preferencialmente maiores valores de profundidade de sondagem, perda de inserção e inflamação gengival e, quando possível, contemplando a coleta dos 4 quadrantes. Especificamente, quando da coleta intra-sulcular cada dente previamente selecionado, foi isolado com roletes de gaze esterilizada e o biofilme supragengival foi removido com algodão também esterilizado. Um cone de papel número 30 (Dentsply®) foi inserido na porção mais apical da bolsa periodontal pré-selecionada e mantido por 60 segundos. A partir de então, os 5 cones de papel foram colocados em um único microtubo (Bio-Rad®) e mantidos a -80 °C até o seu processamento.

A extração do DNA genômico foi realizada com auxílio do kit PureLink™ Genomic DNA Purification Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) seguindo as instruções do fabricante. O material foi previamente homogeneizado em agitador mecânico por 60 seg. e 500 µL da amostra foram centrifugados (3 min. x 12.000 rpm). Após remoção do sobrenadante, 180 µl de PureLink™ Genomic Digestion Buffer e 20 µl de Proteinase K foram adicionados ao *pellet* formado e cada minitubo foi incubado a 55 °C por 90 min. Após estes procedimentos, 20 µl de RNase A foi adicionado ao lisado. Esta solução foi agitada e incubada por 2 min. à temperatura ambiente. Em seguida, 200 µl de PureLink™ Genomic Lysis/Binding Buffer e 200 µl de etanol (100%) foram adicionados e o minitubo agitado por 5 seg. até a formação de uma solução homogênea. Ao término deste processo, todo o lisado (aproximadamente 640 µl) foi transferido para uma coluna (contendo membrana de sílica - “PureLink™ Spin Column”) acoplado a um tubo de coleção, e este conjunto foi centrifugado a 12.000 rpm por 1 min. Em seguida, foram realizadas duas lavagens da membrana com 500

µl de Wash Buffer 1 (12.000 rpm por 1 min.) e Wash Buffer 2 (12.000 rpm por 3 min.). Finalmente, 100 µl de PureLink™ Genomic Elution Buffer foi utilizado na eluição do DNA fixado na membrana de sílica.

Detecção e quantificação microbiana (RT PCR - qPCR), Confecção dos *primers* e condições da qPCR.

Os *primers* empregados foram desenhados de acordo com a sequência específica de cada microrganismo envolvido. A busca das sequências alvo desejadas foi feita por consulta ao NCBI Nucleotide Search (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). O *Software* Primer 3 (<http://frodo.wi.mit.edu/>) foi utilizado para a confecção dos *primers*. Em seguida, os mesmos foram testados, em relação à especificidade, empregando o programa NCBI BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). As cepas padrão para a checagem / avaliação dos *primers* foram: *A. actinomycetemcomitans*- ATCC 29523, *P. gingivalis* - ATCC 33277, *T. forsythia* - ATCC 43037, *T. denticola* - ATCC 33521 e *S.oralis* - ATCC 10557.

PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em tempo real foi empregada com o sistema de detecção SYBR Green®. A concentração dos *primers*, bem como, foram previamente estabelecidas para cada conjunto de *primers* incluído no estudo. A quantificação dos microrganismos em análise foi realizada por comparação do Ct, ciclo no qual a fluorescência se torna detectável acima fluorescência de fundo (background), e é inversamente proporcional ao logaritmo do número de moléculas iniciais, alvo obtido das amostras com os valores de Ct determinados de uma curva padrão construída com amostras (concentrações) conhecidas de DNA. Em adição, controles positivos e negativos foram empregados no estudo.

#### Análise estatística

A análise estatística incluiu inicialmente uma caracterização descritiva da amostra de acordo com as variáveis de interesse. Uma Análise de Variância de planejamento de Medidas Repetidas (ANOVA) foi utilizada com o objetivo de avaliar o efeito / influência das 6 diferentes técnicas de tratamento na variação das médias dos parâmetros clínicos de interesse (PS, NIC, IP, IG) e percentual de sítios

periodontais doentes, isto é, com PS  $\geq 4$  mm e NIC  $\geq 3$  mm (%SPD), sangramento a sondagem (SS) bem como o efeito da fase do estudo, ressaltando que o mesmo indivíduo foi analisado em cada uma das fases do estudo (*baseline*, 90 e 180 dias). Ressalta-se que os pressupostos para a utilização desta análise foram verificados e aceitos, isto é, a normalidade dos resíduos (Teste de Kolmogorov-Smirnov) e variâncias constantes (Teste de Levene). Quando se observou um efeito estatisticamente significativo foi utilizado o teste de comparações múltiplas de médias (LSD). De modo complementar os sítios periodontais doentes foram analisados quanto à profundidade de sondagem (PS 4-5 mm e  $\geq 6$  mm) e nível de inserção clínica (NIC 3-4 mm e  $\geq 5$  mm), tendo como referência as medidas do *baseline*. Os mesmos testes estatísticos foram utilizados para análise dessas variáveis.

O teste de Friedman foi utilizado para comparar a carga total bacteriana e os níveis de cada espécie bacteriana nas diferentes fases do estudo (*baseline*, 90 e 180 dias após tratamento) dentro do mesmo grupo (análise intragrupo). Quando os diferentes grupos de tratamentos foram comparados na mesma fase do estudo (*baseline*, 90 e dias após tratamento) foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis (análise intergrupos).

Todas as análises foram realizadas utilizando o Software estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 14.0 for Windows – SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

A figura 1 mostra o fluxograma e avaliações realizadas durante o estudo, enquanto a tabela 1 mostra a caracterização dos indivíduos em cada grupo estudado segundo os dados demográficos e hábito de fumar.

Após as comparações intragrupos dos parâmetros clínicos analisados nas diferentes fases do estudo (tabela 2 e figura 2), foi observado que os grupos que

utilizaram clorexidina (FMD-CX e RAR-CX) apresentaram redução das médias de PS e (%SPD). De maneira mais específica é possível perceber que o grupo FMD-CX apresentou redução de PS do *baseline* para 90 dias, com pequeno aumento aos 180 dias sem significância estatística. O grupo RAR-CX apresentou redução estatisticamente significativa de PS aos 180 dias. Houve um ganho médio de NIC em todos os grupos sendo que o ganho apresentado aos 90 dias se manteve aos 180 dias. Em relação às outras variáveis estudadas (IP e IG) é possível perceber também redução aos 90 dias e manutenção desses resultados aos 180 dias.

Como pode ser visto na tabela 2 e figura 2, a avaliação intragrupos daqueles que utilizaram a azitromicina (RAR-AZ e FMD-AZ) mostrou que nas diferentes fases do estudo não houve diferenças significativas para PS e %SPD. Este mesmo comportamento foi encontrado também nos grupos RAR e FMD. De modo semelhante aos outros grupos foram encontrados ganho na média de NIC e redução de IP e IG. A comparação entre os grupos nas diferentes fases evidenciou que o grupo RAR-AZ teve menor redução de PS e %SPD. Na avaliação intergrupos para as variáveis NIC, IP e IG não houve diferença estatisticamente significantes nas diferentes fases do estudo. A comparação intergrupos na mesma fase do estudo mostrou que o grupo FMD-CX apresentava menor PS média no *baseline*. Essa condição se manteve aos 90 e 180 dias sendo a diferença considerada estatisticamente significativa. Resultados similares foram encontrados para a variável %SPD.

Os dados mostrados na tabela 3 referem-se a análises intergrupos e intragrupos das variáveis PS (4-5 mm e  $\geq 6$  mm) e NIC (3-4 mm e  $\geq 5$  mm) dos sítios periodontais considerados doentes no *baseline*. Na análise intragrupo para PS 4-5 mm houve diminuição estatisticamente significativa da média do percentual de sítios periodontais doentes aos 90 dias, mantendo-se aos 180 dias, para os grupos RAR-CX, FMD-CX e RAR. Adicionalmente, observa-se que houve diferenças estatisticamente significante nas variáveis NIC 3-4 mm e NIC  $\geq 5$  mm aos 90 dias permanecendo aos 180 dias. Para PS  $\geq 6$  mm os grupos analisados mostraram redução aos 90 dias com manutenção aos 180 dias. Entretanto, deve ser ressaltado que nesta análise não foram considerados os grupos controle (RAR e FMD), pois em cada um desses grupos havia apenas 2 indivíduos com essa medida de PS. Análises intergrupos nos diferentes tempos do estudo para as mesmas variáveis mostra que no *baseline* não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Essa ausência de diferença também aconteceu entre os 4 grupos analisados para PS  $\geq 6$

mm aos 90 e 180 dias. Para a variável PS 4-5 mm os grupos que utilizaram a azitromicina (RAR-AZ e FMD-AZ) apresentaram menor redução média de PS que os demais aos 90 e 180 dias. As maiores reduções foram observadas para os grupos que utilizaram clorexidina em especial o grupo FMD-CX. Resultados similares podem ser vistos para as variáveis NIC 3-4 mm e NIC  $\geq$  5 mm.

A tabela 4 mostra a comparação intragrupos e intergrupos para a carga bacteriana total. Os grupos que utilizaram clorexidina (RAR-CX e FMD-CX) e o grupo RAR apresentaram diferença estatisticamente significativa nas avaliações de 90 e 180 dias. Nestes três grupos as menores cargas bacterianas foram encontradas aos 90 dias. Aos 180 dias a carga foi igual ao *baseline* (RAR) ou menor que o *baseline*, porém, maior que aos 90 dias (RAR-CX e FMD). Nos grupos RAR-AZ e FMD-AZ não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nesta avaliação. Na comparação entre os grupos da carga bacteriana observou-se maior carga nos grupos RAR-CX e FMD-CX no *baseline*. Na avaliação aos 90 dias o grupo RAR-AZ apresentou carga bacteriana total maior que os demais. Aos 180 dias não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A comparação intragrupos da carga bacteriana específica para as bactérias estudadas (*P. gingivalis*, *S. oralis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *T. denticola*) mostra que no grupo FMD houve redução estatisticamente significativa para 4 espécies (*P. gingivalis*, *S. oralis*, *A. actinomycetemcomitans* e *T. denticola*). No grupo RAR-CX houve redução apenas de *P. gingivalis*. Entre os grupos que utilizaram azitromicina, o FMD-AZ apresentou redução estatisticamente significativa para três bactérias (*P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola*) enquanto o grupo RAR-AZ apresentou a redução apenas para *T. denticola*. Em relação aos grupos controle o RAR reduziu apenas *P. gingivalis* e o grupo FMD não apresentou redução estatisticamente significativa de nenhuma bactéria (tabela 5).

A tabela 6 mostra a comparação intergrupos das espécies bacterianas avaliadas. No *baseline* não foi encontrada diferença estatística para as cargas de *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* e *T. denticola* entre os grupos. Aos 90 e 180 dias também não houve alteração nestes dados para *A. actinomycetemcomitans* e *T. forsythia*. Para *P. gingivalis* a maior carga aos 90 dias foi no grupo FMD-CX. Entretanto aos 180 dias os grupos não se diferenciaram estatisticamente. Maior carga de *S. oralis* foi encontrada no grupo FMD no *baseline*, porém essa diferença também não ocorreu nos outros dois tempos de avaliação.

Embora os grupos não apresentassem diferença na carga de *T. denticola* no *baseline*, na avaliação de 90 dias os grupos RAR-CX, FMD-CX e FMD apresentaram maior carga dessas bactérias que os demais. Aos 180 dias o grupo FMD-AZ mostrou menor contagem de *T. denticola* em relação aos outros grupos estudados.

## 5- Discussão

Os resultados dos primeiros estudos na literatura são conflitantes em relação à importância da utilização da clorexidina na técnica *one stage full-mouth disinfection*. Inicialmente, essa substância fazia parte da técnica e em alguns estudos (Bollen et al. 1998; De Soete et al. 2001; Mongardini et al. 1999; Quirynen et al. 1995) foi possível observar resultados clínicos com reduções significativas nos parâmetros PS e ganhos de NIC. . Entretanto, é importante ressaltar que nestes três estudos as avaliações de PS foram feitas apenas no quadrante superior direito. Para o presente estudo a coleta dos dados clínicos foi realizada em 4 sítios de todos os dentes presentes à exceção dos terceiros molares ou aqueles onde não foi possível a realização da sondagem. A utilização dessa metodologia se justifica por ser mais representativa da situação do indivíduo do que o exame de dentes índices ou utilização de alguns quadrantes da boca (Kingman and Albandar 2002).

Em relação à utilização da clorexidina na forma de enxaguatório bucal, podemos observar neste estudo que houve melhora dos parâmetros clínicos representados por diminuição na média de PS, %SPD, IP e IG aos 90 dias nos grupos que usaram esse antisséptico sendo mais evidente no grupo FMD-CX. Por outro lado, os grupos RAR e FMD não mostraram diferenças para as variáveis PS e %SPD, havendo apenas reduções estatisticamente significantes para as médias de IP, IG e NIC. As menores médias para PS, %SPD, IP e IG para o grupo FMD foram encontradas aos 90 dias com manutenção dos resultados aos 180 dias. Por meio da análise dos dados microbiológicos para o grupo FMD-CX é possível verificar que a carga total bacteriana e das espécies quando analisadas separadamente teve o mesmo comportamento temporal. Neste grupo apenas a quantidade de *T. forsythia* não foi reduzida. No grupo FMD não foi observada diferença estatisticamente significativa na carga total bacteriana bem como das espécies bacterianas em nenhum dos tempos estudados. O grupo RAR-CX teve um comportamento temporal diferente,

pois as diferenças estatisticamente significantes de PS e %SPD só foram observadas aos 180 dias. Microbiologicamente houve diminuição de carga bacteriana total aos 90 dias com aumento aos 180. A diminuição na contagem das espécies bacterianas aconteceu apenas com *P. gingivalis*. Os resultados das análises de 3 e 6 meses do presente estudo diferem parcialmente de outros encontrados na literatura. Estudos longitudinais com 02 anos (Mdala et al. 2012, 2013) e seis semanas de acompanhamento (Schwarzberg et al. 2014) mostraram que apesar de terem sido encontradas diferenças clínicas não foram encontradas diferenças microbiológicas.

Os melhores resultados clínicos e microbiológicos alcançados pelo grupo FMD-CX em relação à FMD e RAR-CX podem ser explicados pela realização de raspagens em 24 horas, pelo tempo de uso da clorexidina neste estudo (60 dias) e pelas propriedades antimicrobianas da clorexidina: largo espectro de ação antimicrobiana (Santos et al. 2013) e alta substantividade. Apesar desses resultados favoráveis o tempo de uso da clorexidina foi prolongado o que favoreceu a ocorrência de eventos adversos relacionados, tais como: manchamento de dentes e alteração de paladar. Essa possibilidade já havia sido relatada anteriormente na literatura (Cortelli, Cavallini, et al. 2009; Cortelli, Cortelli, et al. 2009; Quirynten, De Soete, et al. 2006) havendo inclusive a proposição de substituição da clorexidina por outras antissépticos.

A literatura periodontal ainda apresenta divergências sobre a utilização de antibióticos de forma adjuvante a terapia. Vários questionamentos têm sido feitos sobre qual antibiótico deve ser empregado, tempo de duração da terapia, o melhor momento de uso (antes, durante ou depois da raspagem). Além disso, o mais importante é saber os reais efeitos da antibioticoterapia sobre parâmetros clínicos e microbiológicos (Emingil et al. 2012; Han et al. 2012; Mombelli et al. 2011).

Para este estudo, a escolha da azitromicina como coadjuvante a ser testada foi devido a suas características: largo espectro de atuação, rápida absorção por leucócitos e fibroblastos, liberação lenta nos tecidos e reduzido número de dias de uso, o que facilita adesão do indivíduo (Hirsch et al. 2012; Sampaio et al. 2011). Alguns estudos propõem a utilização desse antibiótico como adjuvante a técnica de *one stage full-mouth disinfection* (Gomi et al. 2007; Yashima et al. 2009). Outros comparam a raspagem com uso adjuvante de azitromicina a grupos com raspagem e placebo (Han et al. 2012; Muniz et al. 2013; Sampaio et al. 2011).

Com o presente estudo, a hipótese de que a utilização da azitromicina em conjunto com as terapias de raspagem convencional por quadrante e *one stage full-mouth disinfection* traria melhores desfechos clínicos e microbiológicos, foi rejeitada.

Os grupos que utilizaram azitromicina (RAR-AZ e FMD-AZ) não mostraram diferenças estatisticamente significantes nos diferentes tempos para PS e %SPD independentemente do tempo de realização das raspagens. Observou-se as comparações intergrupos de PS aos 90 e 180 dias que o grupo RAR-AZ apresentou maior profundidade de sondagem que os demais. As análises de 90 dias após tratamento mostraram que houve redução dos parâmetros NIC, IP e IG que se mantiveram aos 180 dias. Microbiologicamente não houve redução da carga bacteriana total, embora algumas espécies bacterianas tenham sido reduzidas. Esses dados estão de acordo com (Sampaio et al. 2011) e (Han et al. 2012) que compararam a raspagem por quadrante e azitromicina (grupo teste) e raspagem por quadrante com placebo (grupo controle) e não encontraram diferenças significativas na resposta clínica e microbiológica entre os grupos.

Por outro lado, os dados deste estudo parecem diferir daqueles encontrados por (Gomi et al. 2007) que mostraram reduções estatisticamente significantes para profundidade de sondagem e sangramento a sondagem, bem como diminuição na contagem bacteriana total mais acentuada no grupo teste (*one stage full-mouth disinfection* e azitromicina) do que no grupo controle (raspagem convencional por quadrante) e uma tendência de retorno da carga bacteriana inicial com 25 semanas após tratamento.

É possível que , a explicação para os resultados dos grupos que utilizaram a azitromicina (FMD-AZ e RAR-CX) seja a mesma encontrada por (Schwarzberg et al. 2014). De acordo com esses autores, a prescrição de antibióticos em periodontia atualmente é feita de maneira empírica ou, tendo como base uma estimativa dos patógenos mais provavelmente relacionados com aquela doença. Entretanto, em bolsas mais profundas pode haver microrganismos com sensibilidades diferentes aos antibióticos.

Em relação ao momento de utilização do antibiótico, os estudos têm utilizado metodologias diferentes. Estudos como os de (Botero et al. 2013; Gomi et al. 2007; Haas et al. 2012) utilizaram a azitromicina antes dos tratamentos mecânicos. Por outro lado, (Emingil et al. 2012; Han et al. 2012; Sampaio et al. 2011) utilizaram a antibioticoterapia ao final das raspagens (Yashima et al. 2009) utilizaram a



azitromicina em dois grupos: em um grupo, os indivíduos receberam a medicação antes da realização do full-mouth disinfection. Outro grupo recebeu a medicação também antes, porém as raspagens foram feitas em três sessões durante 07 dias. No presente estudo, os indivíduos do grupo FMD-AZ receberam antibiótico no primeiro dia de raspagem, enquanto os do grupo RAR-AZ iniciaram a medicação após a raspagem do primeiro hemiarco. Essa abordagem foi realizada como o objetivo de diminuir previamente a carga bacteriana.

Após o final dos tratamentos propostos, os indivíduos não receberam nenhum outro tipo de intervenção periodontal até o final do período de 180 dias. A razão para isso foi que o objetivo inicial era avaliar os benefícios clínicos e microbiológicos das intervenções de maneira longitudinal. A realização de procedimentos neste interim poderia resultar em vieses nos resultados.

Este estudo difere dos demais pela comparação de 6 diferentes protocolos de tratamento periodontal inicial no tratamento da periodontite crônica leve-moderada e avaliação microbiológica quantitativa pelo período de 180 dias período este considerado adequado em ensaios clínicos.

Com base nos resultados deste estudo podemos concluir que, a associação da clorexidina a técnica de *full mouth disinfection* e raspagem e alisamento radicular por quadrante, apesar de seus efeitos colaterais, melhorou os parâmetros clínicos e microbiológicos nos exames de 90 e 180 dias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aimetti M, Romano F, Guzzi N, et al. (2011) One-stage full-mouth disinfection as a therapeutic approach for generalized aggressive periodontitis. *Journal of periodontology*, 82(6), 845–853.
- Aimetti M, Romano F, Guzzi N, et al. (2012) Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical periodontology*, 39(3), 284–94.
- Apatzidou D, Riggio M and Kinane D (2004) Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing II. Microbiological findings. *Journal of clinical periodontology*, 31, 141–148.
- Armitage GC (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, 4(1), 1–6.

- Bollen CM, Mongardini C, Papaioannou W, et al. (1998) The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *Journal of Clinical periodontology*, 25(1), 56–66.
- Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, et al. (2013) Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. *Journal of Periodontal Research*, 48(6), 706–712.
- Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, et al. (2009) Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 80(3), 364–371.
- Cortelli J, Castro M, Balejo R, et al. (2013) Clinical and microbiological evaluation of o Stage Full. *Rev Odontol Unesp*, 42(4), 298–303.
- Cortelli JR, Cortelli SC, Jordan S, et al. (2005) Prevalence of periodontal pathogens in Brazilians with aggressive or chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 32(8), 860–866.
- Cortelli S, Cavallini F, Regueira Alves MF, et al. (2009) Clinical and microbiological effects of an essential-oil-containing mouth rinse applied in the “one-stage full-mouth disinfection” protocol--a randomized doubled-blinded preliminary study. *Clinical Oral Investigations*, 13(2), 189–94.
- Cortelli S, Cortelli J, Holzhausen M, et al. (2009) Essential oils in one-stage full-mouth disinfection: double-blind, randomized clinical trial of long-term clinical, microbial and salivary effects. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(4), 333–342.
- De Soete M, Mongardini C, Peuwels M, et al. (2001) One-stage full-mouth disinfection. Long-term microbiological results analyzed by checkerboard DNA-DNA hybridization. *Journal of periodontology*, 72(3), 374–382.
- Eberhard J, Jervøe-Storm P-M, Needleman I, et al. (2008) Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(7), 591–604.
- Emingil G, Han B, Ozdemir G, et al. (2012) Effect of azithromycin as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment, on microbiological parameters and gingival crevicular fluid biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 47, 729–739.
- Gomi K, Yashima A, Nagano T, et al. (2007) Effects of full-mouth scaling and root planing in conjunction with systemically administered azithromycin. *Journal of Periodontology*, 78(3), 422–429.
- Haas AN, Silva-Boghossian CM, Colombo AP, et al. (2012) Adjunctive azithromycin in the treatment of aggressive periodontitis: microbiological findings of a 12-month randomized clinical trial. *Journal of Dentistry*, 40(7), 556–563.

- Han B, Emingil G, Özdemir G, et al. (2012) Azithromycin as an adjunctive treatment of generalized severe chronic periodontitis: clinical, microbiologic, and biochemical parameters. *Journal of Periodontology*, 83(12), 1480–1491.
- Hirsch R, Deng H and Laohachai MN (2012) Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. *Journal of Periodontal Research*, 47(2), 137–148.
- Kingman A and Albandar JM (2002) Methodological aspects of epidemiological studies of. *Periodontology 2000*, 29, 11–30.
- Lang NP, Tan WC, Krähenmann M a, et al. (2008) A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8 Suppl), 8–21.
- Mdala I, Haffajee AD, Socransky SS, et al. (2012) Multilevel analysis of clinical parameters in chronic periodontitis after root planing/scaling, surgery and systemic and local antibiotics: 2-years results. *Journal of Oral Microbiology*, 1, 1–11.
- Mdala I, Olsen I, Haffajee AD, et al. (2013) Multilevel analysis of bacterial counts from chronic periodontitis after root planing/scaling, surgery and systemic and local antibiotics: 2-year results. *Journal of Oral Microbiology*, 1, 1–14.
- Mombelli A, Cionca N and Almaghouth A (2011) Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? *Periodontology 2000*, 55(1), 205–216
- Mongardini C, Van Steenberghe, Dekeyser C, et al. (1999) One Stage Full- Versus Partial-Mouth Disinfection in the Treatment of Chronic. *Journal of Periodontology*, 70(6), 632–645.
- Muniz FWMG, de Oliveira CC, de Sousa Carvalho R, et al. (2013) Azithromycin: a new concept in adjuvant treatment of periodontitis. *European journal of pharmacology*, 705(1-3), 135–139.
- Papaioannou W, Bollen CM and Quirynen M (1997) One-stage full-mouth disinfection to overcome intra-oral transmission of periodontopathogens. *Anaerobe*, 3(2-3), 163–168.
- Quirynen, Mongardini C, Pauwels M, et al. (1999) One Stage Full- Versus Partial-Mouth Disinfection in the Treatment of Chronic. *Journal of Periodontology*, 70(6), 646–656.
- Quirynen M, Bollen CML, Vandekerckhove BN a., et al. (1995) Full- vs. Partial-mouth Disinfection in the Treatment of Periodontal Infections: Short-term Clinical and Microbiological Observations. *Journal of Dental Research*, 74(8), 1459–1467.
- Quirynen M, Mongardini C, De Soete M, et al. (2000) The role of chlorhexidine in the The ro treatment of patients with advanced adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 27, 578–589.

- Quirynen M, De Soete M, Boschmans G, et al. (2006) Benefit of “one-stage full-mouth disinfection” is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *Journal of clinical periodontology*, 33(9), 639–647.
- Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, et al. (2011) Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(9), 838–846.
- Santos VR, Lima J a, Miranda TS, et al. (2013) Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: twelve-month clinical outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(2), 155–162.
- Schwarzberg K, Le R, Bharti B, et al. (2014) The personal human oral microbiome obscures the effects of treatment on periodontal disease. *PloS one*, 9(1), e86708
- Swierkot K, Nonnenmacher CI, Mutters R, et al. (2009) One-stage full-mouth disinfection versus quadrant and full-mouth root planing. *Journal of clinical periodontology*, 36(3), 240–249.
- Varela VM, Heller D, Silva-Senem MX, et al. (2011) Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *Journal of Periodontology*, 82(8), 1121–1130.
- Yashima A, Gomi K, Maeda N, et al. (2009) One-stage full-mouth versus partial-mouth scaling and root planing during the effective half-life of systemically administered azithromycin. *Journal of Periodontology*, 80(9), 1406–1413.
- Zijngel V, Meijer HF, Lie M-A, et al. (2010) The recolonization hypothesis in a full-mouth or multiple-session treatment protocol: a blinded, randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(6), 518–525.

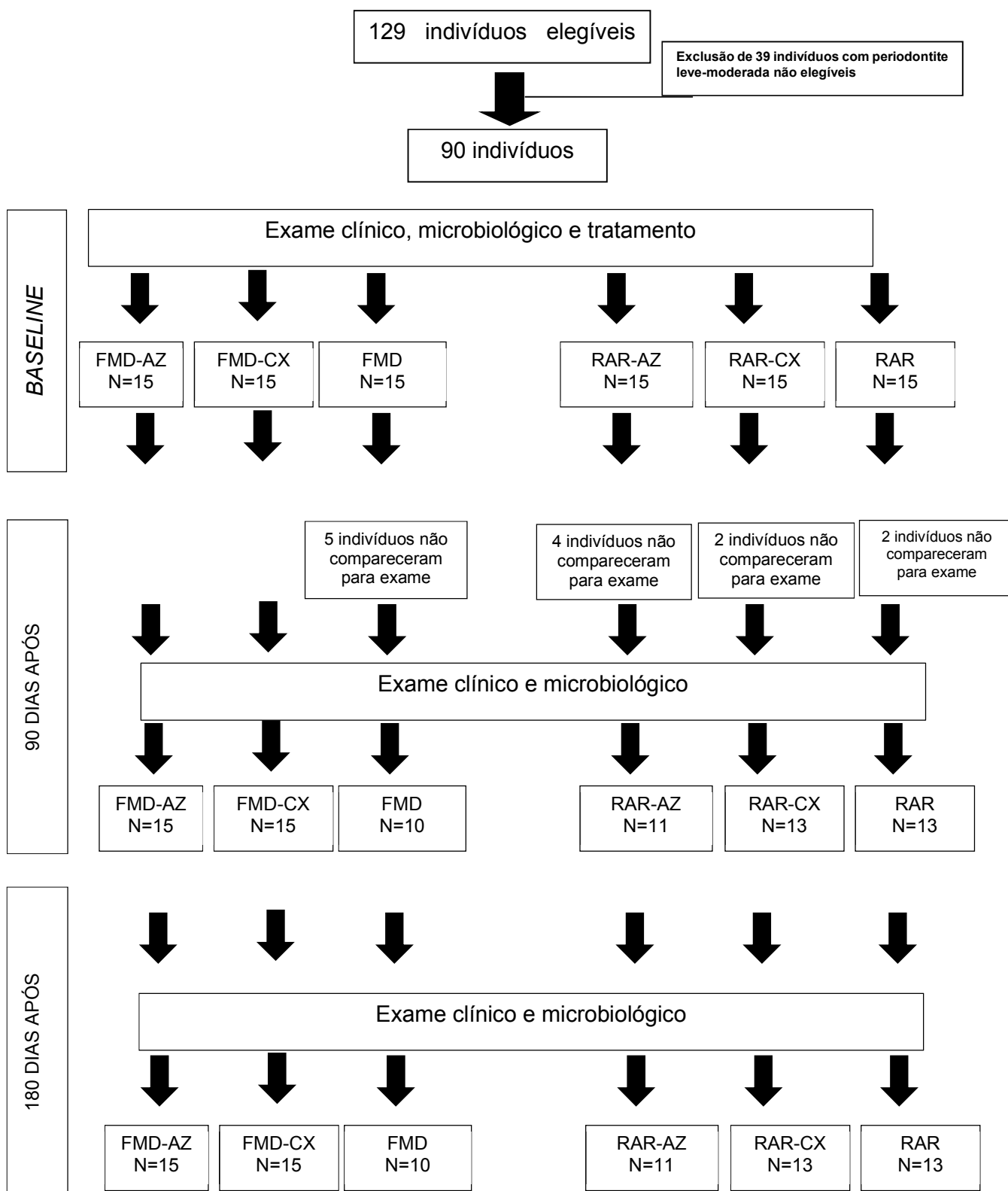


Figura 1 - Fluxograma da inclusão dos indivíduos e avaliações. FMD-AZ – *full-mouth disinfection* e azitromicina, FMD-CX – *full-mouth disinfection* e clorexidina, FMD - *full-mouth disinfection*, RAR-AZ – raspagem por quadrante e azitromicina, RAR-CX – raspagem por quadrante e clorexidina, RAR – raspagem por quadrante

TABELA 1 – Caracterização dos indivíduos no *baseline* segundo os dados demográficos, hábito de fumar e doenças de interesse

Variáveis	RAR-AZ (n=11)	RAR-CX (n=13)	RAR (n=13)	FMD-AZ (n= 15)	FMD-CX (n=15)	FMD (n=10)
<b>Gênero</b>						
Feminino	5 (45,5%)	8 (61,5%)	7 (53,8%)	10 (66,7%)	8 (53,3%)	8 (80,0%)
Masculino	6 (54,5%)	5 (38,5%)	6 (46,2%)	5 (33,3%)	7 (46,7%)	2 (20,0%)
Idade ( $\bar{x} \pm dp$ )	46,0 $\pm$ 12,0	38,8 $\pm$ 10,7	50,2 $\pm$ 11,5	49,1 $\pm$ 7,4	49,9 $\pm$ 8,2	42,7 $\pm$ 7,0
<b>Hábito de fumar</b>						
Não fumante	5 (45,5%)	11 (84,6%)	6 (46,2%)	7 (46,7%)	7 (46,7%)	7 (70,0%)
Fumante	4 (36,4%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)	1 (10,0%)
Ex-fumante	2 (18,2%)	0 (0,0%)	6 (46,2%)	4 (26,7%)	7 (46,7%)	2 (20,0%)
Diabetes	1 (9,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)
Cardiopatia	0 (0,0%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)

FMD-AZ – *full-mouth disinfection* e azitromicina, FMD-CX– *full-mouth disinfection* e clorexidina, FMD - *full-mouth disinfection*, RAR-AZ – raspagem por quadrante e azitromicina, RAR-CX – raspagem por quadrante e clorexidina, RAR – raspagem por quadrante

Tabela 2- Análise comparativa intragrupos e intergrupos para variáveis periodontais nos tempos: *baseline*, 90 e 180 dias após o tratamento.

Variáveis	Grupos (G)	Tempos (T)			Comparação intragrupos	ANOVA
		<i>Baseline</i> = 0	90 dias	180 dias		
OS	RAR-AZ <sup>(A)</sup>	2,31 ± 0,45	2,24 ± 0,45	2,21 ± 0,43	0 = 90 = 180	G: (p=0,042) T: (p<0,001) GxT: (p = 0,005)
	RAR-CX <sup>(B)</sup>	2,54 ± 0,66	2,19 ± 0,76	2,07 ± 0,77	0 = 90 / 90 = 180 / 0 > 180	
	RAR <sup>(C)</sup>	2,2 ± 0,55	1,98 ± 0,54	1,93 ± 0,47	0 = 90 = 180	
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>	2,2 ± 0,41	2,11 ± 0,41	1,93 ± 0,42	0 = 90 = 180	
	FMD-CX <sup>(E)</sup>	2,03 ± 0,5	1,50 ± 0,38	1,53 ± 0,41	0 > (90 = 180)	
	FMD <sup>(F)</sup>	2,19 ± 0,67	2,02 ± 0,59	2,01 ± 0,57	0 = 90 = 180	
	Comparação Intergrupos	B > (A, C, D, E, F) (A, D, C) > E	A > (F, C, E) B > (C, E) (D, F, C) > E	A > (D, C, E) (B, F, D, C) > E		
% sítios periodontais doentes	RAR-AZ <sup>(A)</sup>	11,55 ± 8,85	10,1 ± 8,86	9,69 ± 8,82	0 = 90 = 180	G: (p = 0,093) T: (p < 0,001) GxT: (p = 0,021)
	RAR-CX <sup>(B)</sup>	14,29 ± 15,34	9,54 ± 14,58	8,24 ± 14,76	0 = 90 / 90 = 180 / 0 > 180	
	RAR <sup>(C)</sup>	7,79 ± 8,17	5,31 ± 7,72	4,57 ± 6,67	0 = 90 = 180	
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>	7,70 ± 7,12	6,37 ± 6,40	5,06 ± 6,24	0 = 90 = 180	
	FMD-CX <sup>(E)</sup>	6,58 ± 7,95	1,88 ± 3,96	2,13 ± 3,90	0 > (90 = 180)	
	FMD <sup>(F)</sup>	8,46 ± 12,30	6,51 ± 11,11	6,39 ± 10,51	0 = 90 = 180	
	Comparação Intergrupos	(B, A) > (C, D, E, F)	A > (B, D, C, F) > E	A > (B, D, C, F) > E		
NIC	RAR-AZ <sup>(A)</sup>	2,33 ± 0,79	2,27 ± 0,79	2,25 ± 0,8	0 > (90 = 180)	G: (p = 0,812) T: (p < 0,001) GxT: (p = 0,190)
	RAR-CX <sup>(B)</sup>	2,45 ± 1,36	2,3 ± 1,37	2,23 ± 1,37	0 > (90 = 180)	
	RAR <sup>(C)</sup>	2,6 ± 1,19	2,46 ± 1,11	2,41 ± 1,04	0 > (90 = 180)	
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>	2,73 ± 1,15	2,68 ± 1,14	2,61 ± 1,15	0 > (90 = 180)	
	FMD-CX <sup>(E)</sup>	2,84 ± 0,95	2,48 ± 0,81	2,41 ± 0,8	0 > (90 = 180)	
	FMD <sup>(F)</sup>	2,26 ± 1,09	2,08 ± 0,87	2,08 ± 0,84	0 > (90 = 180)	
	Comparação intergrupos	A=B=C=D=E=F	A=B=C=D=E=F	A=B=C=D=E=F		
IP	RAR-AZ <sup>(A)</sup>	47,52 ± 23,24	24,44 ± 13,17	29,73 ± 18,38	0 > (90 = 180)	G: (p = 0,547) T: (p < 0,001) GxT: (p = 0,214)
	RAR-CX <sup>(B)</sup>	38,29 ± 8,43	26,35 ± 12,66	22,32 ± 9,69	0 > (90 = 180)	
	RAR <sup>(C)</sup>	44,23 ± 17,55	32,45 ± 16,48	25,68 ± 14,45	0 > (90 = 180)	
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>	50,09 ± 18,93	26,68 ± 13,02	31,66 ± 21,05	0 > (90 = 180)	
	FMD-CX <sup>(E)</sup>	45,11 ± 22,15	26,28 ± 14,86	19,48 ± 7,87	0 > (90 = 180)	
	FMD <sup>(F)</sup>	43,27 ± 23,17	28,83 ± 15,28	20,05 ± 12,54	0 > (90 = 180)	
	Comparação intergrupos	A=B=C=D=E=F	A=B=C=D=E=F	A=B=C=D=E=F		
IG	RAR-AZ <sup>(A)</sup>	35,32 ± 19,07	8,35 ± 8,47	4,39 ± 7,32	0 > (90 = 180)	G: (p = 0,906) T: (p < 0,001) GxT: (p = 0,093)
	RAR-CX <sup>(B)</sup>	20,11 ± 18,79	9,18 ± 8,86	5,08 ± 5,80	0 > (90 = 180)	
	RAR <sup>(C)</sup>	32,19 ± 17,29	13,63 ± 14,24	2,39 ± 2,66	0 > (90 = 180)	
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>	28,94 ± 21,55	7,45 ± 8,48	6,54 ± 10,24	0 > (90 = 180)	
	FMD-CX <sup>(E)</sup>	28,37 ± 24,69	6,5 ± 5,78	6,17 ± 4,60	0 > (90 = 180)	
	FMD <sup>(F)</sup>	35,6 ± 25,39	11,76 ± 15,88	10,67 ± 15,99	0 > (90 = 180)	
	Comparação intergrupos	A=B=C=D=E=F	A=B=C=D=E=F	A=B=C=D=E=F		

Os valores apresentados na tabela referem-se à  $\bar{x} \pm dp$ ; \* Análise de variância baseada em um planejamento de medidas repetidas; RAR-AZ – raspagem por quadrante e azitromicina, RAR-CX – raspagem por quadrante e clorexidina, RAR – raspagem por quadrante, FMD-AZ – *full-mouth disinfection* e azitromicina, FMD-CX – *full mouth disinfection* e clorexidina, FMD - *full-mouth disinfection*, GxT = interação entre as variáveis grupo e tempo. PS= profundidade de sondagem, NIC= nível de inserção clínica, IP = índice de placa, IG = índice gengival

Figura 2 – Representação gráfica do comportamento das variáveis periodontais nos diferentes tempos de avaliação do estudo.

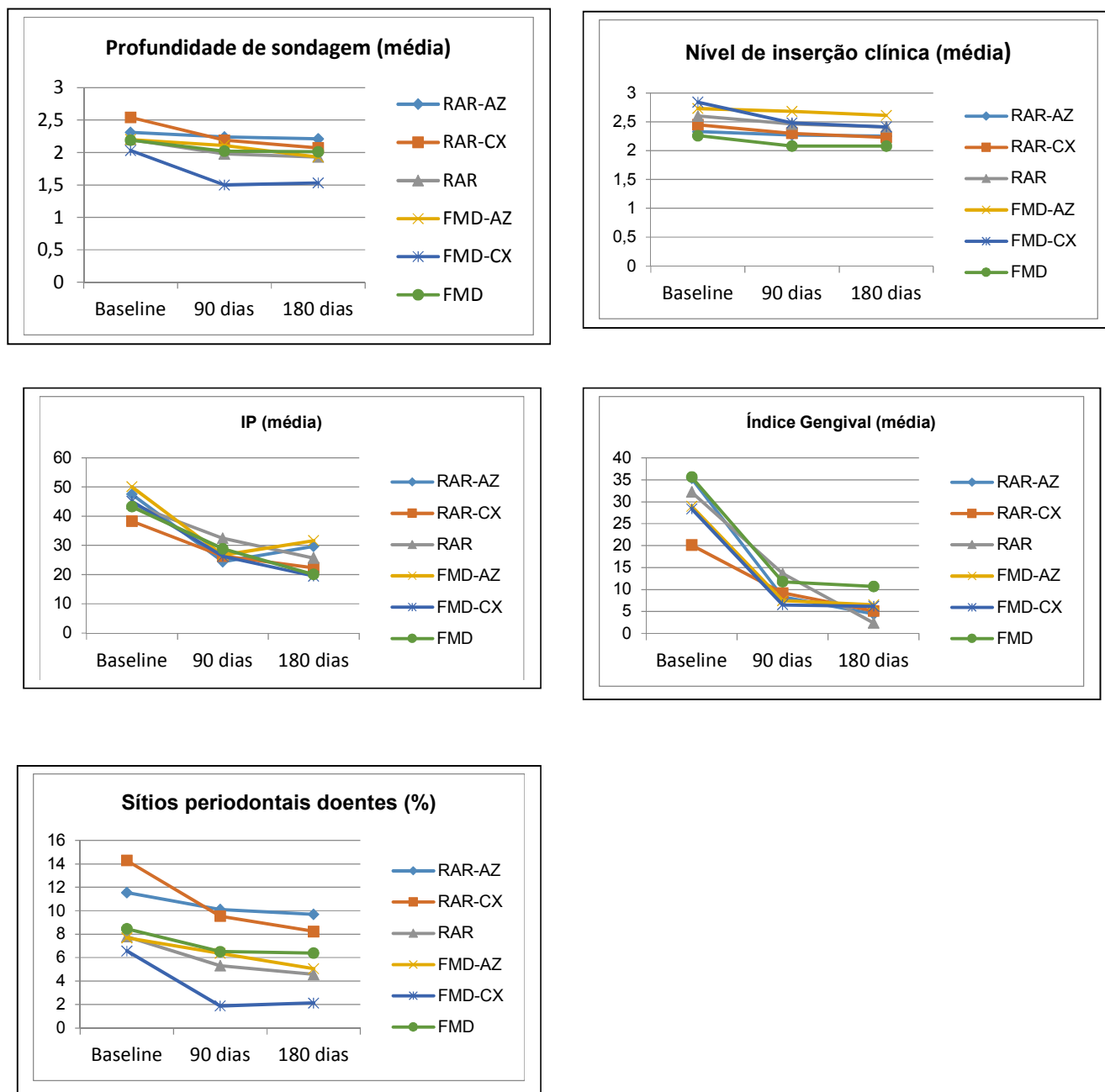




Tabela 3 - Análise comparativa intragrupos e intergrupos para as variáveis profundidade de sondagem e nível de inserção clínica nos sítios periodontais doentes - avaliações *baseline*, 90 e 180 dias após tratamento.

Variáveis	Grupos (G)	Tempos (T)			Comparação intragrupos	ANOVA
		<i>Baseline</i> = 0	90 dias	180 dias		
PS <sub>4-5</sub> ( <i>baseline</i> )	RAR-AZ <sup>(A)</sup>	4,35 ± 0,23	3,91 ± 0,53	3,76 ± 0,57	0 = 90 = 180	G: (p = 0,016) T: (p < 0,001) GxT: (p < 0,001)
	RAR-CX <sup>(B)</sup>	4,36 ± 0,31	3,07 ± 1,09	2,65 ± 1,14	0 > (90 = 180)	
	RAR <sup>(C)</sup>	4,48 ± 0,38	3,36 ± 0,93	3,26 ± 0,9	0 > (90 = 180)	
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>	4,39 ± 0,26	3,71 ± 0,62	3,34 ± 0,75	0 > 180	
	FMD-CX <sup>(E)</sup>	4,57 ± 0,30	2,48 ± 0,97	2,47 ± 1,17	0 > (90 = 180)	
	FMD <sup>(F)</sup>	4,33 ± 0,42	3,42 ± 0,89	3,29 ± 0,97	0 = 90 = 180	
	Comparação intergrupos	A=B=C=D=E=F	(A, D)> (B, E) (F, C, B)>E	(A, D, F, C)> (B=E)		
PS <sub>6</sub> ( <i>baseline</i> )	RAR-AZ <sup>(A)</sup>	7,35 ± 1,07	5,95 ± 1,88	5,21 ± 1,81	0 > (90 = 180)	G: (p = 0,178) T: (p < 0,001) GxT: (p = 0,296)
	RAR-CX <sup>(B)</sup>	6,99 ± 0,86	5,18 ± 1,68	4,77 ± 1,92	0 > (90 = 180)	
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>	7,43 ± 1,37	5,27 ± 1,27	4,59 ± 1,79	0 > (90 = 180)	
	FMD-CX <sup>(E)</sup>	7,10 ± 0,22	3,00 ± 1,73	3,60 ± 2,30	0 > (90 = 180)	
	Comparação intergrupos	A=B=C=D=E=F	A=B=C=D=E=F	A=B=C=D=E=F		
NIC <sub>3,4</sub> ( <i>baseline</i> )	RAR-AZ <sup>(A)</sup>	3,38 ± 0,12	3,35 ± 0,18	3,25 ± 0,29	0 = 90 = 180	G: (p = 0,002) T: (p < 0,001) GxT: (p < 0,001)
	RAR-CX <sup>(B)</sup>	3,33 ± 0,14	2,61 ± 0,80	2,50 ± 0,81	0 > (90 = 180)	
	RAR <sup>(C)</sup>	3,39 ± 0,12	3,06 ± 0,6	3,03 ± 0,58	0 > 180	
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>	3,42 ± 0,19	3,37 ± 0,23	3,20 ± 0,27	0 = 90 = 180	
	FMD-CX <sup>(E)</sup>	3,41 ± 0,13	2,79 ± 0,60	2,78 ± 0,65	0 > (90 = 180)	
	FMD <sup>(F)</sup>	3,37 ± 0,09	3,21 ± 0,24	3,21 ± 0,23	0 = 90 = 180	
	Comparação intergrupos	A=B=C=D=E=F	(D, A)> (C, E), (F, C)> (E, B)	(A, F, D, C)>E>B		
NIC <sub>3,5</sub> ( <i>baseline</i> )	RAR-AZ <sup>(A)</sup>	6,10 ± 0,87	5,43 ± 0,97	5,18 ± 1,13	0 > 180	G: (p = 0,263) T: (p < 0,001) GxT: (p = 0,015)
	RAR-CX <sup>(B)</sup>	5,82 ± 0,70	4,69 ± 1,41	4,39 ± 1,45	0 > (90 = 180)	
	RAR <sup>(C)</sup>	5,81 ± 0,72	4,86 ± 1,19	4,63 ± 0,99	0 > (90 = 180)	
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>	5,67 ± 0,48	5,36 ± 0,64	5,1 ± 0,67	0 = 90 = 180	
	FMD-CX <sup>(E)</sup>	6,01 ± 0,79	4,41 ± 1,01	4,22 ± 1,03	0 > (90 = 180)	
	FMD <sup>(F)</sup>	5,60 ± 0,65	5,00 ± 0,68	4,86 ± 0,96	0 = 90 = 180	
	Comparação intergrupos	A=B=C=D=E=F	(A, D)> (B, E) G>E	(A, D)> (B, E) G>E		

Os valores apresentados na tabela referem-se à: Análise de variância baseada em um planejamento de medidas repetidas; RAR-AZ – raspagem por quadrante e azitromicina, RAR-CX – raspagem por quadrante e clorexidina, RAR – raspagem por quadrante, FMD-AZ – *full-mouth disinfection* e azitromicina, FMD-CX – *full mouth disinfection* e clorexidina, FMD - *full-mouth disinfection*, GxT = interação entre as variáveis grupo e tempo. PS= profundidade de sondagem, NIC= nível de inserção clínica

Tabela 4 – Avaliação do comportamento dos grupos em relação à carga bacteriana total – comparações intragrupos e intergrupos.

Grupos	Baseline	90 dias	180 dias	Comparação	P
RAR- AZ <sup>(A)</sup>	761,43 ± 1128,59	1276,33 ± 1133,84	3561,17 ± 5721,73	0 = 90 = 180	0,234
RAR-CX <sup>(B)</sup>	4486,03 ± 4497,54	171,07 ± 331,76	1114,98 ± 1240,1	0 > 180 > 90	0,001
RAR <sup>(C)</sup>	1113,5 ± 1525,68	157,53 ± 344,35	457,5 ± 833,1	(0 = 180) > 90	0,002
FMD-AZ <sup>(D)</sup>	1460,59 ± 1858,54	351,38 ± 511,19	1329,21 ± 3005	0 = 90 = 180	0,155
FMD-CX <sup>(E)</sup>	4962,63 ± 6118,65	431,58 ± 939,99	393,64 ± 580,68	0 > 180 > 90	0,001
FMD <sup>(F)</sup>	5593,91 ± 12141,79	418,15 ± 487,47	646,34 ± 618,8	0 = 90 = 180	0,082
Comparação intergrupos	(B; E) > (C; A) P=0,036**	A > (F=D=E=B=C) P=0,001**	A=B=C=D=E=F P=0,053**		

RAR-AZ – raspagem por quadrante e azitromicina, RAR-CX – raspagem por quadrante e clorexidina, RAR- raspagem por quadrante, FMD-AZ – *full-mouth disinfection* e azitromicina, FMD-CX – *full-mouth disinfection* e clorexidina, FMD - *full-mouth disinfection*, Os valores apresentados na tabela referem-se à  $\bar{x} \pm dp$

\* Teste de Friedman, \*\* Teste de Kruskal Wallis –  $p < 0,05$

Tabela 5- Avaliação do comportamento dos grupos em relação às espécies bacterianas avaliadas ( $\times 10^3$ ) – comparação intragrupos.

	Bactéria	Baseline	90 dias	180 dias	Comparação	P
RAR-AZ	<i>P.g</i>	2904,01 ± 7854,59	21,32 ± 59,94	578,69 ± 1676,40	0 = 90 = 180	0,132
	<i>S.o</i>	239,32 ± 765,17	69,43 ± 149,55	61,22 ± 155,46	0 = 90 = 180	0,497
	<i>A.a</i>	47,82 ± 95,67	34,74 ± 85,59	27,18 ± 45,94	0 = 90 = 180	0,761
	<i>T.f</i>	503,82 ± 560,98	82,71 ± 231,20	1979,53 ± 5110,78	(0 = 180) > 90	0,004
	<i>T.d</i>	2885,95 ± 3450,38	393,04 ± 1065,33	7433,12 ± 18710,88	0 > (90 = 180)	0,006
RAR-CX	<i>P.g</i>	591 ± 1371,45	105,77 ± 263,56	57,3 ± 203,73	(0 = 90) > 180	0,027
	<i>S.o</i>	1394,27 ± 3285,01	57,13 ± 94,72	36,85 ± 78,39	0 = 90 = 180	0,148
	<i>A.a</i>	67,42 ± 100,92	41,67 ± 77,77	67,24 ± 139,10	0 = 90 = 180	0,116
	<i>T.f</i>	566,48 ± 953,49	116,99 ± 233,74	235,94 ± 310,51	0 = 90 = 180	0,484
	<i>T.d</i>	18569,89 ± 27353,60	1074,26 ± 2540,34	3682,06 ± 5797,01	0 = 90 = 180	0,092
RAR	<i>P.g</i>	153,36 ± 474,89	142,11 ± 404,81	54,63 ± 196,10	(0 = 90) > 180	0,007
	<i>S.o</i>	100,56 ± 145,58	58,65 ± 139,87	40,53 ± 87,95	0 = 90 = 180	0,517
	<i>A.a</i>	17,03 ± 30,86	32,37 ± 72,86	27,93 ± 56,10	0 = 90 = 180	0,116
	<i>T.f</i>	42,45 ± 99,18	40,86 ± 145,79	372,33 ± 1341,62	0 = 90 = 180	0,135
	<i>T.d</i>	558,03 ± 1068,14	492,91 ± 1489,59	1591,86 ± 5660,08	0 = 90 = 180	0,125
FMD-AZ	<i>P.g</i>	4140,23 ± 7197,29	0,18 ± 0,58	76,41 ± 295,84	0 > (90 = 180)	0,003
	<i>S.o</i>	58,74 ± 202,86	69,04 ± 141,44	15,35 ± 30,59	90 > (0 = 180)	0,027
	<i>A.a</i>	28,95 ± 53,86	35,27 ± 67,43	50,69 ± 93,64	0 = 90 = 180	0,057
	<i>T.f</i>	1297,1 ± 2508,50	27,24 ± 101,10	288,09 ± 963,67	0 > (90 = 180)	0,001
	<i>T.d</i>	18672,54 ± 28358,55	2,36 ± 4,16	0,94 ± 1,42	0 > 90 > 180	0,001
FMD-CX	<i>P.g</i>	988,93 ± 1723,32	831,95 ± 1878,61	82,75 ± 223,85	(0 = 90) > 180	0,001
	<i>S.o</i>	1509,90 ± 3398,78	122,38 ± 386,84	26,52 ± 56,71	0 > (90 = 180)	0,001
	<i>A.a</i>	226,83 ± 583,26	9,77 ± 16,25	24,24 ± 51,06	0 > (90=180)	0,022
	<i>T.f</i>	1361,63 ± 2413,08	209,75 ± 568,05	157,96 ± 338,50	0 = 90 = 180	0,074
	<i>T.d</i>	8169,11 ± 15347,63	2072,47 ± 4429,73	954,14 ± 2034,31	0 > (90 = 180)	0,015
FMD	<i>P.g</i>	749,69 ± 1607,34	1,06 ± 2,97	92,85 ± 283,67	0 = 90 = 180	0,175
	<i>S.o</i>	24,83 ± 47,96	340,16 ± 949,89	15,49 ± 41,39	0 = 90 = 180	0,786
	<i>A.a</i>	67,06 ± 91,73	77,52 ± 138,31	32,13 ± 61,61	0 = 90 = 180	0,905
	<i>T.f</i>	693,12 ± 1160,47	82,79 ± 226,18	158,21 ± 404,03	0 = 90 = 180	0,058
	<i>T.d</i>	6124,8 ± 9802,43	719,08 ± 1310,54	1004,96 ± 1478,96	0 = 90 = 180	0,150

RAR-AZ – raspagem por quadrante e azitromicina, RAR-CX raspagem por quadrante e clorexidina, RAR – raspagem por quadrante, FMD-AZ – *full-mouth disinfection* e azitromicina, FMD-CX– *full-mouth disinfection* e clorexidina, FMD - *full-mouth disinfection*. *P.g*- *Porphyromonas gingivalis*, *S.o* = *Streptococcus oralis*, *A.a* = *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *T.f* = *Tannerella forsythia*, *T.d*= *Treponema denticola*. Os valores apresentados na tabela referem-se à  $\bar{x} \pm dp$ ; \* Teste de Friedman;

Tabela 6 – Avaliação do comportamento dos grupos em relação às espécies bacterianas avaliadas – comparação intergrupos.

Bactéria	Grupos	Baseline	90 dias	180 dias
<i>P.g</i>	RAR-AZ <sup>(A)</sup>			
	RAR-CX <sup>(b)</sup>			
	RAR <sup>(C)</sup>	A=B=C=D=E=F p=0,078*	E> (C; F; D) B > (F; D) P=0,07*	A=B=C=D=E=F P= 0,279*
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>			
	FMD-CX <sup>(E)</sup>			
	FMD <sup>(F)</sup>			
<i>S.o</i>	RAR-AZ <sup>(A)</sup>			
	RAR-CX <sup>(b)</sup>			
	RAR <sup>(C)</sup>	F > (A; E; G) B > G P=0,035*	A=B=C=D=E=F P=0,71*1	A=B=C=D=E=F P=0,482*
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>			
	FMD-CX <sup>(E)</sup>			
	FMD <sup>(F)</sup>			
<i>A.a</i>	RAR-AZ <sup>(A)</sup>			
	RAR-CX <sup>(b)</sup>			
	RAR <sup>(C)</sup>	A=B=C=D=E=F P=0,121*	A=B=C=D=E=F P=0,066*	A=B=C=D=E=F P=0,952*
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>			
	FMD-CX <sup>(E)</sup>			
	FMD <sup>(F)</sup>			
<i>T.f</i>	RAR-AZ <sup>(A)</sup>			
	RAR-CX <sup>(b)</sup>			
	RAR <sup>(C)</sup>	A=B=C=D=E=F P=0,079*	A=B=C=D=E=F P=0,051*	A=B=C=D=E=F P=0,082*
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>			
	FMD-CX <sup>(E)</sup>			
	FMD <sup>(F)</sup>			
<i>T.d</i>	RAR-AZ <sup>(A)</sup>			
	RAR-CX <sup>(b)</sup>			
	RAR <sup>(C)</sup>	A=B=C=D=E=F P=0,073*	(B; E; F) > (A; D) P=0,007*	B > (C; D) (E; F; A; C) > D P<0,001*
	FMD-AZ <sup>(D)</sup>			
	FMD-CX <sup>(E)</sup>			
	FMD <sup>(F)</sup>			

RAR-AZ – raspagem por quadrante e azitromicina, RAR-CX – raspagem por quadrante e clorexidina, RAR – raspagem por quadrante, FMD-AZ – *full-mouth disinfection* e azitromicina, FMD-CX – *full-mouth disinfection* e clorexidina, FMD - *full-mouth disinfection*. *P.g* = Porphyromonas gingivalis, *S.o* = Streptococcus oralis, *A.a* = Aggregatibacter actinomycetemcomitans, *T.f* = Tannerella forsythia, *T.d* = Treponema denticola - \* Teste de Kurskall-Walls

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este ensaio clínico controlado randomizado analisou os parâmetros clínicos e microbiológicos de indivíduos com diagnóstico de periodontite crônica de leve a moderada generalizada que foram submetidos à técnica de *full-mouth disinfection* e à raspagem por quadrante associados à clorexidina ou azitromicina.

Analisando os parâmetros clínicos periodontais verificou-se que os indivíduos que utilizaram clorexidina (grupos RAR-CX e FMD-CX) apresentaram melhores resultados ao tratamento. O uso coadjuvante deste antisséptico resultou em maior redução da profundidade de sondagem e na porcentagem de sítios doentes. Adicionalmente observou-se ganho de inserção clínica, redução clínica de IP e do índice gengival em todos os grupos avaliados.

Com relação à avaliação microbiológica, pode-se observar que os grupos FMD-CX e RAR-CX foram mais efetivos na redução de carga total bacteriana aos 90 e 180 dias após os tratamentos. Os resultados mostram que a utilização de azitromicina (grupos FMD-AZ e RAR-AZ) não acarretou melhoras significativas na carga bacteriana total. De forma complementar a avaliação de carga específica mostrou redução de 4 espécies, no grupo FMD-CX. Neste aspecto, a azitromicina foi mais efetiva quando associada à técnica de *full-mouth disinfection*.

De acordo com os resultados apresentados e dentro dos limites deste estudo, pode-se concluir que o grupo FMD-CX, apresentou resposta mais efetiva com relação aos parâmetros clínicos e microbiológicos em comparação as intervenções analisadas neste estudo.

## 7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APATZIDOU, D.; RIGGIO, M.; KINANE, D. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing II. Microbiological findings. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 31, p. 141–148, 2004.

BOLLEN, C. M. *et al.* The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *Journal of clinical periodontology*, v. 25, n. 1, p. 56–66, jan. 1998.

CIONCA, N. *et al.* Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, v. 80, n. 3, p. 364–71, 2009.

CORTELLI, J. *et al.* Clinical and microbiological evaluation of o Stage Full. *Revista de Odontologia da Unesp*, v. 42, n. 4, p. 298–303, 2013.

CORTELLI, S.; CAVALLINI, F.; *et al.* Clinical and microbiological effects of an essential-oil-containing mouth rinse applied in the “one-stage full-mouth disinfection” protocol—a randomized doubled-blinded preliminary study. *Clinical Oral Investigations*, v. 13, n. 2, p. 189–94, jun. 2009.

CORTELLI, S.; CORTELLI, J.; *et al.* Essential oils in one-stage full-mouth disinfection: double-blind, randomized clinical trial of long-term clinical, microbial and salivary effects. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 36, n. 4, p. 333–42, 2009.

DE SOETE, M. *et al.* One-stage full-mouth disinfection. Long-term microbiological results analyzed by checkerboard DNA-DNA hybridization. *Journal of Periodontology*, v. 72, n. 3, p. 374–82, mar. 2001.

EBERHARD, J. *et al.* Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 35, n. 7, p. 591–604, jul. 2008.

GOMI, K. *et al.* Effects of full-mouth scaling and root planing in conjunction with systemically administered azithromycin. *Journal of periodontology*, v. 78, n. 3, p. 422–9, 2007.

HAN, B. *et al.* Azithromycin as an adjunctive treatment of generalized severe chronic periodontitis: clinical, microbiologic, and biochemical parameters. *Journal of Periodontology*, v. 83, n. 12, p. 1480–91, dez. 2012.

HIRSCH, R.; DENG, H.; LAOHACHAI, M. N. Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. *Journal of periodontal research*, v. 47, n. 2, p. 137–48, 2012.

LANG, N. P. *et al.* A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical periodontology*, v. 35, n. 8 Suppl, p. 8–21, set. 2008.

LOE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S. B. Experimental gingivitis in men. *Journal of Periodontology*, v. 36, p. 177–187, 1965.

MONGARDINI, C. *et al.* One Stage Full- Versus Partial-Mouth Disinfection in the Treatment of Chronic. *Journal of Periodontology*, v. 70, n. 6, p. 632–645, 1999.

MUNIZ, F. W. M. G. *et al.* Azithromycin: a new concept in adjuvant treatment of periodontitis. *European journal of pharmacology*, v. 705, n. 1-3, p. 135–9, 5 abr. 2013.

QUIRYNEN *et al.* One Stage Full- Versus Partial-Mouth Disinfection in the Treatment of Chronic. *Journal of Periodontology*, v. 70, n. 6, p. 646–656, 1999.

QUIRYNEN, M. *et al.* Benefit of “one-stage full-mouth disinfection” is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 33, n. 9, p. 639–47, 2006.

QUIRYNEN, M. *et al.* Full- vs. Partial-mouth Disinfection in the Treatment of Periodontal Infections: Short-term Clinical and Microbiological Observations. *Journal of Dental Research*, v. 74, n. 8, p. 1459–1467, 1 ago. 1995.

QUIRYNEN, M. *et al.* The role of chlorhexidine in the The ro treatment of patients with advanced adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 27, p. 578–589, 2000.

QUIRYNEN, M.; TEUGHEL, W.; VAN STEENBERGHE, D. Impact of antiseptics on one-stage, full-mouth disinfection. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 33, n. 1, p. 49–52, jan. 2006..

SAMPAIO, E. *et al.* Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, v. 38, n. 9, p. 838–46, 2011.

SWIERKOT, K. *et al.* One-stage full-mouth disinfection versus quadrant and full-mouth root planing. *Journal of clinical periodontology*, , v. 36, n. 3, p. 240–9, mar. 2009.

TEUGHEL, W. *et al.* One stage, full mouth disinfection: fiction or reality? *Periodontology 2000*, v. 50, n. 52, p. 39–51, 2009.


VARELA, V. M. *et al.* Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *Journal of Periodontology*, v. 82, n. 8, p. 1121–30, ago. 2011.

YASHIMA, A. *et al.* One-stage full-mouth versus partial-mouth scaling and root planing during the effective half-life of systemically administered azithromycin. *Journal of Periodontology*, v. 80, n. 9, p. 1406–13, set. 2009.

ZIJNGE, V. *et al.* The recolonization hypothesis in a full-mouth or multiple-session treatment protocol: a blinded, randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 37, n. 6, p. 518–25, jun. 2010

## 8 – ANEXOS

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

 UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE –07172212.3.0000.5149

Interessado(a): Prof. Fernando de Oliveira Costa  
Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia  
Odontológica  
Faculdade de Odontologia- UFMG

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 19 de dezembro de 2012, o projeto de pesquisa intitulado “Avaliação clínica e microbiológica da técnica de raspagem e alisamento radicular por quadrante e do protocolo de one stage full mouth disinfection modificado associado à azitromicina no tratamento da periodontite crônica - estudo clínico controlado randomizado” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
Prof. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG

Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar – Sala 2005 – Cep:31270-901 – BH-MG  
Telefax: (031) 3409-4592 - e-mail: coep@prpq.ufmg.br



**ANEXO B – FICHA DE SELEÇÃO DE PACIENTES**

## FICHA DE SELEÇÃO DE PACIENTES

## Identificação

Nome:
Data de Nascimento:
Idade:
Gênero
Telefone de contato:
Data do exame:

## Dados gerais

Doença sistêmica ( ) não ( ) sim Qual? \_\_\_\_\_

Tem alguma doença que interfere no perfil imunológico ( ) não ( ) sim

Necessita de profilaxia antibiótica antes do tratamento ( ) não ( ) sim

Uso de antibiótico ou anti-inflamatório nos últimos 3 meses: ( ) não ( ) sim

Uso regular (2x ao dia) de antisséptico nos últimos 3 meses: ( ) não ( ) sim

Tratamento periodontal nos últimos 12 meses: ( ) não ( ) sim

Uso de PPR ou prótese total: ( ) não ( ) sim

Uso de aparelho ortodôntico: ( ) não ( ) sim

Tem alergia a clorexidina ( ) não ( ) sim

Tem alergia a azitromicina ( ) não ( ) sim

Fumo: ( ) nunca fumou ( ) ex-fumante ( ) fumante

## Dados bucais e periodontais

Tem mais de 20 dentes ( ) não ( ) sim

Defeito de furca grau II ou III: ( ) não ( ) sim

Periodontite crônica ( ) não ( ) sim

Situação Final

INCLUÍDO

EXCLUÍDO

## ANEXO C – FICHA SÓCIO-ECONÔMICA

Nome:		
Número:		
Idade:	Gênero:	
Renda familiar: ( ) ≤ 5 salários mínimos ( ) maior 5 salários mínimos		
Escolaridade: ( ) < 8 anos ( ) 8-12 anos ( ) ≥ 12 anos		
Condição de vida: ( ) com acompanhante ( ) sem acompanhante		
Peso:	Altura:	IMC:
Última visita ao dentista:		
Diabetes ( ) sim ( ) não		
Fumo ( ) não fuma ( ) ex-fumante ( ) fumante		
Hipertensão : ( ) sim ( ) não		
Uso de álcool: ( ) não ou ocasionalmente ( ) regular – 2 a 3 vezes por semana		
( ) intensivo – 4 a 5 vezes por semana		
( ) álcool dependente ≥ 6 vezes por semana ( ) CAGE ( ) AUDIT		



**ANEXO E – DECLARAÇÃO DE REVISÃO DE PORTUGUÊS****LACARLOS – REVISÃO DE PORTUGUÊS****DECLARAÇÃO**

**Declaro para os devidos fins que fiz revisão de Português no Resumo, Referencial teórico, Artigo em português e Considerações finais do trabalho intitulado “Avaliação clínica e microbiológica das técnicas de full mouth disinfection e raspagem e alisamento radicular associada à azitromicina ou clorexidina no tratamento da periodontite crônica: ensaio clínico controlado randomizado”**

**De autoria de**

*Douglas Campideli Fonseca.*

**Lavras, 29 de abril de 2014**



**Líbia Aparecida Carlos**  
**Licenciatura Plena em Letras**  
**Revisora da Revista Brasileira de Sementes-**  
**Setor de Sementes (UFLA) até 2012**  
[libia.carlos@gmail.com](mailto:libia.carlos@gmail.com)  
**Página no Facebook = Lacarlos – Revisão de Português**

## ANEXO F – REGISTRO DO ESTUDO NO CLINICAL TRIALS

30/4/2014

Evaluation of Techniques for Scaling and Root Planing and One Stage Full Mouth Disinfection – Full Text View – ClinicalTrials.gov

**ClinicalTrials.gov**

A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record 1 of 1 for: Azithromycin and chlorhexidine

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)**Evaluation of Techniques for Scaling and Root Planing and One Stage Full Mouth Disinfection****This study has been completed.****Sponsor:**

Centro Universitario de Lavras

**Collaborator:**

Federal University of Minas Gerais

**Information provided by (Responsible Party):**

Douglas Campedel Fonseca, Centro Universitario de Lavras

**ClinicalTrials.gov Identifier:**

NCT02126267

First received: April 21, 2014

Last updated: April 27, 2014

Last verified: April 2014

[History of Changes](#)[Full Text View](#)[Tabular View](#)[No Study Results Posted](#)[Disclaimer](#)[How to Read a Study Record](#)**Purpose**

Evaluate and compare the effectiveness in a clinical and microbial perspective one stage full-mouth disinfection technique in relation to scaling and root planing per quadrant associated with chlorhexidine or azithromycin.

Condition	Intervention
Periodontal Disease Chronic Periodontitis	Procedure: Scaling and root planing Procedure: Full mouth disinfection Drug: Chlorhexidine gel and gluconate Drug: Chlorhexidine gluconate solution Drug: Azithromycin

**Study Type:** Interventional**Study Design:** Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Single Blind (Subject)

Primary Purpose: Treatment

**Official Title:** Clinical and Microbiological Evaluation of Techniques for Scaling and Root Planing Per Quadrant and One Stage Full Mouth Disinfection Associated With Azithromycin or Chlorhexidine: Randomized Controlled Trial**Resource links provided by NLM:**[MedlinePlus related topics: Germs and Hygiene](#)

**Drug information available for:** [Chlorhexidine](#) [Chlorhexidine acetate](#) [Sodium gluconate](#) [Chlorhexidine hydrochloride](#) [Manganese gluconate](#) [Chlorhexidine gluconate](#) [Hibidens](#) [Azithromycin](#) [Azithromycin dihydrate](#) [Azithromycin monohydrate](#)

[U.S. FDA Resources](#)**Further study details as provided by Centro Universitario de Lavras:****Primary Outcome Measures:**

- Change in clinical attachment [ Time Frame: Baseline and 180 days after treatment ] [ Designated as safety issue: No ]

In this parameter we will evaluate the distance from the cement-enamel junction to the bottom of the periodontal pocket or gingival sulcus. This measurement is made with a periodontal probe graduated in millimeters.

**Secondary Outcome Measures:**

- Change in probing depth [ Time Frame: Baseline and 180 days after treatment ] [ Designated as safety issue: No ]

In this parameter we will evaluate the distance between the gingival margin and the bottom of the periodontal pocket or gingival sulcus. This measurement is made with a periodontal probe graduated in millimeters.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/showstudy/NCT02126267?term=Azithromycin+and+chlorhexidine&rank=1>

5/4

Enrollment: 77  
 Study Start Date: January 2013  
 Study Completion Date: March 2014  
 Primary Completion Date: February 2014 (Final data collection date for primary outcome measure)

Arms	Assigned Interventions
<b>Experimental: Full mouth disinfection - FMD</b> n = 10: Procedures for scaling and root planing were performed in a single stage (24 hours) divided into two sessions (60 min per session) on two consecutive days	<b>Procedure: Full mouth disinfection</b> Procedures for scaling and root planing were performed in a single stage (24 hours) divided into two sessions (60 min per session) on two consecutive days
<b>Experimental: FMD + chlorhexidine (FMD-CX)</b> n = 15: Same as FMD with the inclusion of chlorhexidine in office (application of chlorhexidine (CX) (1%) gel in pockets after scaling, brushing tongue for 1 min. with CX (1%) gel and mouthwash at the beginning and end of each session with CX 0.2% for 30 seconds (with the form of a gargle in the last 10 seconds)). In addition, use was made of homemade CX 0.2% for 60 days after the scaling in a single phase.	<b>Procedure: Full mouth disinfection</b> Procedures for scaling and root planing were performed in a single stage (24 hours) divided into two sessions (60 min per session) on two consecutive days <b>Drug: Chlorhexidine gel and gluconate</b> application of chlorhexidine (CX) (1%) gel in pockets after scaling, brushing tongue for 1 min. with CX (1%) gel and mouthwash at the beginning and end of each session with CX 0.2% for 30 seconds (with the form of a gargle in the last 10 seconds) <b>Drug: Chlorhexidine gluconate solution</b> Home use fo CX 0.2% for 60 consecutive days after the end of the first session of scaling.
<b>Experimental: FMD + azithromycin (FMD-AZ)</b> n = 15: Same as with the FMD include the use of azithromycin (500 mg) once daily for 3 consecutive days. Medication was started the same day as the end of the scaling.	<b>Procedure: Full mouth disinfection</b> Procedures for scaling and root planing were performed in a single stage (24 hours) divided into two sessions (60 min per session) on two consecutive days <b>Drug: Azithromycin</b> <b>Azithromycin (500 mg) once daily for 3 consecutive days.</b>
<b>Experimental: Scaling and root planing (SRP)</b> (n = 13): scaling procedures were performed per quadrant (30 min. per quadrant) at weekly intervals between sessions;	<b>Procedure: Scaling and root planing</b> Scaling procedures were performed per quadrant (30 min. per quadrant) at weekly intervals between sessions;
<b>Experimental: SRP + azithromycin (SRP-AZ)</b> n = 11: Same as scaling and root planing group (SRP) with inclusion of the use of azithromycin (500 mg) once daily for 3 consecutive days. Medication was started the same day as the end of the last scaling hemi-arch;	<b>Procedure: Scaling and root planing</b> Scaling procedures were performed per quadrant (30 min. per quadrant) at weekly intervals between sessions; <b>Drug: Azithromycin</b> <b>Azithromycin (500 mg) once daily for 3 consecutive days.</b>
<b>Experimental: SRP + chlorhexidine (SRP-CX)</b> n = 13 : Same as group scaling and root planing (SRP) with the inclusion of home use of CX 0.2% for 60 consecutive days after the end of the first session of scaling	<b>Procedure: Scaling and root planing</b> Scaling procedures were performed per quadrant (30 min. per quadrant) at weekly intervals between sessions; <b>Drug: Chlorhexidine gluconate solution</b> Home use fo CX 0.2% for 60 consecutive days after the end of the first session of scaling.

#### Detailed Description:

Seventy-seven systemically healthy subjects with chronic periodontitis were randomly included in 6 different predefined groups. The following periodontal parameters were evaluated: probing depth, clinical attachment level, plaque index, gingival index and percentage of areas affected by periodontal disease. Microbiologically were evaluated the bacterial load and specific load of five bacteria: The quantification of the bacteria was performed by real-time Polymerase Chain Reaction. The clinical and microbial baseline evaluations were performed (periodontal pre-therapy), 90 and 180 days after treatment.

#### Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 60 Years

Genders Eligible for Study: Both  
 Accepts Healthy Volunteers: No

#### Criteria

##### Inclusion Criteria:

- Diagnosis of slight-moderate chronic periodontitis

##### Exclusion Criteria:

- Those who were making regular use of antibiotics or anti-inflammatory drugs or had done up to three months before the beginning of the study;
- those who were making regular use (twice a day) of oral rinses with chlorhexidine or essential oils or have made regular use within three months prior to study entry;
- individuals with a history of sensitivity to chlorhexidine or azithromycin;
- subjects undergoing periodontal therapy include dental scaling procedures in the 12 months preceding the start of the study;
- subjects with impaired bifurcation or trifurcation class II;
- who required antibiotic prophylaxis for conducting clinical periodontal examination
- subjects with removable partial dentures and removable or fixed orthodontic appliances.

#### ▶ Contacts and Locations

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT02126267

#### Locations

##### Brazil

Douglas Campidelli Fonseca  
 Lavras, Minas Gerais, Brazil, 37200000

#### Sponsors and Collaborators

Centro Universitario de Lavras  
 Federal University of Minas Gerais

#### Investigators

Principal Investigator: Douglas C Fonseca, Ms, University Center of Lavras

#### ▶ More Information

##### Publications:

[Eminoglu G, Han D, Ozdemir G, Tercvahirali T, Wurd C, Atila G, Baylas H, Sorsa T. Effect of azithromycin as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment, on microbiological parameters and gingival crevicular fluid biomarkers in generalized aggressive periodontitis. J Periodontol Res. 2012 Dec;47\(6\):729-38. doi: 10.1111/j.1600-0765.2012.01488.x. Epub 2012 May 9. PubMed](#)

Responsible Party: Douglas Campidelli Fonseca, Master of Science, Centro Universitario de Lavras  
 ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT02126267](#) [History of Changes](#)  
 Other Study ID Numbers: 07172212.3.0000.5148  
 Study First Received: April 21, 2014  
 Last Updated: April 27, 2014  
 Health Authority: Brazil: Ethics Committee

##### Keywords provided by Centro Universitario de Lavras:

periodontal disease  
 therapy  
 anti-bacterial agents  
 Randomized Controlled Trials

##### Additional relevant MeSH terms:

<b>Chlorhexidine</b>	Anti-Infective Agents, Local
<b>Chlorhexidine gluconate</b>	Anti-Infective Agents
<b>Azithromycin</b>	Therapeutic Uses
Periodontal Diseases	Pharmacologic Actions
Periodontitis	Disinfectants
Chronic Periodontitis	Dermatologic Agents
Mouth Diseases	Anti-Bacterial Agents
Stomatognathic Diseases	

ClinicalTrials.gov processed this record on April 29, 2014

## 9 - COMENTÁRIOS SOBRE O ARTIGO PUBLICADO

Posteriormente a defesa desta tese, houve continuidade no desenvolvimento da pesquisa de modo que houvesse um número amostral maior e homogêneo entre os grupos. Assim, um artigo científico foi publicado no *Journal of Periodontology* em dezembro de 2015. Este artigo publicado contém as seguintes diferenças em relação aos resultados apresentados na tese:

- 1- Uma amostra final de 85 indivíduos envolvidos na pesquisa.
- 2- O cálculo amostral final foi feito tendo como desfecho principal a redução da profundidade de sondagem e ganho no nível clínico de inserção.
- 3- Substituição das siglas utilizadas para designar os grupos.
- 4- Inclusão dos dados referentes ao grupo QSNC para a variável *Baseline PD $\geq$ 6mm* na tabela 2.
- 5- Alterações na realização e descrição dos testes estatísticos usados no estudo.
- 6- O artigo também deixa claro que as pequenas alterações em alguns parâmetros podem ser em parte devidas ao fato de ter sido utilizado como critério de inclusão pacientes com periodontite crônica moderada. Dessa forma, a presença de alguns sítios saudáveis pode ter diluído os valores médios encontrados.



## Clinical and Microbiologic Evaluation of Scaling and Root Planing per Quadrant and One-Stage Full-Mouth Disinfection Associated With Azithromycin or Chlorhexidine: A Clinical Randomized Controlled Trial

Douglas Campideli Fonseca,\*† José Roberto Cortelli,† Sheila Cavalca Cortelli,† Luís Otávio Miranda Cota,† Lidiane Cristina Machado Costa,† Marcos Vinicius Moreira Castro,† Andréa Mara Oliveira Azevedo,† and Fernando Oliveira Costa†

**Background:** Conflicting data about the protocol of choice for non-surgical periodontal therapy with adjuvant use are still reported. This study aims to evaluate, through clinical and microbiologic parameters, the systemic use of azithromycin (AZ) and chlorhexidine (CHX) as adjuvants to non-surgical periodontal treatment performed by one-stage full-mouth disinfection (FMD) within 24 hours or conventional quadrant scaling (QS) in four weekly sections.

**Methods:** In this randomized controlled trial, 85 patients diagnosed with chronic periodontitis underwent different treatment protocols, in six groups: three FMD groups and three QS groups, each with no adjuvants, with CHX, and with AZ. Clinical periodontal parameters were recorded, and total and quantitative bacterial counts of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, and *Streptococcus oralis* were measured with real-time polymerase chain reaction at baseline and 90 and 180 days after treatment.

**Results:** In all groups, a significant reduction was observed in the percentage of periodontal diseased sites, gingival index, plaque index, and clinical attachment level gain at 90 days, demonstrating effectiveness of the treatment, independently of the adjuvant. The FMD with CHX group showed higher reduction in probing depth and percentage of periodontal diseases sites, as well as lower total bacterial count, than all the other groups at 180 days.

**Conclusions:** The adjuvant use of AZ did not provide any significant benefit, independently of the treatment protocol. The adjuvant use of CHX showed a more expressive and significant improvement in clinical and microbiologic parameters, especially in the FMD protocol, followed by QS. *J Periodontol* 2015;86:1340-1351.

### KEY WORDS

Azithromycin; chlorhexidine; chronic periodontitis; dental scaling; randomized controlled trial; root planing.

\* Department of Periodontology, University Center of Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brazil.

† Department of Dental Clinics, Oral Pathology, and Dental Surgery; Dentistry School; Federal University of Minas Gerais; Belo Horizonte, Brazil.

† Department of Dentistry, Periodontics Research Division, University of Taubaté, Taubaté, São Paulo, Brazil.

The standard non-surgical periodontal therapy for chronic periodontitis is still conventional quadrant scaling (QS) in four weekly sections performed in one or two quadrants per dental visit. However, based on minimizing potential recontamination of already treated periodontal sites, the one-stage full-mouth disinfection (FMD)<sup>1</sup> technique has been proposed in an attempt to provide fast treatment that includes saliva, mucous membranes, tongue, and tonsils.<sup>1,2</sup>

The FMD protocol proposes one-stage (24-hour) scaling and root planing (SRP) procedures divided into two sessions (60 minutes per session), in two consecutive days, with chlorhexidine (CHX) subgingival irrigation during scaling and daily CHX mouthwash for 2 weeks.<sup>1</sup>

Studies have shown that non-surgical periodontal therapy performed by either QS or FMD leads to similar clinical results.<sup>2-4</sup> On the other hand, some studies have reported better clinical and microbiologic results by FMD over QS.<sup>5-9</sup> Primarily based on the lack of disadvantages, both clinicians and patients have tended to opt for FMD owing to better outcome of the mechanical debridement, reduced need for surgery, lower cost, and more efficient treatment and time management, with less traveling or absence from work for the patient.<sup>10</sup> It should be also highlighted that some additional benefits could arise from other patient-centered variables rather than clinical variables, a topic that has not yet been deeply investigated.

The role of CHX in the FMD protocol has been questioned, as some studies have failed to show additional benefits even after an intense and long period of use.<sup>10</sup> In addition, CHX use could lead to some undesirable side effects, such as change in the sense of taste, tooth staining, irritability and hypersensitivity of the oral mucous membranes, and a few cases of allergies,<sup>11</sup> which ultimately could impair compliance with the protocol. To overcome CHX side effects, variations of the original FMD protocol with the use of different antimicrobials such as essential oils,<sup>12,13</sup> povidone-iodine,<sup>14,15</sup> and antibiotics,<sup>16-20</sup> or even without antimicrobials,<sup>21,22</sup> have been tested. Therefore, to interpret differences in studies' findings, when evaluating short-term treatment protocols, it is important to know whether antimicrobials were used, especially since not all protocols enforce proper FMD.

Among the available systemic antimicrobials, azithromycin (AZ) has been used as an adjuvant to periodontal therapy,<sup>23-25</sup> even in FMD.<sup>16-18</sup> It is a wide-spectrum antibiotic and is taken for fewer days than other formulations, improving patients' compliance.<sup>23,26,27</sup> Some studies have compared AZ in QS with QS alone or placebo.<sup>24,25,27,28</sup>

Currently, the literature shows conflicting data about the protocol of choice for non-surgical periodontal therapy and related adjuvants. Additional studies to

clarify these issues are essential. In this manner, it was hypothesized that the adjuvant use of AZ could have clinical and microbiologic benefits similar to non-surgical periodontal therapy compared with CHX. It could represent a substantial improvement in individuals' compliance, as well as a great decrease in local undesirable effects.

The objective of the present randomized controlled clinical trial is to evaluate, through clinical and microbiologic periodontal parameters, the effectiveness of AZ and CHX adjuvant use in non-surgical periodontal therapy performed through FMD or QS techniques at baseline and 90 and 180 days after therapy.

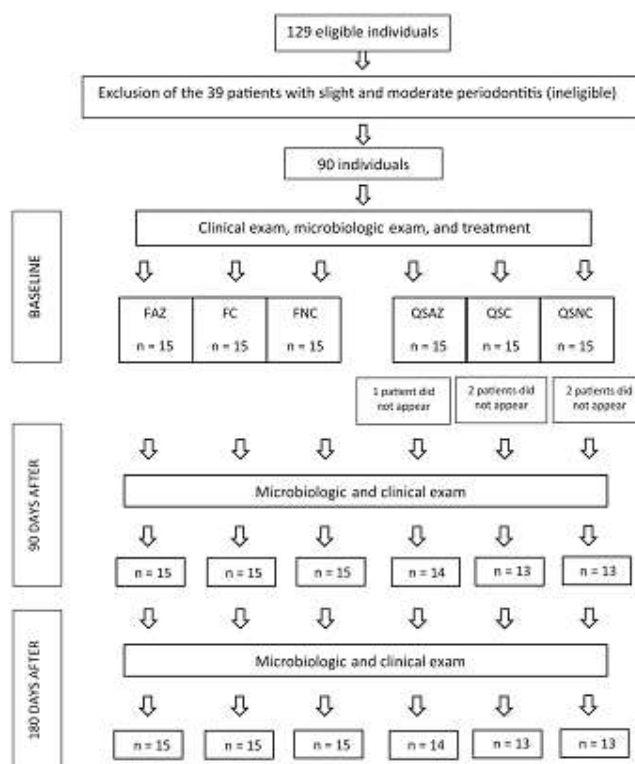
## MATERIALS AND METHODS

### Study Design

The present study is a randomized controlled trial, registered at clinicaltrials.gov (NCT 02215460). It was approved by the Ethics Research Committee of the Federal University of Minas Gerais (CAAE 07172212.3.0000.5149) and the University of Taubaté (521-10), Brazil.

Patients enrolled in the screening service of the Dental School of the Federal University of Minas Gerais and the University of Taubaté during 2011 and 2012 were invited to participate. Participants were informed about the objectives and methods of the study and were included in the study only after signing an informed consent form. The following inclusion criteria were adopted: 1) diagnosis of mild to moderate chronic periodontitis;<sup>29</sup> 2) age 35 to 60 years; 3) both sexes; 4) smokers or non-smokers;<sup>16</sup> and 5)  $\geq 18$  natural teeth. The exclusionary criteria for this study were as follows: 1) regular use of antibiotics or anti-inflammatory drugs or use within 3 months preceding the start of the study; 2) regular use (twice a day) of mouthwashes or regular use within 3 months before study entry; 3) history of sensitivity to CHX and AZ; 4) periodontal therapy including dental SRP procedures in the 12 months preceding the start of the study; 5) bifurcation or trifurcation Class III; 6) antibiotic prophylaxis required for periodontal clinical examination; or 7) removable partial dentures or fixed or removable orthodontic devices.

Sample size calculation was made considering the primary outcome data based on the probing depth (PD) reduction and clinical attachment level (CAL) gain from a previous study.<sup>4,18,30</sup> The reduced microbial count was determined to be the secondary outcome and was based on the a posteriori mean bacterial counts found in the present study. Considering a significance level of 5%, power of 80%, and 15% minimum difference among groups in relation to PD reduction (mean values), a calculated number of  $\approx 12$  individuals per group was determined to be necessary. It is important to note that the coefficient



**Figure 1.**  
Study flowchart according to CONSORT.

of variation for bacterial counts in the present study was  $\approx 15\%$ , indicating study outcome precision.<sup>30</sup> A pilot study for the training, calibration, and agreement of examiners for clinical examinations was previously performed in 20 patients. Data from the pilot study are not included in this study analysis.

Thus, 90 patients (35 males and 55 females, mean age:  $47.6 \pm 9.6$  years) were initially included and allocated to six groups ( $n = 15$  for each group) through a simple random process. Ninety opaque envelopes containing the groups' therapy identifications were sealed, mixed, and numbered sequentially. For each new participant entry in the study, one envelope with the subsequent number from each group was opened by a masked researcher (LOMC).

A full-mouth periodontal clinical examination and microbiologic evaluations were performed at baseline and 90 and 180 days after therapy.

Six measurements of PD and CAL were performed per tooth in all teeth (except third molars) with a periodontal manual probe.<sup>5</sup> The highest value for each site (mesial, buccal, distal, and lingual) was recorded, summarizing four values for each tooth. Furthermore, plaque index (PI),<sup>31</sup> gingival index (GI),<sup>32</sup> and bleeding gingival index (BGI)<sup>33</sup> were recorded. Examiners responsible for clinical evaluations (FOC and JRC) were properly trained and calibrated and were masked to the intervention group. Measurements of PD and CAL were recorded and repeated within 1-week intervals for 10 patients (at all sites) who were randomly selected from both groups. Results showed satisfactory intra- and interexaminer weighted  $\kappa$  values for PD ( $\kappa \geq 0.92$ ) and CAL ( $\kappa \geq 0.94$ ). Intraclass correlation test showed scores  $>0.90$ .

The QS and FMD procedures were performed by four experienced periodontists (DCF, SCC, LCMC, and MVMC) masked to the adjuvant groups. Gracey and McCall curets were used, one independent set of instruments for each group. Instruments were sharpened at each use and discarded after six consecutive uses.

After the initial examination and treatment, five patients did not attend the 90-day evaluation. No sample loss occurred at 180 days. Thus, groups were finalized as follows. 1) FC (FMD with CHX,  $n = 15$ ): full-mouth SRP procedures within 24 hours in two sessions, 60 minutes each session, for two consecutive days, including subgingival irrigation with 1% CHX gel after scaling, tongue brushing with 1% CHX gel for 1 minute, and mouthwashes with 0.12% CHX for 30 seconds at the beginning and at the end of each session, with the last 10 seconds involving gargling. Furthermore, twice-daily 0.12% CHX mouthwash was used for 2 weeks. 2) FNC (FMD without CHX,  $n = 15$ ): full-mouth SRP procedures within 24 hours in two sessions, 60 minutes each session, for two consecutive days without CHX irrigation or CHX mouthwashes. 3) FAZ (FMD with AZ,  $n = 15$ ): full-mouth SRP procedures within 24 hours in two sessions, 60 minutes

**Table 1.**  
**Intra- and Intergroup Comparative Analysis (mean ± SD) of Periodontal Variables at Baseline and 90 and 180 Days After Treatment**

Variable and Group	Time			Intragroup Comparison	P*	
	Baseline (0)	90 Days	180 Days		Group	Time
Mean PD (mm)						
QSAZ	3.31 ± 0.41†	2.21 ± 0.40†	2.18 ± 0.40†	0 = 90 = 180	<0.001	0.003
QSC	2.54 ± 0.91†	2.19 ± 0.76†	2.07 ± 0.77†	0 = 90 / 90 = 180 / 0 > 180		
QSNIC	3.20 ± 0.55*	1.98 ± 0.54†	1.93 ± 0.47†	0 = 90 = 180		
FAZ	2.20 ± 0.41†	2.11 ± 0.41†	1.93 ± 0.42†	0 = 90 = 180		
FC	2.10 ± 0.50*	1.50 ± 0.38§	1.53 ± 0.41§	0 > (90 = 180)		
FNC	2.27 ± 0.60*	2.09 ± 0.52†	2.08 ± 0.52†	0 = 90 = 180		
% Periodontal diseased sites				0 > (90 = 180)	<0.001	0.39
QSAZ	11.26 ± 7.86*	8.96 ± 8.21†	8.42 ± 8.20†			
QSC	14.29 ± 15.34†	9.54 ± 14.58*	8.24 ± 14.76†			
QSNIC	7.79 ± 8.17*	5.31 ± 7.72†	4.57 ± 6.67†			
FAZ	7.70 ± 7.12*	6.37 ± 6.40†	5.06 ± 6.24†			
FC	6.58 ± 7.95*	1.88 ± 3.96†	2.13 ± 3.90†			
FNC	9.48 ± 10.64†	6.26 ± 9.59†	6.34 ± 9.27†			
CAL (mean in mm)				0 > (90 = 180)	0.84	0.17
QSAZ	2.38 ± 0.79*	2.27 ± 0.71†	2.25 ± 0.72†			
QSC	2.45 ± 1.36*	2.3 ± 1.37†	2.23 ± 1.37†			
QSNIC	2.6 ± 1.19*	2.46 ± 1.11†	2.41 ± 1.04†			
FAZ	2.73 ± 1.15*	2.48 ± 1.14†	2.61 ± 1.15†			
FC	2.84 ± 0.95*	2.48 ± 0.81†	2.41 ± 0.80†			
FNC	3.39 ± 0.99*	3.17 ± 0.77†	3.20 ± 0.74†			
PI (%)				0 > (90 = 180)	0.30	0.03
QSAZ	50.79 ± 22.50†	22.64 ± 12.41*	31.33 ± 17.80†	0 = 90 / 90 = 180	<0.001	
QSC	38.29 ± 8.43*	26.35 ± 12.66*	22.32 ± 9.69†	180 / 0 > 180		
QSNIC	44.23 ± 17.55†	32.45 ± 16.48*	25.68 ± 14.45†	0 = 90 / 90 = 180 / 0 > 180		
FAZ	50.09 ± 18.93†	26.68 ± 13.02*	31.66 ± 21.05†	0 > (90 = 180)		
FC	45.11 ± 22.15†	26.28 ± 14.86*	19.48 ± 7.87†	0 > (90 = 180)		
FNC	38.90 ± 20.61†	28.40 ± 12.77*	16.93 ± 11.63†	0 = 90 / 90 = 180 / 0 > 180		

**Table 1. (continued)**  
**Intra- and Intergroup Comparative Analysis (mean  $\pm$  SD) of Periodontal Variables at Baseline and 90 and 180 Days After Treatment**

Variable and Group	Time			Intragroup Comparison	Group	Time	Group $\times$ Time	P*
	Baseline (†)	90 Days	180 Days					
CI (mean)				0 > (90 = 180)	0.56	<0.001	0.30	
QSAZ	37.54 $\pm$ 22.55†	8.92 $\pm$ 7.53†	6.74 $\pm$ 8.08†					
QSC	20.11 $\pm$ 18.79†	9.18 $\pm$ 8.86†	5.08 $\pm$ 5.80†					
QSNC	32.19 $\pm$ 17.29†	13.63 $\pm$ 14.24*	2.39 $\pm$ 2.66†					
FAZ	28.94 $\pm$ 21.55†	7.45 $\pm$ 8.48†	6.54 $\pm$ 10.24†					
FC	28.37 $\pm$ 24.69†	6.5 $\pm$ 5.78†	6.17 $\pm$ 4.60†					
FNC	31.84 $\pm$ 23.17†	11.07 $\pm$ 14.21*	11.09 $\pm$ 14.15†					

\*Analysis of variance based on repeated-measurement planning.

†Intragroup comparison: for each variable, data within a column with different symbols are significantly different (test of multiple comparisons of means [least significant difference]).

each session, for two consecutive days without CHX irrigation or CHX mouthwashes, but with AZ (500 mg) once a day for 3 consecutive days, beginning on the first day of scaling procedures. 4) QSC (SRP per quadrant with CHX, n = 13): SRP procedures per quadrant, 30 minutes for each quadrant, in weekly intervals between sessions, with a daily 0.12% CHX mouthwash, for 60 consecutive days after the end of the first scaling session. 5) QSNC (SRP per quadrant without CHX, n = 13): SRP procedures per quadrant, 30 minutes for each quadrant, in weekly intervals between sessions, without CHX irrigation or CHX mouthwashes. 6) QSAZ (SRP per quadrant with AZ, n = 14): SRP procedures per quadrant, 30 minutes for each quadrant, in weekly intervals between sessions, with AZ (500 mg) once a day for 3 consecutive days, beginning on the first day of scaling procedures.

Figure 1 shows the study flowchart according to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).<sup>34</sup>

#### Sampling for Microbial Analyses

Subgingival samples were collected as previously described.<sup>12</sup> Briefly, eight periodontal sites, two in each quadrant (PD  $\geq$  4 mm associated with bleeding on probing and CAL), were selected for each individual. Each selected tooth was isolated with sterile cotton rolls, and the supragingival plaque was removed with sterile cotton pellets. Paper points<sup>‡</sup> were inserted in the eligible periodontal sites and immediately stored in a minitube and kept on ice (pooled subgingival samples). The bacterial cells were dispersed using a vortex mixer at maximum speed for 1 minute, and the resulting bacterial suspension was stored in a freezer at  $-80^{\circ}\text{C}$  until laboratorial processing.

Genomic DNA (gDNA) was extracted and purified from the pellet using a commercial kit according to the manufacturer's specifications.

Quantification of the total number of bacterial cells and levels of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, and *Streptococcus oralis* was carried out by quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) using a gene analysis assay<sup>†</sup> with a specific set of primers/probes in a real-time PCR system in 25- $\mu\text{L}$  reactions according to the manufacturer's instructions. The qPCR conditions were  $50^{\circ}\text{C}$  for 2 minutes,  $95^{\circ}\text{C}$  for 10 minutes, 40 cycles of  $95^{\circ}\text{C}$  for 15 seconds, and  $60^{\circ}\text{C}$  for 1 minute. The following primers/probes were designed using an online software program:<sup>35</sup> *A. actinomycetemcomitans* (forward: CAA GTC TGA TTA GGT AGT TGG TGG G; reverse: TTC ATT CAC GCG GCA TGG C; probe: 6FAMATC GCT AGC TGG TCT GAG AGG ATG GCCTAMRA); *T. denticola* (forward:

‡ DENTSPLY, Petrópolis, RJ, Brazil.

† Life Technology, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA.

**Table 2.****Intra- and Intergroup Comparison (mean  $\pm$  SD) of PD and CAL at Periodontal Diseased Sites: Baseline and 90 and 180 Days After Treatment**

Variable and Group	Time			Intragroup Comparison (Days)	P*		
	Baseline(0)	90 Days	180 Days		Group	Time	Group $\times$ Time
Baseline PD 4 to 5 mm				0 > (90 = 180)	0.04	<0.001	<0.003
QSAZ	4.38 $\pm$ 0.22 <sup>†</sup>	3.62 $\pm$ 0.73 <sup>†</sup>	3.52 $\pm$ 0.67 <sup>†</sup>				
QSC	4.36 $\pm$ 0.31 <sup>†</sup>	3.07 $\pm$ 1.09 <sup>†</sup>	2.65 $\pm$ 1.14 <sup>†</sup>				
QSNIC	4.48 $\pm$ 0.38 <sup>†</sup>	3.36 $\pm$ 0.93 <sup>†</sup>	3.26 $\pm$ 0.9 <sup>§</sup>				
FAZ	4.39 $\pm$ 0.26 <sup>†</sup>	3.71 $\pm$ 0.62 <sup>†</sup>	3.34 $\pm$ 0.75 <sup>†</sup>				
FC	4.57 $\pm$ 0.30 <sup>†</sup>	2.48 $\pm$ 0.97 <sup>†</sup>	2.47 $\pm$ 1.17 <sup>†</sup>				
FNC	4.35 $\pm$ 0.36 <sup>†</sup>	3.23 $\pm$ 0.85 <sup>†</sup>	3.13 $\pm$ 0.86 <sup>§</sup>				
Baseline PD $\geq$ 6 mm				0 > (90 = 180)	0.26	<0.001	0.49
QSAZ	7.01 $\pm$ 1.10 <sup>†</sup>	5.33 $\pm$ 2.11 <sup>†</sup>	4.97 $\pm$ 1.60 <sup>†</sup>				
QSC	6.99 $\pm$ 0.86 <sup>†</sup>	5.18 $\pm$ 1.68 <sup>†</sup>	4.77 $\pm$ 1.92 <sup>†</sup>				
QSNIC	7.57 $\pm$ 1.10 <sup>†</sup>	5.95 $\pm$ 1.86 <sup>†</sup>	4.50 $\pm$ 1.97 <sup>†</sup>				
FAZ	7.43 $\pm$ 1.37 <sup>†</sup>	5.27 $\pm$ 1.27 <sup>†</sup>	4.59 $\pm$ 1.79 <sup>†</sup>				
FC	7.10 $\pm$ 0.22 <sup>†</sup>	3.00 $\pm$ 1.73 <sup>†</sup>	3.60 $\pm$ 2.30 <sup>†</sup>				
FNC	6.38 $\pm$ 0.44 <sup>†</sup>	4.54 $\pm$ 1.50 <sup>†</sup>	4.25 $\pm$ 1.17 <sup>†</sup>				
Baseline CAL 3 to 4 mm					0.01	<0.001	<0.003
QSAZ	3.36 $\pm$ 0.14 <sup>†</sup>	3.16 $\pm$ 0.46 <sup>†</sup>	3.11 $\pm$ 0.43 <sup>§</sup>	0 = 90 = 180			
QSC	3.33 $\pm$ 0.14 <sup>†</sup>	2.61 $\pm$ 0.80 <sup>†</sup>	2.50 $\pm$ 0.81 <sup>†</sup>	0 > (90 = 180)			
QSNIC	3.39 $\pm$ 0.12 <sup>†</sup>	3.06 $\pm$ 0.6 <sup>§</sup>	3.03 $\pm$ 0.58 <sup>§</sup>	0 > (90 = 180)			
FAZ	3.42 $\pm$ 0.19 <sup>†</sup>	3.37 $\pm$ 0.23 <sup>§</sup>	3.20 $\pm$ 0.27 <sup>†</sup>	0 = 90 = 180			
FC	3.41 $\pm$ 0.13 <sup>†</sup>	2.79 $\pm$ 0.60 <sup>†</sup>	2.78 $\pm$ 0.65 <sup>†</sup>	0 > (90 = 180)			
FNC	3.34 $\pm$ 0.10 <sup>†</sup>	2.99 $\pm$ 0.42 <sup>§</sup>	3.01 $\pm$ 0.38 <sup>§</sup>	0 > (90 = 180)			
Baseline CAL $\geq$ 5 mm					0.51	<0.001	0.048
QSAZ	5.91 $\pm$ 0.86 <sup>†</sup>	4.95 $\pm$ 1.35 <sup>†</sup>	4.74 $\pm$ 1.37 <sup>†</sup>	0 > (90 = 180)			
QSC	5.82 $\pm$ 0.70 <sup>†</sup>	4.69 $\pm$ 1.41 <sup>†</sup>	4.39 $\pm$ 1.45 <sup>†</sup>	0 > (90 = 180)			
QSNIC	5.81 $\pm$ 0.72 <sup>†</sup>	4.86 $\pm$ 1.19 <sup>†</sup>	4.63 $\pm$ 0.99 <sup>†</sup>	0 > (90 = 180)			
FAZ	5.67 $\pm$ 0.48 <sup>†</sup>	5.36 $\pm$ 0.64 <sup>†</sup>	5.1 $\pm$ 0.67 <sup>†</sup>	0 = 90 = 180			
FC	6.01 $\pm$ 0.79 <sup>†</sup>	4.41 $\pm$ 1.01 <sup>†</sup>	4.22 $\pm$ 1.03 <sup>§</sup>	0 > (90 = 180)			
FNC	5.56 $\pm$ 0.55 <sup>†</sup>	4.45 $\pm$ 1.09 <sup>†</sup>	4.43 $\pm$ 1.07 <sup>†</sup>	0 > (90 = 180)			

\*Analysis of variance based on repeated-measurement planning.

†Intragroup comparison: for each variable, data within a column with different symbols are significantly different (test of multiple comparisons of means [least significant difference]).

CCG AAT GTG CTC ATT TAC ATA AAG GT; reverse: GAT ACC CAT CGT TGC CTT GGT; probe: 6FAMATG GGC CCG CGT CCC ATT AGC TAMRA); *P. gingivalis* (forward: ACC TTA CCC GGG ATT GAA ATG; reverse: CAA CCA TGC AGC ACC TAC ATA GAA; probe: VICATG ACT GAT GGT GAA AAC CGT CTT CCC TTC TAMRA); *T. forsythia* (forward: AGC GAT GGT AGC AAT ACC TGT C; reverse: TTC GCC GGG TTA TCC CTC; probe: 6FAMCAC GGG TGA GTA ACGTAMRA); *S. oralis* (forward: TTGGCTCAA-TTCCCTTTGAC; reverse: GTCCAAACAAGCCACCCTT; probe: ACAACATATCAACAGGCGCA); and universal for total bacterial count (forward: TGG AGC ATG TGG TTT AAT TCG A; reverse: TGC GGG ACT TAA CCC AAC A; probe: VICCAC GAG CTG ACG ACA AGC CAT GCATAMRA). The National Center for Biotechnology

Information Blast database was used to check primer/probe specificity.<sup>36</sup>

Absolute quantification of the target organisms was determined by plotting the cycle threshold (Ct) value obtained from each clinical sample against a standard curve generated with known concentrations of reference bacterial strains' gDNA in 10-fold serial dilutions ( $10^2$  to  $10^7$  cells). A negative control (purified PCR-grade water instead of the DNA template) was included in all PCR reactions.

#### Statistical Analyses

Analysis of variance for repeated measures was used to evaluate the effect of treatment protocols in mean values of the clinical parameters of interest (PD, CAL, PI, and GI); as well as in percentage of periodontal

**Table 3.**  
**Evaluation of Total Bacterial Count: Intragroup and Intergroup Comparison (mean  $\pm$  SD)**

Group	Baseline	90 Days	180 Days	Time Comparison (Days)	P*
QSAZ	2,965.47 $\pm$ 5,229.81 <sup>†</sup>	2,529.01 $\pm$ 2,833.54 <sup>†</sup>	7,307.19 $\pm$ 13,298.00 <sup>†</sup>	0 = 90 = 180	0.22
QSC	4,486.03 $\pm$ 4,497.54 <sup>†</sup>	1,710.7 $\pm$ 331.76 <sup>§</sup>	1,114.98 $\pm$ 1,240.10 <sup>†</sup>	0 > 180 > 90	0.001
QSNC	1,113.5 $\pm$ 1,525.68 <sup>†</sup>	157.53 $\pm$ 344.35 <sup>§</sup>	457.5 $\pm$ 833.10 <sup>‡</sup>	(0 = 180) > 90	0.002
FAZ	1,460.59 $\pm$ 1,858.54 <sup>†</sup>	351.38 $\pm$ 511.19 <sup>‡</sup>	1,329.21 $\pm$ 300.50 <sup>‡</sup>	0 = 90 = 180	0.16
FC	4,962.63 $\pm$ 6,118.65 <sup>†</sup>	431.58 $\pm$ 939.99 <sup>‡</sup>	393.64 $\pm$ 580.68 <sup>‡</sup>	0 > 180 > 90	0.001
FNC	8,282.90 $\pm$ 12,527.41 <sup>†</sup>	3,919.70 $\pm$ 7,580.25 <sup>‡</sup>	2,916.39 $\pm$ 4,256.2 <sup>‡</sup>	0 > 180 > 90	0.03
Intergroup comparison (P)		0.001 <sup>†</sup>	0.053 <sup>‡</sup>		

\*Friedman test ( $P < 0.05$ ).

<sup>†</sup><sup>‡</sup>Intergroup comparison: data within a column with different symbols are significantly different (Kruskal-Wallis test;  $P < 0.05$ ).

diseased sites, that is, sites with PD  $\geq 4$  mm and CAL  $\geq 3$  mm; and at the different evaluation times of the study (baseline, 90, and 180 days). When the analysis indicated a significant effect of  $\geq 1$  factors and interactions, the test of multiple comparisons of means (least significant difference<sup>37</sup>) was used. Tests used for this analysis were verified and accepted, i.e., the residual normality (Kolmogorov-Smirnov) and equal variances (Levene). Periodontal affected sites were analyzed with cutoff points for PD (4 to 5 mm and  $\geq 6$  mm) and CAL (3 to 4 mm and  $\geq 5$  mm), taking the baseline measures as a reference. Friedman and Kruskal-Wallis tests were used to compare the total and specific bacterial counts among the groups and evaluation times, when appropriate. Individuals were the unit of analysis. Assumptions for all analyses were verified: normality of the residuals, equal variances, and identification of possible outliers.<sup>37</sup> Analyses were performed using software.<sup>#</sup>

## RESULTS

The study's sample comprised 85 individuals (33 males and 52 females, mean age  $44.6 \pm 8.8$  years, 72 non-smokers and 13 smokers). The groups were homogeneous in regard to sex, age, and smoking status ( $P > 0.05$ ).

Table 1 shows intra- and intergroup comparisons in relation to periodontal clinical parameters at baseline, 90, and 180 days. Groups were homogeneous in relation to all periodontal clinical parameters at baseline. There were no significant differences among groups at 90 and 180 days for percentage of periodontal diseased sites, CAL, PI, or GI. In all groups, a significant reduction was observed in the percentage of periodontal diseased sites, PI, GI, and CAL gain at 180 days of treatment, demonstrating the effective-

ness of treatment protocols independently of the adjuvant. In relation to PD, the QSAZ, QSNC, FAZ, and FNC groups showed no significant reductions at 90 and 180 days. The QSC group showed significant reduction in mean PD only at 180 days, whereas the FC group showed more marked and significant reductions than the other groups at both 90 and 180 days.

It is noteworthy that, when considering the percentage of periodontal diseased sites, FC (mean 6.58 to 2.13) and QSC (14.29 to 8.24) groups presented marked and significant reductions between baseline and 180 days (Table 1).

Table 2 shows the clinical evolution of periodontal diseased sites (that is, sites with PD  $\geq 4$  mm and CAL  $\geq 3$  mm) at baseline stratified by cutoff points in PD and CAL measures. In the different cutoff points adopted, there was a clinical improvement in all groups except QSAZ and FAZ in relation to sites with CAL 3 to 4 mm and FAZ in relation to sites with CAL  $\geq 5$  mm. There were no significant differences among groups when considering sites with PD  $\geq 6$  mm at baseline, demonstrating lower efficiency of all non-surgical treatment protocols to reduce pockets with greater PD. However, it was noteworthy that, at 180 days posttreatment, in relation to sites with PD 4 to 5 mm and CAL 3 to 4 mm, a better result was observed for the FC and QSC groups. Moreover, in periodontal diseased sites with CAL  $\geq 5$  mm at baseline, there was a better result in the FC group, whereas a worse outcome for the FAZ group was observed.

Table 3 shows the inter- and intragroup comparisons in relation to total bacterial counts. The intragroup comparisons did not show significant differences at either evaluation time for the AZ groups. In the QSNC group, differences were observed only at 90 days. In

# SPSS for Windows v.14.0, IBM, Chicago, IL.

**Table 4.**  
**Bacterial Species ( $\times 10^3$ ): Intragroup Comparison (mean  $\pm$  SD)**

Group and Bacteria	Baseline	90 Days	180 Days	Comparison	P*
<b>QSAZ</b>					
Pg	2,334.85 $\pm$ 6,982.34	16.75 $\pm$ 53.35	454.85 $\pm$ 1,490.76	0 = 90 = 180	0.03
So	208.18 $\pm$ 674.92	96.26 $\pm$ 176.93	48.10 $\pm$ 138.82	0 = 90 = 180	0.84
Aa	49.05 $\pm$ 86.36	33.24 $\pm$ 75.29	26.37 $\pm$ 43.02	0 = 90 = 180	0.61
Tf	493.80 $\pm$ 573.85	65.00 $\pm$ 205.81	1,580.21 $\pm$ 4,552.82	(0 = 180) > 90	0.01
Td	2,278.04 $\pm$ 3,258.40	308.87 $\pm$ 949.21	5,840.66 $\pm$ 16,712.84	0 > (90 = 180)	0.001
<b>QSC</b>					
Pg	591 $\pm$ 1,371.45	105.77 $\pm$ 263.56	57.3 $\pm$ 203.73	(0 = 90) > 180	0.03
So	1,394.27 $\pm$ 3,285.01	57.13 $\pm$ 94.72	36.85 $\pm$ 78.39	0 = 90 = 180	0.15
Aa	67.42 $\pm$ 100.92	41.67 $\pm$ 77.77	67.24 $\pm$ 139.10	0 = 90 = 180	0.12
Tf	566.48 $\pm$ 953.49	116.99 $\pm$ 233.74	235.94 $\pm$ 310.51	0 = 90 = 180	0.48
Td	18,569.89 $\pm$ 27,353.60	1,074.26 $\pm$ 2,540.34	3,682.06 $\pm$ 5,797.01	0 = 90 = 180	0.09
<b>QSNZ</b>					
Pg	153.36 $\pm$ 474.89	142.11 $\pm$ 404.81	54.63 $\pm$ 196.10	(0 = 90) > 180	0.007
So	100.56 $\pm$ 145.58	58.65 $\pm$ 139.87	40.53 $\pm$ 87.95	0 = 90 = 180	0.52
Aa	17.03 $\pm$ 30.86	32.37 $\pm$ 72.86	27.93 $\pm$ 56.10	0 = 90 = 180	0.12
Tf	42.45 $\pm$ 99.18	40.86 $\pm$ 145.79	372.33 $\pm$ 1,341.62	0 = 90 = 180	0.14
Td	558.03 $\pm$ 1,068.14	492.91 $\pm$ 1,489.59	1,591.86 $\pm$ 5,660.08	0 = 90 = 180	0.13
<b>FAZ</b>					
Pg	4,140.23 $\pm$ 7,197.29	0.18 $\pm$ 0.58	76.41 $\pm$ 295.84	0 > (90 = 180)	0.003
So	58.74 $\pm$ 202.86	69.04 $\pm$ 141.44	15.35 $\pm$ 30.59	90 > (0 = 180)	0.03
Aa	28.95 $\pm$ 53.86	35.27 $\pm$ 67.43	50.69 $\pm$ 93.64	0 = 90 = 180	0.06
Tf	1,297.1 $\pm$ 2,508.50	27.24 $\pm$ 101.10	288.09 $\pm$ 963.67	0 > (90 = 180)	0.001
Td	18,672.54 $\pm$ 28,358.55	2.36 $\pm$ 4.16	0.94 $\pm$ 1.42	0 > 90 > 180	0.001
<b>FC</b>					
Pg	988.93 $\pm$ 1,723.32	831.95 $\pm$ 1,878.61	82.75 $\pm$ 223.85	(0 = 90) > 180	0.001
So	1,509.90 $\pm$ 3,398.78	122.38 $\pm$ 386.84	26.52 $\pm$ 56.71	0 > (90 = 180)	0.001
Aa	226.83 $\pm$ 583.26	9.77 $\pm$ 16.25	24.24 $\pm$ 51.06	0 > (90 = 180)	0.02
Tf	1,361.63 $\pm$ 2,413.08	209.75 $\pm$ 568.05	157.96 $\pm$ 338.50	0 = 90 = 180	0.07
Td	8,169.11 $\pm$ 15,347.63	2,072.47 $\pm$ 4,429.73	954.14 $\pm$ 2,034.31	0 > (90 = 180)	0.02
<b>FNC</b>					
Pg	749.69 $\pm$ 1,607.34	1.06 $\pm$ 2.97	92.85 $\pm$ 283.67	0 = 90 = 180	0.18
So	143.61 $\pm$ 378.49	353.07 $\pm$ 840.76	20.42 $\pm$ 45.58	0 = 90 = 180	0.85
Aa	61.88 $\pm$ 78.05	67.13 $\pm$ 117.06	27.28 $\pm$ 52.25	0 = 90 = 180	0.40
Tf	584.30 $\pm$ 1,011.40	137.11 $\pm$ 299.33	126.72 $\pm$ 341.17	0 > (90 = 180)	0.02
Td	4,438.17 $\pm$ 8,614.02	568.34 $\pm$ 1,125.15	734.84 $\pm$ 1,308.45	0 = 90 = 180	0.06

Pg = *P. gingivalis*; So = *S. oralis*; Aa = *A. actinomycetemcomitans*; Tf = *T. forsythia*; Td = *T. denticola*.  
 \*Friedman test.

the other groups, a significant reduction was observed at both evaluation times, and this reduction was higher at 180 days for the FC, FNC, and QSC groups than at 90 days. In the intergroup comparisons, no significant differences were observed at baseline. However, higher reductions occurred in the FC group and lower reductions in the QSAZ group.

The intragroup comparison for the studied pathogens showed that there was a significant reduction in the FC group in relation to *P. gingivalis*, *S. oralis*,

*A. actinomycetemcomitans*, and *T. denticola*. In the QSC and QSNZ groups, there was a reduction only in *P. gingivalis*. Among the groups that were treated with AZ, the FAZ group showed a significant reduction in *P. gingivalis*, *S. oralis*, *T. forsythia*, and *T. denticola*, whereas the QSAZ group showed a reduction in *T. denticola* and *T. forsythia*. The FNC group showed a significant reduction only in *T. forsythia* (Table 4).

The intergroup comparisons of bacterial species showed that at the 90-day evaluation there was



**Table 5.**  
**Bacterial Species: Intergroup Comparison**

Bacteria and Group	Baseline		90 Days		180 Days	
	Comparison	P*	Comparison	P*	Comparison	P*
Pg	QSAZ = QSC = QSNC = FAZ = FC = FNC	0.07	FC > (QSNC, QSAZ, FNC, FAZ); QSC > (QSAZ, FNC, FAZ)	0.01	QSAZ = QSC = QSNC = FAZ = FC = FNC	0.28
So	QSAZ = QSC = QSNC = FAZ = FC = FNC	0.09	QSAZ = QSC = QSNC = FAZ = FC = FNC	0.94	QSAZ = QSC = QSNC = FAZ = FC = FNC	0.80
Ag	QSAZ = QSC = QSNC = FAZ = FC = FNC	0.07	(FNC, QSAZ) > (FC, QSNC); FAZ > QSNC	0.02	QSAZ = QSC = QSNC = FAZ = FC = FNC	0.88
Tf	QSAZ = QSC = QSNC = FAZ = FC = FNC	0.07	(QSC, FNC, FC) > (QSAZ, FAZ)	0.02	QSAZ = QSC = QSNC = FAZ = FC = FNC	0.13
Td	(FAZ, QSC, FC, QSAZ) > QSNC	0.048	(QSC, FC, FNC) > (QSAZ, FAZ)	0.002	QSC > (QSAZ, QSNC, FAZ); (FC, FNC, QSAZ, QSNC) > FAZ	<0.001

Pg = *P. gingivalis*; So = *S. oralis*; Ag = *A. actinomycetemcomitans*; Tf = *T. forsythia*; Td = *T. denticola*.  
\*Fruskal–Alvalls test.

a significant *T. denticola* reduction in the AZ groups. At 180 days, a higher count was observed in the QSC group. At 90 days, the QSAZ and FNC groups showed higher *A. actinomycetemcomitans* counts; this difference did not occur at 180 days. For *P. gingivalis*, a higher count was found for the FC group at 90 days, but at 180 days there was no statistically significant difference among the groups. For *S. oralis*, there is no statistically significant difference among the groups at any evaluation time (Table 5).

## DISCUSSION

Since the introduction of the FMD<sup>1</sup> protocol, the literature has shown conflicting data regarding the non-surgical periodontal therapy protocol of choice and the better associated adjuvant. Many studies have revealed better clinical and microbiologic results for the FMD protocol.<sup>10</sup> However, other studies<sup>14,15,38,39</sup> have failed to demonstrate such results. Moreover, studies have shown some additional benefits of the FMD protocol such as higher adherence rates, lower cost, and fewer treatment sessions, as well as less need for surgery.<sup>21,38</sup> However, CHX use could lead to undesirable side effects such as change in sense of taste, tooth staining, irritability and hypersensitivity of the oral mucous membranes,<sup>40</sup> and some cases of allergies, which can impair compliance with the protocol.<sup>10,11</sup>

In this context, it was hypothesized that changing CHX to AZ could bring similar beneficial effects in relation to clinical and microbiologic parameters for both FMD and QS techniques, representing a substantial improvement in patients' adherence to non-surgical periodontal treatment. Nonetheless, this hypothesis was rejected, since groups treated with adjuvant AZ did not show statistically significant differences in PD and percentage of periodontal diseased sites reductions or lower microbial levels at different times of evaluation.

When the results of the overall reduction of mean CAL and PD measures for all groups were analyzed, they could be interpreted as clinically insignificant. However, it should be emphasized that individuals in the present study had moderate periodontitis, and that the results were diluted by the mean values of healthy sites. However, in percentage of periodontal diseased sites, an expressive and significant reduction for FC and QSC groups was reported.

Moreover, the FC group showed lower mean values of PD, percentage of periodontal diseased sites, PI, GI, and total bacterial count at 90 days, which was maintained at 180 days, compared with the other groups. In this group, only the *T. forsythia* counts were not reduced. The QSC group had a different pattern over time, since significant differences in PD and percentage of periodontal diseased sites were observed only at 180 days, with a reduction in total bacterial

counts at 90 days but an increase at 180 days. In this group, the reduction of bacterial counts occurred only for *P. gingivalis*.

Clinical and microbiologic results from the present study at 90 and 180 days differ partially from others in the literature. Longitudinal studies using systemic antimicrobials with a 2-year<sup>39</sup> or 6-week<sup>40</sup> monitoring period showed clinical benefits but with no microbiologic differences.

The periodontal literature has shown controversial data about the beneficial effects of the adjuvant use of antimicrobials in clinical<sup>41,42</sup> and microbiologic<sup>28,40,41</sup> parameters. The better clinical and microbiologic results presented by FC in comparison to the FNC and QSN groups could be explained by the interaction between the 24-hour period of SRP (fast disinfection) and the use of CHX for 60 days (highlighting its antimicrobial properties).<sup>10,11,41</sup>

On the other hand, a randomized clinical trial comparing FDM with and without CHX showed no differences in the periodontal clinical parameters PD and CAL at 3, 6, and 12 months after treatment.<sup>43</sup> In addition, a recent systematic review and meta-analysis designed to evaluate the clinical effect of FMD compared with QS showed no benefit of FMD over QS for changes in PD and gain in CAL. The authors emphasize that in clinical practice, the decision to select one approach to non-surgical periodontal therapy over another should include patient preference and the convenience of the treatment schedule.<sup>44</sup>

However, a scientific explanation for the success of this concept has not yet been obtained. A reduction in the probability of bacterial cross-contamination, optimal combination/application of antiseptics and/or the Shwartzman reaction<sup>45</sup> may be contributing factors. More studies are needed to explore in greater detail the potential of one-stage full-mouth disinfection and improve its applicability and benefits.<sup>10</sup>

Although there were positive results in the present study, the extended time of CHX use was associated with adverse events such as tooth staining, taste changing, and difficulties in patients' adherence and side effects over the course of 60 days.

In the present study, the choice of AZ as an adjuvant to non-surgical periodontal therapy was based on the following characteristics: its broad spectrum of action, fast leukocyte and fibroblast absorption, slow release in soft tissues, and reduced number of days of intake, which can contribute to patients' adherence.<sup>23,26,27</sup> Some studies have shown positive results for AZ adjuvant use in FMD.<sup>16,18</sup> Other studies have compared QS plus AZ with QS plus placebo.<sup>24,27,28</sup>

However, it is important to highlight that the groups treated with AZ did not show a significant reduction in total bacterial count, which could have negatively affected the clinical results. Several studies have in-

dicated that the presence of periodontal pathogens (persisting or reestablished after treatment) was associated with a negative clinical outcome.<sup>6,10,13</sup> Results from the present study are supported by previous studies<sup>27,28</sup> that compared SRP + AZ (test group) with SRP + placebo (control group) and did not find significant differences in clinical and microbiologic responses among the groups.

One possible explanation for the unfavorable results in the groups treated with AZ could be that antibiotic prescription in periodontology is currently made in an empirical way or based on estimates of the pathogens most likely related to periodontitis.<sup>41</sup> Moreover, deep periodontal pockets could harbor microorganisms with different antibiotic sensitivity. This fact could have led to the unfavorable results in sites showing higher PD values in the FC group.

One potential advantage of the present study is the comparison of six different non-surgical periodontal treatment protocols and the clinical and microbiologic quantitative evaluation for 180 days, a very desirable achievement in intervention studies. Moreover, larger, multicenter studies are required to confirm whether the present findings are generalizable to other populations of individuals with periodontitis.

## CONCLUSIONS

It was concluded that the adjuvant use of AZ did not provide any significant benefit, independently of the treatment protocol. The adjuvant use of CHX showed a more expressive and significant improvement in clinical and microbiologic parameters, especially in the FMD protocol, followed by QS.

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by Productivity Research fellows (PQ) and the National Program of Academic Cooperation (PROCAD) grant 552264/2011-3 from National Council of Scientific and Technological Development (CNPq), Brasilia, Brazil (to FOC). The authors report no conflicts of interest related to this study.

## REFERENCES

1. Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: Short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res* 1995;74:1459-1467.
2. Eberhard J, Jervae-Strom P-M, Needleman I, Worthington H, Jepsen S. Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2008;35:591-604.
3. Lang NP, Tan WC, Krähenmann MA, Zwahlen M. A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35(Suppl. 8): 8-21.

4. Swierkot K, Nonnenmacher CI, Mutters R, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. One-stage full-mouth disinfection versus quadrant and full-mouth root planing. *J Clin Periodontol* 2009;36:240-249.
5. Bollen CM, Mongardini C, Papaioannou W, Van Steenberghe D, Quirynen M. The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol* 1998;25:56-66.
6. De Soete M, Mongardini C, Peuwels M, et al. One-stage full-mouth disinfection. Long-term microbiological results analyzed by checkerboard DNA-DNA hybridization. *J Periodontol* 2001;72:374-382.
7. Mongardini C, Van Steenberghe, Dekeyser C, Quirynen M. One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol* 1999;70:632-645.
8. Papaioannou W, Bollen CM, Quirynen M. One-stage full-mouth disinfection to overcome intra-oral transmission of periodontopathogens. *Anaerobe* 1997;3:163-168.
9. Quirynen MC, Pauwels M, Bollen CML, Eldere JV, Van Steenberghe D. One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. II. Long-term impact on microbial load. *J Periodontol* 1999;70:646-656.
10. Teughels W, Dekeyser C, Van Essche M, Quirynen M. One-stage, full-mouth disinfection: Fiction or reality? *Periodontol* 2000 2009;50:39-51.
11. Varoni E, Tarce M, Lodi G, Carrassi A. Chlorhexidine (CHX) in dentistry: State of the art. *Minerva Stomatol* 2012;61:399-419.
12. Cavalca Cortelli S, Cavallini F, Regueira Alves MF, Alves Bezerra A Jr., Queiroz CS, Cortelli JR. Clinical and microbiological effects of an essential-oil-containing mouth rinse applied in the "one-stage full-mouth disinfection" protocol — A randomized double-blinded preliminary study. *Clin Oral Investig* 2009;13:189-194.
13. Cortelli SC, Cortelli JR, Holzhausen M, et al. Essential oils in one-stage full-mouth disinfection: Double-blind, randomized clinical trial of long-term clinical, microbial and salivary effects. *J Clin Periodontol* 2009;36:333-342.
14. Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, et al. Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol* 2005;32:734-743.
15. Zanatta GM, Bittencourt S, Nociti FH Jr., Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ. Periodontal debridement with povidone-iodine in periodontal treatment: Short-term clinical and biochemical observations. *J Periodontol* 2006;77:498-505.
16. Gomi K, Yashima A, Nagano T, Kanazashi M, Maeda N, Arai T. Effects of full-mouth scaling and root planing in conjunction with systemically administered azithromycin. *J Periodontol* 2007;78:422-429.
17. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009;80:364-371.
18. Yashima A, Gomi K, Maeda N, Arai T. One-stage full-mouth versus partial-mouth scaling and root planing during the effective half-life of systemically administered azithromycin. *J Periodontol* 2009;80:1406-1413.
19. Varela VM, Heller D, Silva-Senem MX, Torres MC, Colombo AP, Feres-Filho EJ. Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: A 6-month randomized controlled trial. *J Periodontol* 2011;82:1121-1130.
20. Scharf S, Wohlfeil M, Siegelin Y, Schacher B, Dannewitz B, Eickholz P. Clinical results after nonsurgical therapy in aggressive and chronic periodontitis. *Clin Oral Investig* 2014;18:453-460.
21. Quirynen M, Mongardini C, De Soete M, et al. The role of chlorhexidine in the treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol* 2000;27:578-589.
22. Apatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. *J Clin Periodontol* 2004;31:152-159.
23. Fujise O, Miura M, Hamachi T, Aida Y, Nishimura F. Regenerative effect of azithromycin on periodontitis with different levels of gingival inflammation: Three case reports. *Aust Dent J* 2014;59:245-251.
24. Muniz FW, de Oliveira CC, de Sousa Carvalho R, Moreira MM, de Moraes ME, Martins RS. Azithromycin: A new concept in adjuvant treatment of periodontitis. *Eur J Pharmacol* 2013;705:135-139.
25. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, et al. Clinical and microbiological effects of systemic azithromycin in adjunct to nonsurgical periodontal therapy in treatment of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* associated periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial [published online ahead of print July 17, 2014]. *J Invest Clin Dent*. doi:10.1111/jicd.12115.
26. Hirsch R, Deng H, Laohachai MN. Azithromycin in periodontal treatment: More than an antibiotic. *J Periodontol Res* 2012;47:137-148.
27. Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, et al. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011;38:838-846.
28. Han B, Emingil G, Özdemir G, et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of generalized severe chronic periodontitis: Clinical, microbiologic, and biochemical parameters. *J Periodontol* 2012;83:1480-1491.
29. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
30. Braga RR, Carvalho MA, Bruña-Romero O, et al. Quantification of five putative periodontal pathogens in female patients with and without chronic periodontitis by real-time polymerase chain reaction. *Anaerobe* 2010;16:234-239.
31. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II: Correlation between oral hygiene and periodontal conditions. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-135.
32. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I: Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
33. Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding — A leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 1971;15:107-113.
34. CONSORT 2010 Statement. Available at: <http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/CONSORT%202010%20Statement/CONSORT%202010%20Statement%20-%20BMJ.pdf>. Accessed March 8, 2013.

35. Primer3 software; v.4.0. Available at: <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>. Accessed April 7, 2015.
36. Basic Local Alignment Search Tool (BLAST). Available at: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>. Accessed April 7, 2015.
37. Milliken GA, Jonhson DE. *Analysis of Messy Data*. New York: Chapman and Hall; 1992.
38. Jervøe-Strom P-M, Semaan E, AlAhdab H, Engel S, Fimmers R, Jepsen S. Clinical outcomes of quadrant root planing versus full-mouth root planing. *J Clin Periodontol* 2006;33:209-215.
39. Mdala I, Olsen I, Haffajee AD, Socransky SS, de Blasio BF, Thoresen M. Multilevel analysis of bacterial counts from chronic periodontitis after root planing/scaling, surgery, and systemic and local antibiotics: 2-year results. *J Oral Microbiol* 2013;5:1-14.
40. Schwarzberg K, Le R, Bharti B, et al. The personal human oral microbiome obscures the effects of treatment on periodontal disease. *PLoS One* 2014;9:e86708.
41. Emingil G, Han B, Ozdemir G, et al. Effect of azithromycin, as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment, on microbiological parameters and gingival crevicular fluid biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol Res* 2012;47:729-739.
42. Mombelli A, Cionca N, Almaghlooth A. Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? *Periodontol* 2000 2011;55:205-216.
43. Santos VR, Lima JA, Miranda TS, et al. Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: Twelve-month clinical outcomes: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2013;40:155-162.
44. Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Strom PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD004622.
45. Aguilón JC, Ferreira V, Núñez E, et al. Immunomodulation of LPS ability to induce the local Shwartzman reaction. *Scand J Immunol* 1996;44:551-555.

Correspondence: Prof. Fernando Oliveira Costa, School of Dentistry, Department of Periodontology, Federal University of Minas Gerais, Antônio Carlos Avenue, 6627, Pampulha, PO Box 359, Belo Horizonte 31270-901, Minas Gerais, Brazil. Fax: +55 31 3284 2466; e-mail: focperio@uol.com.br and douglas.perio@gmail.com.

Submitted April 7, 2015; accepted for publication July 14, 2015.