

USO DE ANTIMICROBIANOS LOCAIS EM PERIODONTIA: UMA ABORDAGEM CRÍTICA

Use of local antimicrobials in periodontics: A critical approach

Ana Luísa Teixeira Meira¹, Sylvania Maria Correia Todescan², Eduardo Azoubel², Sandro Bittencourt³, Maria Cecília Fonsêca Azoubel²

RESUMO

A presença da placa bacteriana representa o principal fator etiológico envolvido na iniciação e progressão da doença periodontal inflamatória. O tratamento instituído para esta patologia baseia-se essencialmente na eliminação dos patógenos periodontais, através do debridamento mecânico. Entretanto, nem sempre a raspagem e alisamento radicular promovem resultados clínicos satisfatórios, guiando o profissional a buscar meios alternativos para este tratamento. Neste sentido surgiram os antimicrobianos de ação local, sendo atualmente empregados: gel de metronidazol, chip de clorexidina, fibra de tetraciclina, esferas de minociclina e gel de doxiciclina. Diversos relatos na literatura sustentam o emprego desses dispositivos e comprovam a sua eficácia clínica. No entanto, aspectos como custo e acessibilidade vêm sendo discutidos a fim de avaliar a real aplicabilidade. O objetivo desta revisão de literatura é fazer uma abordagem crítica a respeito da utilização de antimicrobianos locais no tratamento da doença periodontal enfatizando as suas indicações, vantagens, desvantagens, custo, viabilidade clínica e eficácia terapêutica.

UNITERMOS: agentes antimicrobianos locais; doença periodontal; tratamento periodontal. R Periodontia 2006; 17:00-00.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma patologia infecciosa cuja etiologia primária é bacteriana e que acomete os tecidos periodontais, podendo resultar na perda progressiva de inserção conjuntiva e osso alveolar (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1999).

A cavidade oral abriga um sistema ecológico complexo constituído por mais de 500 espécies de bactérias, sendo em sua maioria anaeróbias estritas ou facultativas. Este sistema se mantém em equilíbrio quando presente em um ambiente bucal sadio, onde os hábitos de higiene são praticados regularmente e com eficiência. Contrariamente, a quebra dessa homeostasia ocorre primariamente pela deficiência do controle mecânico da placa dental bacteriana (GABARRA *et al*, 1997; SLOTS, 2002).

Uma vez instalada a doença periodontal, a terapia inicial consiste na raspagem, alisamento radicular e debridamento mecânico das superfícies, com o objetivo de promover a desinfecção através da remoção de microrganismos patogênicos encontrados no biofilme (GABARRA *et al*, 1997; DRISKO, 2001).

Quando a terapia convencional isoladamente não alcança o sucesso almejado, o uso adicional de antibióticos torna-se uma opção de terapia viável que visa reduzir ou suprimir a microbiota patogênica e, dessa forma, tentar

¹ Especialista em Periodontia - ABO-Ba

² Professores do Curso de Odontologia da Fundação Babiana para o Desenvolvimento das Ciências (FBDC)

³ Doutorando em Clínica Odontológica - Área de Periodontia - FOP/Unicamp

promover ganhos clínicos relevantes (RUDHART *et al*, 1998; DRISKO, 2001). Nas duas últimas décadas, uma grande variedade de agentes antimicrobianos de uso local ou sistêmico têm surgido com a finalidade de auxiliar no tratamento da doença periodontal, agindo como adjuvantes do tratamento convencional (HEASMAN *et al*, 2001).

Dentre os antimicrobianos de ação local, muitos têm demonstrado eficácia clínica, especialmente em pacientes em terapia de manutenção e como complementares à raspagem e alisamento radicular, a exemplo dos fármacos metronidazol, clorexidina e tetraciclina (HEASMAN *et al*, 2001). No entanto, esta afirmação não é unânime e alguns estudos sustentam o contrário (COSYN & SABZEVAR, 2005). Em associado, alguns aspectos como custo e acessibilidade vêm sendo discutidos.

O objetivo desta revisão de literatura é fazer uma abordagem crítica acerca da utilização de antimicrobianos locais no tratamento da doença periodontal enfatizando as suas indicações, vantagens, desvantagens, custo, viabilidade clínica e eficácia terapêutica.

REVISÃO DE LITERATURA

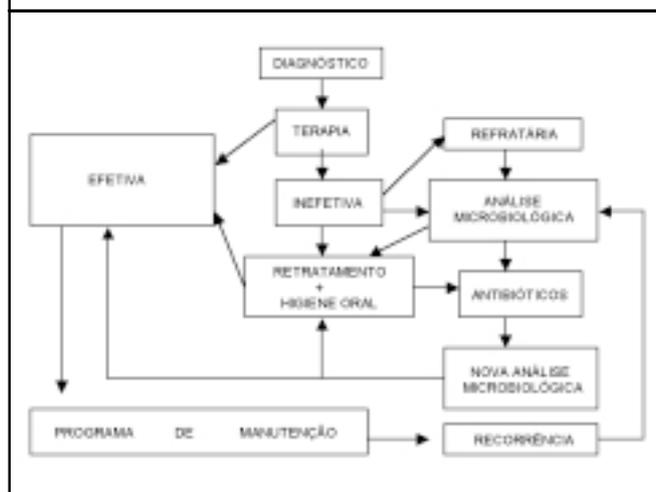
A placa bacteriana representa o principal fator etiológico envolvido na iniciação e progressão da doença periodontal inflamatória (SALVI *et al*, 2002), e embora a literatura seja consonante quanto à complexidade da patogênese dessa doença, que envolve também a resposta imunoinflamatória do hospedeiro, há ampla comprovação científica do papel da placa bacteriana, como fator desencadeante do processo patológico (WALKER & KARPINIA, 2002).

A terapia básica para remissão da doença periodontal inclui a raspagem e alisamento radicular, cuja função é remover cálculo e placa dental, e assim modificar o ambiente bacteriano, estabelecendo condições que permitam o indivíduo controlar o surgimento e a maturação de nova placa. Entretanto, os tecidos periodontais e túbulos dentinários podem servir como reservatórios para os periodontopatógenos. Neste sentido surgiram os antibióticos de liberação local, aplicados diretamente no interior da bolsa periodontal, com a finalidade de alcançar as bactérias remanescentes (GRIFFITHS *et al*, 2000; WALKER & KARPINIA, 2002) (**figura 1**).

Os sistemas de liberação local consistem em um reservatório do antimicrobiano e de um veículo que controla o padrão de liberação do medicamento. O objetivo deste sistema é a manutenção de concentrações efetivas dos agentes quimioterápicos por longos períodos no sítio, a fim de reduzir a microbiota patogênica subgingival, modular a resposta inflamatória do hospedeiro e, dessa forma, minimizar os efeitos da destruição tecidual, mesmo havendo a eliminação da droga através do fluxo do flui-

Figura 1

QUADRO ESQUEMÁTICO SOBRE INSTITUIÇÃO DE TERAPIAS PERIODONTAIS (WINKELHOFF *ET AL*, 1996).



do gengival, que possui uma capacidade de renovação de 20 μ l por hora (PERNO, 2001; SALVI *et al*, 2002; QUERIDO & CORTELLI, 2003). No entanto, é necessário enfatizar que o emprego de antibióticos não constitui uma terapia substituta à instrumentação periodontal, pois a bactéria presente no biofilme, estrutura extremamente organizada, pode sobreviver, até mesmo, a altas concentrações destas drogas (WALKER & KARPINIA, 2002).

Os antimicrobianos de ação local apresentam tentadoras vantagens como: podem atingir altas concentrações quando comparadas com os antibióticos de uso sistêmico; sua aplicação profissional independe da adesão e colaboração dos pacientes; não estão relacionados à eventos adversos relevantes, sobretudo no trato gastrointestinal ou no aparelho genitourinário, além de reduzir o risco de desenvolvimento de resistência à droga pelas populações bacterianas existentes no corpo (RAMS & SLOTS, 1996).

Por outro lado, estes dispositivos também possuem algumas desvantagens, que podem limitar ou até mesmo inviabilizar o seu emprego, como: dificuldade em posicionar o agente antimicrobiano nas bolsas periodontais e lesões de furca; falta de colaboração, habilidade manual e de conhecimento anatômico por parte do paciente quando o agente é empregado em associação aos cuidados de higiene bucal domésticos; aumento do tempo dispendido na aplicação profissional em presença de numerosas lesões avançadas; limitação, por uma única exposição, da substantividade da droga; aplicação local dentro das bolsas periodontais não atingem os patógenos periodontais que residem áreas adjacentes ao tecido conjuntivo gengival ou superfícies orais extra-bolsa, o que aumenta o risco de uma reinfecção posterior e recorrência da doença em áreas já tratadas (RAMS &

SLOTS, 1996).

Existem hoje, no mercado internacional, cinco tipos de antimicrobianos de ação local que são usualmente empregados como adjuvantes no tratamento da doença periodontal: gel de metronidazol, chip de clorexidina, fibra de tetraciclina, esfera de minociclina e gel de doxiciclina.

ANTIMICROBIANOS DE AÇÃO LOCAL

1. APRESENTAÇÕES E MECANISMOS DE AÇÃO

1.1 GEL DE METRONIDAZOL

O gel de metronidazol, comercialmente conhecido como Elyzol®, é um antimicrobiano bioabsorvível, composto por benzoato de metronidazol a 25% (princípio ativo), adicionado a uma matriz contendo glicerol e óleo. Apresenta efetividade contra microrganismos predominantes na microbiota subgingival devido ao efeito bactericida contra espécies anaeróbias (STOLZE, 1995; RUDHART *et al*, 1998).

Seu mecanismo de ação inicia-se quando o produto é inserido no sítio periodontal selecionado e o fármaco atinge seu ponto de fusão em torno de 30°C. A partir daí, agirá aderindo-se à parede da bolsa periodontal e ao entrar em contato com qualquer substância aquosa, espontaneamente, o fluido viscoso de cristais é transformado em gel. Nesta fase, o gliceril mono-oleato, é decomposto por lipases e o benzoato de metronidazol é lentamente liberado no interior da bolsa periodontal. Esta droga provocará a morte celular bacteriana interferindo na síntese do ácido nucléico (STOLZE, 1995; PERINETTI *et al*, 2004).

1.2 CHIP DE CLOREXIDINA

O gluconato de clorexidina é um agente antimicrobiano de amplo espectro, efetivo contra microrganismos orais anaeróbios e aeróbios, gram negativos e positivos, os quais envolvem os periodontopatógenos.

O PerioChip®, como é comercialmente conhecido, apresenta-se na forma de um chip, contendo 2,5 mg de clorexidina, incorporado em uma matriz biodegradável de gelatina hidrolisada, glicerol e água purificada (HEASMAN *et al*, 2001).

Seu mecanismo de ação baseia-se na natureza dicatiônica da molécula, em que a carga positiva da clorexidina é prontamente adsorvida à parede celular dos microrganismos que, por sua vez, possuem carga negativa, promovendo a ruptura desta, com conseqüente perda do conteúdo intracelular. Quando em altas concentrações apresenta efeito bactericida, causando a precipitação do citoplasma bacteriano (JONES, 1997).

Quando inserido no seu local de ação, o PerioChip® atinge um pico inicial de concentração de 2000 µg/ml de clorexidina no fluido crevicular. Em associação, a concentração da droga per-

manece acima da Concentração Inibitória Mínima por mais de nove dias (HEASMAN *et al*, 2001).

1.3 FIBRAS DE TETRACICLINA 25%

As fibras de tetraciclina constituem um sistema não absorvível de antimicrobiano de liberação local. As fibras de acetato vinil etileno monolítico impregnadas de tetraciclina (12,7 mg), conhecidas comercialmente como Actisite® são compostas por um copolímero plástico, biologicamente inerte, onde o pó de hidrocloreto de tetraciclina a 25% é incorporado. Este sistema, por não ser absorvível, requer sua remoção do interior da bolsa periodontal após o período de ação de sete a dez dias (PERNO, 2001).

O Actisite® provê concentrações, da droga, maiores que 1300 µg/ml, por um período maior que dez dias após sua inserção em sítios subgingivais, agindo na inibição da síntese protéica bacteriana. Seus efeitos antimicrobianos, como agente bacteriostático, já estão bem esclarecidos, porém existem evidências que esta classe de drogas possa ter efeitos antiinflamatórios, devido à sua habilidade em bloquear a atividade da enzima colagenolítica (LAMSTER *et al*, 1996).

1.4 ESFERAS DE MINOCICLINA

A minociclina, de nome comercial Arestin®, é um antibiótico semi-sintético, de amplo espectro, derivado da tetraciclina, cuja atividade antimicrobiana baseia-se na inibição da síntese protéica (PERNO, 2001; MARTÍNEZ & PLAZA, 2003).

O conteúdo de 1 mg de minociclina é inserido em um efetivo sistema de liberação que, por sua vez, é microencapsulado em 3 mg de um polímero bioadesivo e bioabsorvível. As microesferas são inseridas subgingivalmente até alcançar a base da bolsa periodontal onde são prontamente aderidas, e então o fluido crevicular agirá hidrolisando o polímero, causando o preenchimento dos canais de água para o interior das microesferas de minociclina, liberando-a (MARTÍNEZ & PLAZA, 2003).

Este antibiótico de ação local pode alcançar uma concentração de 340 µg/ml, no fluido crevicular, 14 dias após sua aplicação, excedendo o valor da concentração inibitória mínima para patógenos periodontais (WILLIAMS *et al*, 2001; PERNO, 2001).

1.5. HICLATO DE DOXICICLINA

O hiclato de doxiciclina, comercialmente conhecido como Atridox®, é um antibiótico de amplo espectro, semi-sintético, biodegradável, derivado da oxy-tetraciclina. Possui ação bacteriostática, inibindo a síntese protéica bacteriana, devido ao rompimento do RNA transferase e RNA mensageiro nos ribossomos (PERNO, 2001).

Sua apresentação comercial compõe duas seringas: seringa A- contendo 450 mg de Atrigel® (36,7% de Poli-DL-lactídio +

Figura 2

QUADRO ESQUEMÁTICO DOS PRINCIPAIS ANTIMICROBIANOS DE AÇÃO LOCAL E SUAS MARCAS COMERCIAIS DISPONÍVEIS NO MERCADO INTERNACIONAL						
	Substância ativa	Nome Comercial	País de Origem	Laboratório	Apresentação Comercial	Custo Estimado (US)
gel de metronidazol	benzoato de metronidazol 25%	Elyzol®	Dinamarca	Dumex Alpha	*	*
chip de clorexidina	gluconato de clorexidina 2,5%	PerioChip®	Israel	Perio Products Ltda.	Caixa com 10 chips	US\$ 150,00
fibra de tetraciclina	hidroclorato de tetraciclina 25%	Actisite®	Estados Unidos	Alza Corporation	*	US\$ 262,80
esferas de minociclina	minociclina 2%	Arestin®	Estados Unidos	Ora Pharma	Caixa com 24 cartuchos	US\$ 384,78
gel de doxiciclina	hidrato de doxiciclina 10%	Atridox®	Estados Unidos	Atrix Laboratories	Caixa com 6 seringas	US\$ 391,00

* Dados não obtidos pela dificuldade de acesso à empresa e à informações sobre o produto

63,3 de N-metil-2 pirrolidona) e a seringa B- contendo hidrato de doxiciclina na concentração de 42,5 mg. O sistema apresenta-se como um líquido viscoso amarelo que, após o contato com o fluido gengival crevicular, sofre solidificação e então a droga vai sendo liberada de forma controlada por um período de sete dias (SALVI *et al*, 2001; PERNO, 2001) (figura 2).

2. ESTUDOS RELEVANTES ENVOLVENDO OS ANTIMICROBIANOS LOCAIS

De acordo com a literatura atual, os dispositivos de liberação local mais usualmente empregados envolvem: o gel de metronidazol; o chip de clorexidina e a fibra, polímero ou esfera de tetraciclina. Diversos estudos foram desenvolvidos no sentido de avaliar a eficácia terapêutica destes (JEFFCOAT *et al*, 2000; WILLIAMS *et al*, 2001; GÜRKAN *et al*, 2004).

O gel de metronidazol foi testado em uma pesquisa realizada por GRIFFITHS *et al* (2000), envolvendo 88 voluntários, onde se comparou a combinação de duas terapias; raspagem e alisamento radicular associada à aplicação de Elyzol® (teste); com a raspagem subgengival isolada (controle). Os resultados encontrados demonstraram que o grupo teste foi significativamente superior ao grupo controle e que essas diferenças nos resultados mantiveram-se por um período mínimo de nove meses. STOLZE, em estudo prévio (1995), já havia comprovado em seu trabalho que a matriz do gel de metronidazol a 25% (Elyzol®) desapareceu completamente poucos dias após a sua aplicação, pois foi verificado, através da coleta de amostras do produto, que a quantidade de componentes da matriz do gel estava abaixo do limite 24 horas após a sua aplicação, devendo, portanto, ser classificado como dispositivo de liberação sustentada. Portanto, esta droga não apresentou diferença significativa nos resultados quanto aos parâmetros clínicos e microbiológicos. Outros estudos sub-

seqüentes obtiveram resultados similares aos encontrados por Stolze (RUDHART *et al*, 1998; JANSSON *et al*, 2003).

O efeito positivo do chip de clorexidina foi avaliado em um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico e placebo controlado, envolvendo 447 pacientes que apresentavam periodontite crônica (JEFFCOAT *et al*, 1998). E, confirmando os resultados de outros estudos anteriores, os autores encontraram que a clorexidina de liberação controlada como adjunta à raspagem, promove redução na profundidade de sondagem e ganhos clínicos de inserção, justificando a sua utilização (JEFFCOAT *et al*, 2000; HEASMAN *et al*, 2001; PERINETTI *et al*, 2004). Apesar disso, o emprego da clorexidina subgengivalmente tem sido questionado, pois alguns estudos relatam uma baixa substantividade desta droga devido à sua fraca aderência à superfície radicular e/ou sua alta afinidade pela saliva, proteínas do soro e sangue. Além disso, há alguma evidência de que a *Porphyromonas gingivalis* libera veículos que comprometem e inativam a clorexidina, a fim de proteger a si e às outras bactérias. Portanto, é possível que este dispositivo não tenha um perfil farmacológico adequado para controlar a infecção em sítios subgengivais (COSYN & SABZEVAR, 2005).

Os dispositivos derivados da tetraciclina (fibra de tetraciclina, esfera de minociclina e hidrato de doxiciclina) também têm sido investigados e a maioria dos estudos fornece bons resultados quanto à sua aplicação e eficácia. A terapia utilizando fibra de tetraciclina isoladamente, por uma série de aplicações, ou em combinação com a raspagem, mostrou-se capaz de manter um grande número de sítios livres de patógenos periodontais, por um período maior, quando comparado à raspagem isolada (LOWENGUTH *et al*, 1995; LAMSTER *et al*, 1996).

Resultados satisfatórios foram encontrados em outra pesquisa onde se avaliou se a administração da minociclina aumentaria os efeitos terapêuticos da raspagem e alisamento radicular

em indivíduos com periodontite crônica e determinar se este produto era seguro e bem tolerado. WILLIAMS *et al* (2001), também observaram que a terapia auxiliar com microesferas de minociclina promovem um efeito terapêutico 22% melhor que a raspagem subgingival isolada, especialmente em pacientes com idade acima de 50 anos e em fumantes. Uma outra pesquisa, testando a eficácia da minociclina, teve como objetivo comparar os efeitos terapêuticos desta droga com a raspagem e alisamento radicular aliada à instrução de higiene bucal. Verificou-se, no entanto, que os pacientes do grupo teste não se beneficiaram com o regime de antibióticos locais, pois os resultados encontrados no grupo controle foram comparáveis (TIMMERMAN *et al*, 1996).

A doxiciclina, por sua vez, tem sido considerada o antimicrobiano de ação local mais efetivo e que promove benefícios mais notáveis (EICKHOLZ *et al*, 2002). Alguns estudos afirmaram que o gel de doxiciclina foi capaz de manter-se no sítio subgingival por um período mínimo de dez dias, e dessa forma, seu mecanismo de ação reduziu o volume do fluido crevicular gengival e do Fator Transformador de Crescimento b-1 (TGF-b-1), comprovados com a melhora dos sinais clínicos da inflamação, diminuição da profundidade de sondagem e ganho clínico de inserção (KIM *et al*, 2004; GÜRKAN *et al*, 2004).

DISCUSSÃO

A literatura atual é enfática ao afirmar o grande benefício promovido pelo uso de antimicrobianos locais, porém alerta para o fato de que seu uso, apesar de vantajoso, deve ser feito de maneira adjunta ao debridamento mecânico convencional, pois nenhum deles é capaz de eliminar completamente os periodontopatógenos presentes (LOWENGUTH *et al*, 1995; KIM *et al*, 2004; PERINETTI *et al*, 2004).

Quanto à sua indicação clínica, a literatura alicerça a utilização deste dispositivos em pacientes portadores de periodontite crônica, com sítios não responsivos à raspagem e alisamento radicular; naqueles com bolsas recorrentes isoladas, e ainda para os que se encontram em programa de manutenção periodontal (DRISKO, 2001; HEASMAN *et al*, 2001; PERINETTI *et al*, 2004).

Embora a grande maioria dos estudos sustente a premissa de que há real vantagem na utilização de antimicrobianos locais, a literatura não é unânime e por isso outros estudos abordam o contrário, pois foi verificado que a presença do biofilme bacteriano, a alta taxa de renovação do fluido crevicular gengival e a dificuldade em manter níveis relativamente altos do antibiótico no fluido,

são algumas das razões para a ineficiência destes agentes no tratamento da periodontite crônica (PREUS *et al*, 1995; JOHNSON *et al*, 2002).

Além disso, é prudente ressaltar que o mercado nacional não dispõe destes dispositivos, necessitando, portanto, que eles sejam importados, o que dificulta sobremaneira a sua aquisição e interfere diretamente sobre o custo final do produto (GABARRA *et al*, 1997). Dessa forma, ao serem considerados os aspectos custo e acessibilidade, os antimicrobianos locais ainda não fazem parte da realidade clínica do periodontista do Brasil.

CONCLUSÃO

Os antibióticos locais de ação controlada parecem constituir uma alternativa segura e eficaz como adjuntos ao tratamento de raspagem e alisamento radicular em pacientes portadores de periodontite crônica. No entanto, são necessários novos estudos longitudinais prospectivos e controlados que visem elucidar o real benefício do emprego destes. Uma vez comprovada a eficácia terapêutica torna-se imperativo solucionar problemas como acessibilidade e custo, para que o seu emprego se torne viável e passem a fazer parte da realidade do periodontista brasileiro.

ABSTRACT

The presence of bacterial plaque represents the major etiological factor involved in the initiation and progression of inflammatory periodontal disease. The indicated treatment for this pathology is based essentially on the elimination of periodontal pathogens with mechanical debridement. However, scaling and root planning in some cases do not promote satisfactory clinical results, leading professional to seek alternative forms of treatment. With this purpose emerged the local antimicrobials, which the most actually used are: metronidazole gel, chip of chlorhexidine, tetracycline fiber, minocycline sphere and doxycycline gel. Many studies in the literature support the employment of this antimicrobials and its clinical efficacy. Thus, aspects like cost and accessibility have been discussed to evaluate the real applicability. The objective of this literature review is to carry out a critical approach about the use of local antimicrobials in the treatment of periodontal disease emphasizing the indications, advantages, disadvantages, cost, clinical viability and therapeutic efficacy.

UNITERMS: local antimicrobials agents; periodontal disease; periodontal treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):1-6.
- 2- Cosyn J, Sabzevar MM. A systematic review on the effects of subgingival chlorhexidine gel administration in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2005; 76(11):1805-1813.
- 3- Drisko HC. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000. 2001;25:77-88.
- 4- Eickholz P, Kim TS, Burklin T, Schacher B, Renggli HH, Schaecken MT, et al. Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized multicenter study. *J Clin Periodontol.* 2002;29:108-117.
- 5- Gabarra FR. Dispositivos de liberação lenta de antimicrobianos no tratamento da periodontite: revisão de literatura. *R Periodontia.* 1997;06(01):28-33.
- 6- Griffiths GS, Smart GJ, Bulman JS, Weiss G, Shrowder J, Newman HN. Comparison of clinical outcomes following treatment of chronic adult periodontitis with subgingival scaling or subgingival scaling plus metronidazole gel. *J Clin Periodontol.* 2000; 27:910-917.
- 7- Gurkan A, Cinarcik S, Huseyinov A. Adjunctive subantimicrobial dose: effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor-b1 levels in severe, generalized chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32:244-253.
- 8- Heasman PA, Heasman L, Stacey F, McCracken GI. Local delivery of chlorhexidine gluconate (PerioChip) in periodontal maintenance patients. *J Clin Periodontol.* 2001;28:90-95.
- 9- Jansson H, Bratthall G, Soderholm G. Clinical outcome observed in subjects with recurrent periodontal disease following local treatment with 25% metronidazol gel. *J Periodontol.* 2003;74(03):372-377.
- 10- Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG, Dentino AR, Fine DH, Gordon JM, et al. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planning alone. *J Periodontol.* 1998;69(09):989-997.
- 11- Jeffcoat MK, Palcanis KG, Weatherford TW, Reese M, Geurs NC, Flashner M. Use of a biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adult periodontitis: clinical and radiographic findings. *J Periodontol.* 2000;71(02):256-262.
- 12- Johnson LR, Stoller NH, Polson A, Harrold CQ, Ryder M, Garrett S. The effects of subgingival calculus on the clinical outcomes of locally-delivered controlled-release doxycycline compared to scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2002;29:87-91.
- 13- Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol* 2000. 1997;15:55-62.
- 14- Kim TS, Knittel M, Dorfer C, Steinbrenner H, Holle R, Eickholz P. Comparison of the pharmacokinetic profiles of two locally administered doxycycline gels in crevicular fluid and saliva. *J Clin Periodontol.* 2004;31:286-292.
- 15- Lamster IB, Pullman JR, Celenti RS, Grbic JT. The effect of tetracycline fiber therapy on b-glucuronidase and interleukin-1b in crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 1996;23:816-822.
- 16- Lowenguth RA, Chin I, Caton JG, Cobb CM, Drisko CL, Killoy WJ, et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: microbiological response. *J Periodontol.* 1995;66(08): 700-707.
- 17- Martinez J, Plaza ES. Efecto de la Minociclina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Acta Odontol Venez.* 2003;41(01):77-85.
- 18- Perinetti G, Paolantonio M, Cordella C, D'Ercole S, Serra E, Piccolomini R. Clinical and microbiological effects of subgingival administration of two active gels on persistent pockets of chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2004;31:273-281.
- 19- Perno M. Pharmacotherapy in periodontal therapy. *Access.* 2001;(special supplemental issue); 1-12.
- 20- Preus HR, Lassen J, Aass AM, Ciancio SG. Bacterial resistance following subgingival and systemic administration of minocycline. *J Clin Periodontol.* 1995;22:380-384.
- 21- Querido SMR, Cortelli JR. Antimicrobianos locais como adjuntos à terapia periodontal. *Rev Biociência.* 2003;09(02):01-08.
- 22- Rams TE, Slots J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontol* 2000. 1996;10:139-159.
- 23- Rudhart A, Purucker P, Kage A, Hopfenmuller W, Bernimoulin JP. Local metronidazole application in maintenance patients. Clinical and microbiological evaluation. *J Periodontol.* 1998;69(10):1148-1154.
- 24- Salvi GE, Mombelli A, Mayfield L, Rutar A, Suvan J, Garrett S, et al. Local antimicrobial therapy after initial periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 2002;29:540-550.
- 25- Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontal Res.* 2002;37:389-398.
- 26- Stolze K. Elimination of Elyzol® 25% dentalgel matrix from periodontal pockets. *J Clin Periodontol.* 1995;22:185-187.
- 27- Timmerman MF, van der Weijden GA, van Steenberghe TJ, Mantel MS, de Graaff J, van der Velden U. Evaluation of long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 1996;23:707-716.
- 28- Walker C, Karpinia K. Rationale for use of antibiotics in periodontics. *J Periodontol.* 2002;73(10):1188-1196.
- 29- Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K, et al. Treatment of periodontitis by local administration

of minocycline microspheres: a controlled trial. J Periodontol. 2001; 72(11):1535-1544.

30- Van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. Periodontol 2000. 1996;10:45-78.

Endereço para correspondência:
Ana Luísa Teixeira Meira
Rua D. Gerônimo Silva, 58, apto. 02 - Ed. Jussara - Brotas.
CEP: 40283-150 – Salvador - BA
altmeira@hotmail.com