

**UNIVERSIDADE PAULISTA
PROGRAMA DE MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

**EFEITO CLÍNICO DO USO SISTÊMICO DO RESVERATROL
ASSOCIADO OU NÃO À ANTIBIOTICOTERAPIA
NO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICO
DA PERIODONTITE AGRESSIVA GENERALIZADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

DENISE NISHII

**SÃO PAULO
2017**

**UNIVERSIDADE PAULISTA
PROGRAMA DE MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

**EFEITO CLÍNICO DO USO SISTÊMICO DO RESVERATROL
ASSOCIADO OU NÃO À ANTIBIOTICOTERAPIA
NO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICO
DA PERIODONTITE AGRESSIVA GENERALIZADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP para obtenção do título de Mestre em Odontologia, sob orientação do Profa. Dra. Fernanda Vieira Ribeiro.

DENISE NISHII

**SÃO PAULO
2017**

Nishii, Denise.

Efeito clínico do uso sistêmico do resveratrol associado ou não à antibioticoterapia no tratamento da periodontite agressiva generalizada / Denise Nishii. - 2017.

37 f. il. + CD-ROM

Dissertação de Mestrado Apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista, São Paulo, 2017.

Área de Concentração: Periodontia.

Orientadora: Profª. Drª. Fernanda Vieira Ribeiro.

1. Periodontite agressiva generalizada. 2. Resveratrol.
3. Tratamento periodontal não cirúrgico. 4. Antibiótico-terapia. 5. Modulação hospedeiro. I. Ribeiro, Fernanda Vieira (orientadora). II. Título.

DENISE NISHII

**EFEITO CLÍNICO DO USO SISTÊMICO DO RESVERATROL
ASSOCIADO OU NÃO À ANTIBIOTICOTERAPIA
NO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICO
DA PERIODONTITE AGRESSIVA GENERALIZADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Fernanda Vieira Ribeiro (Orientadora)

Universidade Paulista – UNIP

Profa. Dra. Mônica Grazieli Côrrea

Universidade Paulista - UNIP

Profa. Dra. Karina Teixeira Villalpando

Pontifícia Universidade Católica - PUC

RESUMO

Efeito clínico do uso sistêmico do resveratrol associado ou não à antibioticoterapia no tratamento periodontal não cirúrgico da Periodontite Agressiva Generalizada

O objetivo do presente estudo clínico, randomizado, placebo-controlado, duplo cego e paralelo foi avaliar o efeito da administração sistêmica do resveratrol (RESV), associado ou não à antibioticoterapia, no tratamento periodontal não cirúrgico de pacientes com periodontite agressiva generalizada (PAG). Para tanto foram selecionados 32 indivíduos com PAG que foram aleatoriamente alocados em dois grupos: **RSV+ANTI** - debridamento ultrassônico de boca toda em sessão única, associado à administração sistêmica de 500 mg de RESV, por 180 dias, e administração sistêmica de amoxicilina 500 mg e metronidazol 400 mg a cada 8 horas por 7 dias; **RSV** - debridamento ultrassônico de boca toda em sessão única, associado à administração sistêmica de 500 mg de RSV, por 180 dias, e administração de placebo a cada 8 horas por 7 dias. Avaliações clínicas foram realizadas nos períodos baseline, 30 dias e 3 e 6 meses após o tratamento, para mensuração dos seguintes parâmetros: índice de placa (IP) e sangramento (IG), sangramento à sondagem (SS), posição da margem gengival (PMG), profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NIC). A avaliação do *compliance* ao tratamento foi realizada, em consultas mensais, através da contagem das cápsulas remanescentes no frasco, verificação da tabela na qual os pacientes anotavam as cápsulas ingeridas, e análise dos questionários referentes à ocorrência de reações adversas relacionados ao uso de medicamentos, e referente à dor/desconforto durante os 7 dias após o debridamento. Posteriormente, os dados foram submetidos ao teste de normalidade (Teste de Kolmogorov-Smirnov) para escolha dos métodos estatísticos paramétricos e não-paramétricos indicados. Para todas as avaliações foi adotado um nível de significância de 5%. Foi observada nas análises de PS geral redução na PS e ganho de NIC em ambos os grupos, aos 30 dias de acompanhamento, que se mantiveram ao longo dos 6 meses de acompanhamento, sem diferenças estatísticas entre os grupos em nenhum período do estudo. Considerando as análises das médias estratificadas para bolsas inicialmente moderadas e profundas, houve redução da PS e ganho de NIC em ambos os grupos, aos 30 dias de acompanhamento, que se mantiveram ao longo dos 6 meses de acompanhamento. Na análise intergrupos para bolsas inicialmente moderadas e profundas, em relação à PS, houve diferença estatística em todos os tempos; quanto ao NIC, para bolsas inicialmente moderadas, houve diferença estatística aos 6 meses de acompanhamento, enquanto que, para bolsas inicialmente profundas, houve diferença estatística aos 30 dias de acompanhamento e se mantendo até os 6 meses de acompanhamento. Pode-se concluir que a administração sistêmica do RESV isoladamente promoveu redução na PS e ganho de NIC fornecendo benefícios clínicos similares ao uso do RESV associado à antibioticoterapia no tratamento periodontal não cirúrgico de pacientes com PAG.

Palavras-chave: Periodontite agressiva generalizada. Tratamento periodontal não cirúrgico. Antibioticoterapia. Resveratrol. Modulação do hospedeiro.

ABSTRACT

The aim of this randomized, placebo-controlled, double-blind and parallel clinical study was to evaluate the effect of systemic resveratrol administration (RESV), associated or not to antibiotic therapy, on non-surgical periodontal treatment of patients with generalized aggressive periodontitis (GAP). To this end, 32 subjects with GAP were randomly assigned to two groups: RSV + ANTI - Ultrasonic debridement of full mouth, one session, combined with the systemic administration of 500 mg of RESV for 180 days, and systemic administration of amoxicillin 500 mg and metronidazole 400 mg every 8 hours for 7 days; RSV - ultrasonically debridement of full mouth, one session, combined with the systemic administration of 500 mg of RSV, for 180 days, and administration of placebo every 8 hours for 7 days. Clinical evaluations were performed at baseline, 30 days, 3 and 6 months after treatment, to measure the following parameters: plaque index (PI) and bleeding (B), probing bleeding (PB), gingival margin position (GMP), pocket probing depth (PD) and clinical attachment level (CAL). The evaluation of compliance with the treatment was performed in monthly consultations, by counting the remaining capsules in the vial, checking the table in which patients wrote down the ingested capsules, and filling in the questionnaires referring to the occurrence of adverse reactions related to the use of medications, and referent to pain / discomfort during the 7 days after debridement. Subsequently, the data were submitted to the normality test (Kolmogorov-Smirnov test) to choose the indicated parametric and non-parametric statistical methods. A significance level of 5% was adopted for all evaluations. It was observed in the analysis of general pockets, reduction in PD and gain of CAL in both groups at 30 days of follow-up, and they were maintained throughout the 6 months of follow-up, with no statistical differences between groups in any period of the study. Considering the analyzes of the stratified averages for initially moderate and deep pockets, there was a reduction in PD and gain in CAL in both groups, at the 30-day follow-up, which were maintained throughout the 6-month follow-up. In the intergroup analysis for initially moderate and deep pockets, in relation to PD, there was statistical difference at all times; as for CAL, for initially moderate pockets, there was statistical difference at 6 months of follow-up, whereas for initially deep pockets, there was statistical difference at 30 days of follow-up and it was maintained until 6 months of follow-up. The systemic administration of RESV alone promoted reduction in PD and gain of CAL providing similar clinical benefits to the use of RESV associated with antibiotic therapy in the non-surgical periodontal treatment of patients with GAP.

Keywords: Generalized aggressive periodontitis. Non - surgical periodontal treatment. Antibiotic therapy. Resveratrol. Host modulation.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Mário e Catarina, pelos ensinamentos de caráter, honestidade e perseverança. Agradeço também aos meus irmãos, Érica e Alexandre, pelo apoio em todos os momentos da minha vida pessoal e profissional.

Agradeço ao meu marido, meu verdadeiro companheiro de vida. Meu maior incentivador a estudar. Sem suas palavras de apoio eu não chegaria até aqui. Obrigada não só pelo apoio moral, mas também braçal. Essa conquista, com certeza, é nossa.

Agradeço a minha orientadora professora doutora Fernanda Vieira Ribeiro pela dedicação na orientação deste trabalho, e acima de tudo, agradeço pela paciência. Agradeço pelas palavras de incentivo, palavras que levarei não só para minha vida profissional, mas também pessoal: “precisamos sempre sair da zona de conforto”. Essa frase dita por você em cada desafio me dava confiança e incentivo em dar mais um passo para frente.

Agradeço à professora doutora Mônica Grazieli Corrêa, que também considero minha orientadora. Tive a honra e a sorte de ter duas orientadoras que respeito e admiro profundamente. Duas orientadoras que me ajudaram a construir essa nova profissional que me tornei hoje. Mô, muito obrigada por toda essa trajetória, agradeço pelo incentivo, orientação, carinho e companheirismo. Não tenho palavras para descrever todo a gratidão que tenho por você.

Agradeço a todos os professores da grande família que é a equipe de periodontia: professor doutor Márcio Zaffalon Casati, professor doutor Fabiano Ribeiro Cirano, professora doutora Suzana Peres Pimentel, professora doutora Mônica Grazieli Corrêa, professora doutora Fernanda Vieira Ribeiro. Agradeço igualmente ao professor doutor Renato Corrêa Viana Casarin e a professora doutora Karina Teixeira Villalpando que também fazem parte desta família.

Agradeço com todo meu amor às *Top 5*. Tive a grande sorte de conviver com vocês, realmente vocês foram um presente da vida. Ana Paula, Bruna, Mônica e Vanessa. Agradeço a Deus, por sempre na minha vida, colocar pessoas certas no meu caminho. Admiro cada uma de vocês pelo profissionalismo, mas acima de tudo pelos seres humanos que vocês são. São meus exemplos de vida. Obrigada pelos conselhos, risadas e choros compartilhados. Obrigada por tornarem minhas quintas-feiras mais divertidas.

Agradeço a todos os alunos da Iniciação Científica, em especial, meus mais sinceros agradecimentos à Caroline Bernardo da Silva e Tamires Santos de Souza, que tanto me ajudaram na realização deste trabalho.

Agradeço a todos os funcionários da UNIP, que de uma forma ou outra, fizeram tudo isso acontecer.

Agradeço em especial aos pacientes, agradeço pela paciência e fundamental colaboração durante todo o trabalho.

“O início da sabedoria é a admissão da própria ignorância. Todo o meu saber consiste em saber que nada sei”.

Sócrates

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
1.1 Periodontite agressiva: características clínicas, microbiológicas e padrão de mediadores imunoinflamatórios	8
1.2 Tratamento da periodontite agressiva.....	9
1.3 Modulação do hospedeiro.....	11
1.4 Resveratrol	11
1.4.1 Apresentação	11
1.4.2 Aplicações do Resveratrol	12
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
2.1 Delineamento do estudo	15
2.2 Critérios de inclusão e exclusão	15
2.3 Calibração dos examinadores	15
2.4 Randomização e cegamento	16
2.5 Cálculo do poder.....	16
2.6 Plano de Pesquisa	16
2.7 Parâmetros clínicos	17
2.8 Análise Estatística.....	18
3 RESULTADOS	19
3.1 Aspectos Demográficos e clínicos iniciais	19
3.2 Aspectos clínicos	20
3.3 Profundidade de sondagem e nível clínico de inserção estratificados para bolsas rasas, moderadas e profundas	22
3.4 Diferenças na profundidade de sondagem ao longo do tempo de acompanhamento para bolsas moderadas e profundas	24
3.5 Diferenças no nível clínico de inserção ao longo do tempo de acompanhamento para bolsas moderadas e profundas	25
3.6 Fatores relacionados ao paciente	26
4 DISCUSSÃO.....	27
5 CONCLUSÃO GERAL.....	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1 INTRODUÇÃO

1.1 Periodontite agressiva: características clínicas, microbiológicas e padrão de mediadores imunoinflamatórios

A periodontite agressiva (PA) é uma doença multifatorial que se caracteriza por rápida destruição dos tecidos periodontais e pelo acometimento de pessoas mais jovens, sistematicamente saudáveis, normalmente com início antes dos 30 anos de idade (LANG et al., 1999). A rápida progressão da PA está intimamente relacionada com uma microbiota virulenta (elevadas proporções de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) e *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) (Cortelli et al., 2005; Gajardo et al., 2006; Casarin et al., 2010), anormalidades fagocíticas e hiper-responsividade de macrófagos (Tonetti & Mombelli, 1999).

A periodontite agressiva pode ser dividida em localizada ou generalizada. Na periodontite agressiva localizada (PAL) observa-se resposta imune preponderante contra os patógenos e o acometimento somente de primeiros molares e incisivos, com níveis de destruição tecidual não condizente com a quantidade de depósitos microbianos. Na PAG, observa-se o comprometimento de outros três dentes não contíguos, além de primeiros molares e incisivos e, normalmente, a PAG está associada a uma baixa produção de anticorpos. Nessa condição é possível detectar uma quantidade de biofilme, cálculo e sinais de inflamação similares à periodontite crônica (Tonetti & Mombelli, 1999; Casarin et al., 2012). Da mesma forma que na periodontite crônica, na PA o início e progressão da doença ocorrem como consequência da resposta imunoinflamatória do hospedeiro a patógenos orais presentes no biofilme subgengival. Considerando-se a resposta do hospedeiro frente ao desafio microbiano, a PA apresenta algumas particularidades.

Um estudo recente do nosso grupo comparando indivíduos portadores de periodontite crônica e PAG, mostrou que os indivíduos com PAG apresentaram menores níveis de IL-10 em bolsas periodontais e níveis semelhantes de IL-1 β , PGE2 e IFNy (Casarin et al., 2010). Neste estudo também foram encontrados menores níveis de anticorpos específicos para *Aa* e *Pg* nos pacientes com PAG. Isso explicaria a maior destruição tecidual, já que a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória e influencia a maturação de células B plasmáticas, produtoras de anticorpos.

Na PAG existe, frequentemente, elevado número de polimorfonucleares (PMNs) e algumas disfunções neutrofílicas, como anormalidades na adesão, quimiotaxia, geração de

superóxidos, fagocitose e atividade bactericida (Liu et al., 2001; Meng et al., 2007). Ertugrul et al. (2013) e Bastos et al. (2008) observaram maior produção de citocinas pró-inflamatórias, como CCL28, IL-8, IL-1 β e TNF- α . Kanaparthys et al. (2012), Chopra et al. (2012), Wohlfeil et al. (2012) observaram maiores níveis de proteína C reativa quando comparadas à PAG com a periodontite crônica e com saúde. Outros estudos (Sun et al., 2009; Salzberg et al., 2006) compararam os níveis de proteína C reativa em pacientes com PA e em pacientes saudáveis, observando que os níveis dessa proteína nos pacientes com PA são significativamente maiores.

1.2 Tratamento da periodontite agressiva

Estudos realizados para avaliar a resposta de pacientes com doença periodontal à terapia mecânica demonstraram que os sujeitos portadores de PA apresentam pior resposta ao tratamento periodontal quando comparados com portadores de periodontite crônica (Christersson, 1985).

Estudos clínicos que avaliaram a resposta ao tratamento da PAL observaram pequena redução na profundidade de sondagem e de patógenos periodontais (Slots e Rosling, 1983; Kornman e Robertson, 1985; Gunsolley et al., 1995). Quanto à PAG, os estudos de Hughes et al. (2006) e Purucker et al. (2009) e a etapa inicial do estudo de Sigusch et al. (2001), mostraram resultado clínico insatisfatório no que se refere a redução/fechamento de bolsas periodontais e ganho de inserção clínica.

Atualmente, o tratamento periodontal é fundamentado na tentativa de redução e /ou eliminação de bactérias periodontopatogênicas do biofilme dental. Desta forma, em vista da resposta insatisfatória observada com a terapia mecânica não cirúrgica em indivíduos portadores de PAG, o uso adjunto de terapias antimicrobianas tem sido extensamente estudado e tem mostrado benefícios adicionais ao tratamento padrão (Herrera et al., 2008). A terapia antimicrobiana associada à terapia mecânica visa alcançar as bactérias que estão inacessíveis na terapia mecânica isoladamente (Gaetti-Jardim et al., 2010).

Em 1995, Quirynen et al. introduziram o conteúdo de “full mouth disinfection” ou *descontaminação boca toda* (DBT) visando diminuir o risco de translocação bacteriana. Contudo, este protocolo recomenda extensiva raspagem e alisamento radicular, que possivelmente poderá ocasionar sensibilidade dentinária e remoção da superfície radicular. Alguns estudos foram realizados visando uma nova abordagem, o debridamento periodontal. O debridamento periodontal consiste em uma instrumentação radicular mais conservadora

realizada com ultrassom num curto período de tempo (Del Peloso Ribeiro et al. 2008). Casarin et al. (2012) demonstraram que o *debridamento ultrassônico boca toda* promoveu redução de profundidade de sondagem similar comparado com “*full mouth disinfection*” em estudo anterior (Mestnik et al., 2010).

Foram realizados diferentes estudos para avaliar diferentes protocolos na terapia antimicrobiana. Estudos anteriores (Novak et al., 1988; Zhang et al., 2006) demonstraram que o uso de tetraciclina no tratamento da periodontite agressiva generalizada promoveu redução da PS e ganho NIC. Porém, a preocupação com a resistência à tetraciclina levou à pesquisa de outros antibióticos como doxiciclina, azitromicina, ciprofloxacino, metronidazol, amoxicilina, amoxicilina + clavulanato de potássio e amoxicilina + metronidazol.

No estudo de Xajigeorgiou et al. (2006) foram administrados antibióticos comparando doxiciclina, metronidazol e a associação de amoxicilina e metronidazol. A associação dos antibióticos (amoxicilina 500 mg + metronidazol 400 mg) demonstrou que houve maior redução na PS (Mestnik et al., 2010). Estudos recentes demonstraram que o uso da combinação amoxicilina/metronidazol promove benefícios clínicos adicionais (maior redução na PS), além de uma maior redução de *Aa*, patógeno altamente relacionado à PAG (Casarin et al., 2012). Este resultado corroborou com inúmeros outros estudos clínicos que confirmaram o potencial antimicrobiano sistêmico como adjuvante à terapia periodontal na busca por protocolos mais previsíveis (Mestnik et al., 2012; Guerrero et al., 2005; Aimetti et al., 2012).

Diferentes estudos avaliaram dosagens distintas da combinação dos antibióticos (Guerrero et al., 2005; Mestnik et al., 2010; Heller et al., 2011; Casarin et al., 2012) observando benefícios clínicos e microbiológicos adicionais, especialmente por meio da combinação de amoxicilina com o metronidazol (Mestnik et al., 2010; Guerrero et al., 2014).

A associação da terapia mecânica à terapia antimicrobiana fornece benefícios adicionais, porém essa associação não é capaz de eliminar bolsas periodontais, como pode ser confirmado pelos estudos de Casarin et al. (2013) e Mestnik et al. (2012). Além disso, o uso de antimicrobianos foca apenas no controle bacteriano, sendo que pacientes com PAG possuem alteração no perfil imuno-inflamatório.

Além disso, o uso de antibióticos pode resultar em resistência bacteriana e provocar efeitos adversos. Kruse et al. (1993) demonstraram que reações adversas aos medicamentos podem influenciar negativamente no comportamento dos pacientes em relação a ingestão dos medicamentos. Os estudos de Guerrero et al. (2007) demonstraram que a incompleta aderência aos antibióticos (amoxicilina e metronidazol) está associada à diminuição dos resultados clínicos nos pacientes com periodontite agressiva generalizada. Desta forma, a total

aderência em relação a ingestão dos antibióticos pelos pacientes está diretamente associada aos benefícios positivos fornecidos pela associação da terapia mecânica à terapia antimicrobiana.

Assim, alternativas terapêuticas que sejam capazes de promover o equilíbrio entre os mediadores pró e anti-inflamatórios, promovendo a modulação do hospedeiro, sem causar efeitos adversos, tornam-se interessantes no controle e tratamento dessa condição.

1.3 Modulação do hospedeiro

A modulação da resposta do hospedeiro tem sido estudada como uma abordagem terapêutica alternativa e/ou complementar ao tratamento focado no controle da infecção periodontal com a finalidade de reparar o equilíbrio entre os mediadores pró e anti-inflamatórios. Desta forma, essa abordagem torna-se uma opção interessante no controle e tratamento de pacientes com PAG. A manipulação da resposta imune para suprimir reações indesejáveis é uma abordagem terapêutica tanto para doenças inflamatórias como autoimunes (Gilroy et al., 2004; Preshaw, 2008). Essa abordagem oferece vantagens significativas quando associada à raspagem e alisamento radicular no tratamento de periodontite crônica (Ryan, 2002), podendo, em tese, retardar a progressão da doença especialmente em pacientes suscetíveis, para os quais abordagens terapêuticas convencionais não são tão eficazes, como os pacientes portadores de PA, essa terapia poderia ser de grande importância.

Diante disso, alternativas terapêuticas que sejam capazes de modular a resposta do hospedeiro sem causar efeitos colaterais danosos à saúde humana e, desta forma, facilitando à aderência do paciente ao tratamento proposto, podem ser importantes aliadas no tratamento da periodontite agressiva generalizada.

Dentro deste contexto, os fitoterápicos, como por exemplo o resveratrol, ganharam grande importância devido ao seu potencial imunomodulador.

1.4 Resveratrol

1.4.1 Apresentação

O resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbeno) é um polifenol, não flavonóide que foi isolado pela primeira vez das raízes do heléboro branco (*Veratrum grandiflorum* O. Loes).

Em 1963, RESV foi conhecido como componente principal da medicina tradicional chinesa e japonesa Kon-jo-kon e foi extraído das raízes do *Polygonum cuspidatum* (Nakata et al., 2012).

Ele está presente em pelo menos 72 vegetais incluindo alimentos comuns como a uva, amendoins e mirtilo. As fontes mais abundantes são as uvas *Vitis vinifera* e *V. labrusca* e *V. muscadine* que são utilizadas na fabricação de vinhos. É encontrado nas videiras, nas raízes, sementes e talos, mas a maior concentração está na película das uvas, que contém 50-100mg/g¹⁰. Os polifenóis são produzidos naturalmente nas plantas como resposta ao estresse causado por ataque fúngico (*Botrytis cinerea*, *Plasmopara viticula*), dano mecânico ou por irradiação de luz ultravioleta (Baur & Sinclair, 2006; Harikumar & Aggarwal, 2008).

1.4.2 Aplicações do Resveratrol

Pesquisas têm demonstrado que o RESV pode prevenir ou diminuir a progressão de uma variedade de condições incluindo câncer, doenças cardiovasculares, diabetes, injúrias isquêmicas, assim como aumentar a resistência ao estresse e prolongar a vida devido aos efeitos antioxidantes. Além do seu efeito antioxidante, o RESV possui também efeitos anti-inflamatórios, antimicrobianos, antitumoral, antifúngicos e estudos recentes demonstraram ainda efeitos no metabolismo ósseo (Andreou et al., 2004; Bhattacharai et al., 2016; Ribeiro et al., 2017).

Tem sido evidenciado pela comunidade científica que o RESV apresenta um potente efeito antioxidante, antitumoral e anti-inflamatório, tendo mostrado benefício também na prevenção e tratamento de algumas doenças, incluindo o diabetes mellitus (DM) (El-Mowafy et al., 2011). Um estudo clínico mostrou que suplementação com RESV, além dos agentes hipoglicemiantes orais, foi eficaz na melhora do controle glicêmico, da pressão arterial e dos níveis de colesterol total de DM-2 (Bhatt et al., 2012), sugerindo que o RESV possa ser utilizado como terapêutico adjuvante no tratamento do diabetes e no controle das complicações sistêmicas oriundas do mesmo. Além disso, o RESV parece ter a capacidade de inibir efeitos deletérios do cigarro em diversos tecidos, incluindo o tecido ósseo (Andreou et al., 2004; Kurus et al., 2009; Arcand et al., 2013; Ribeiro et al., 2017). Bo et al. (2013) avaliaram em um estudo clínico se o RESV promovia efeitos séricos benéficos nos marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo em indivíduos fumantes. Foi demonstrado que o tratamento com RESV reduziu as concentrações de proteína c-reativa e triglicérides, e aumentou os níveis de antioxidantes totais em pacientes fumantes, sugerindo seu papel terapêutico anti-inflamatório e antioxidante nesses pacientes.

Lanzilli et al. (2012) investigaram em um modelo de cultura celular de inflamação o efeito do RESV na produção de IL-17 e observaram que o RESV foi capaz de reduzir a concentração desta citocina pró-inflamatória de maneira dose dependente. Além do seu papel “anti-inflamatório” alguns estudos têm também indicado que o RESV apresenta relevante efeito antimicrobiano (Park et al., 2009; O'Connor et al., 2011). O'Connor et al. (2011) demonstraram *in-vitro* o efeito do RESV na inibição dos periodontopatógenos *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*. Corroborando com tais evidências, Andreou et al. (2004) demonstraram que a capacidade biológica protetora do RESV pode inibir os efeitos prejudiciais de componentes do cigarro e de lipopolissacarídeos provenientes de *P. gingivalis* no processo de osteogênese em cultura de células da medula óssea de ratos, sugerindo um possível benefício terapêutico deste composto natural em indivíduos com periodontite, fumantes ou não.

Tendo em vista os aspectos mencionados acima, novas evidências em relação aos possíveis benefícios do RESV no controle da doença periodontal e na modulação de mediadores importantes para o estabelecimento e progressão desta doença poderiam proporcionar uma nova perspectiva para indivíduos com periodontite. Casati et al. (2013) realizaram um estudo em ratos em que foi observada uma menor destruição do aparato de sustentação nos animais que receberam diariamente 10 mg/kg de RESV quando comparados aos animais que receberam placebo. Além disso, analisando a via pela qual essa proteção aos tecidos ocorreu, a análise imunoinflamatória mostrou uma regulação da via TH17, sendo observado menores níveis teciduais de IL-17 quando da ingestão de RESV. Recentemente, Ribeiro et al. (2017) investigaram o impacto do RSV na progressão de periodontite experimental em ratos na presença de inalação de fumaça de cigarro. O estudo demonstrou que a terapia com o RESV pode inibir a perda óssea alveolar e modular positivamente nos marcadores osteo-imunoinflamatórios na periodontite experimental em animais expostos à fumaça de cigarro. Nesse contexto, fica claro que o RESV pode ser uma alternativa no controle dos mediadores da inflamação tecidual e pode ter, consequentemente, um efeito protetor sobre os tecidos de sustentação periodontal.

Apesar dos benefícios adicionais da antibioticoterapia no tratamento da PA descritos na literatura, o seu uso prolongado e a utilização de altas doses de antibiótico podem resultar em cepas resistentes, e causar efeitos colaterais indesejados como diarreia, náuseas e dores abdominais. Além disso, a terapia mecânica associada à terapia antimicrobiana não é capaz de eliminar bolsas periodontais, como pode ser confirmado pela taxa de bolsas periodontais residuais de estudos recentes (10,7 % nos estudos de Casarin et al., 2012 e 6,4% nos estudos

de Mestnik et al., 2012). Adicionado a isso, o uso de antimicrobianos foca apenas no controle do agente etiológico, e como discutido anteriormente, o paciente com PAG apresenta alterações no perfil imunoinflamatório, os quais têm relação direta com a ocorrência e progressão da doença periodontal. O RESV, desta forma, por meio da modulação da resposta do hospedeiro poderia ser uma alternativa de tratamento para indivíduos com PAG, podendo trazer benefícios associado ou não a antibioticoterapia. Deste modo, o objetivo do presente estudo foi realizar uma avaliação clínica do uso sistêmico do RESV associado ou não à antibioticoterapia no tratamento não cirúrgico da doença periodontal agressiva generalizada.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Delineamento do estudo

Foi delineado um estudo clínico, randomizado, prospectivo, placebo-controlado e duplo-cego avaliando características clínicas em pacientes diagnosticados com periodontite agressiva generalizada, com período de avaliação de 6 meses, na Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, Brasil.

A seleção, bem como o tratamento destes pacientes, foi realizada dentro das exigências éticas estabelecidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Paulista, sob o número do parecer: 28676814.0.0000.5512

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados, dentre aqueles que procuraram tratamento nas clínicas de Pós-Graduação da Universidade Paulista (UNIP), 32 pacientes. O estudo tinha como critérios de inclusão: 1) diagnóstico de PAG verificada pela presença de bolsas periodontais verdadeiras e perda óssea radiográfica em pacientes com até 35 anos, segundo os critérios estabelecidos pela Academia Americana de Periodontia em 1999; 2) presença de pelo menos oito dentes com profundidade de sondagem ≥ 5 mm (entre os quais dois dentes deveriam apresentar profundidade de sondagem ≥ 7 mm) e sangramento à sondagem; e 3) presença de pelo menos 20 dentes na cavidade oral.

Os critérios de exclusão foram: 1) realização de tratamento periodontal nos 6 meses anteriores ao estudo; 2) utilização de medicamentos, tais como antibióticos, anti-inflamatórios de uso contínuo, fenitoína e ciclosporina nos 6 meses anteriores ao estudo; 3) presença de alterações sistêmicas ou doença infecciosa ativa (diabetes, cardiopatia, hepatite etc.); 4) presença do hábito do tabagismo; 5) gravidez ou amamentação.

Concluída a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão e após a explicação dos riscos e benefícios do indivíduo envolvido na pesquisa (Resolução n° 196 de outubro de 1996 e o Código de Ética Profissional Odontológico, C.F.O., 179/93), os pacientes selecionados assinaram um consentimento formal para a participação na mesma.

2.3 Calibração dos examinadores

Todos os exames clínicos foram realizados por um único examinador após um processo de calibração. Para isso, os parâmetros clínicos foram examinados em 15 sítios

selecionados de pacientes portadores de periodontite crônica, que não participaram do estudo, em duas sessões com um período de intervalo de 48 horas. Pelo teste de Correlação intra-classe, foram determinados os valores de calibração intra-examinador, que foi superior à 90%, para todos os parâmetros.

2.4 Randomização e cegamento

Os indivíduos participantes foram alocados dentro de cada grupo por meio de uma lista gerada por computador, armazenados em um envelope pardo e opaco, sob cuidados de um indivíduo (FVR) diferente do examinador (DN). O profissional responsável pelos tratamentos (MGC) teve acesso aos códigos apenas após a realização do procedimento de debridamento e, então, entregou os frascos com os medicamentos (RSV, antibióticos e placebo) aos pacientes, os quais foram cegos para o grupo que pertenciam, possibilitando, a caracterização do estudo como duplo-cego.

2.5 Cálculo do poder

Os dados utilizados para o cálculo da amostra provieram do estudo de Casarin et al. (2012). Este cálculo foi realizado no programa de bioestatística SAS (v.9.1, SAS Institute, Cary, NC.). Foi determinado que 16 pacientes por grupo ofereceriam um poder (“power”) de 80% para detectar diferenças de 1,0 mm no NIC entre os grupos.

2.6 Plano de Pesquisa

Terapia inicial: em uma consulta inicial, todos os pacientes foram instruídos sobre as causas e consequências da doença periodontal e receberam orientações de como preveni-la. Foram submetidos a tratamento para remoção de fatores de retenção de placa (cavidades de cárie, excesso de restaurações e cálculo supragengival). Após 30 dias a amostra foi aleatoriamente alocada dentro dos seguintes grupos: **grupo RSV+ANTI (16 pacientes)** - debridamento periodontal ultrassônico em sessão única (Casarin et al., 2012) associado à administração sistêmica de 500 mg de RSV por 180 dias (Kennedy et al., 2010; Patel et al., 2011) e de amoxicilina 500 mg + metronidazol 400 mg, 3x/dia, por 7 dias (Mestnik et al., 2010; Guerrero et al., 2014); **grupo RSV (16 pacientes)** - debridamento periodontal ultrassônico em sessão única (Casarin et al., 2012) associado à administração sistêmica de

500 mg de RESV por 180 dias (Kennedy et al., 2010; Patel et al., 2011) e à administração de placebo 3x/dia, por 7 dias.

As cápsulas e/ou comprimidos de antibióticos RESV e placebo foram entregues ao final da sessão de debridamento periodontal. Cada paciente recebeu três recipientes contendo: (1) amoxicilina (21 cápsulas, 3x/ dia, uso para 7 dias), (2) metronidazol (21 comprimidos, 3xdia, uso para 7 dias), (3) RESV (30 cápsulas,1x/dia, suficiente para 30 dias), e no caso dos pacientes do grupo RSV, os mesmos receberam frascos contendo placebo, em vez de antibióticos, nas mesmas quantidades. Os frascos de RESV foram identificados apenas com a codificação “B”. O frasco contendo amoxicilina ou placebo foi identificado pela codificação X e o frasco contendo metronidazol ou placebo foi identificado como Y. Desta forma, o operador e o paciente se mantiveram cegos ao longo do estudo.

Uma tabela impressa foi entregue no dia do debridamento para marcação das cápsulas ingeridas ao longo dos 6 meses. Além disso, a avaliação do *compliance* ao tratamento foi realizada após uma semana e, posteriormente, em consultas mensais por meio da contagem de cápsulas remanescentes no frasco e verificação da tabela. Nessas consultas os pacientes responderam a um questionário referente à ocorrência de reações adversas relacionados ao uso de medicamentos. Foi investigada a ocorrência de: náuseas, desconforto estomacal, diarreia e interferência na vida diária. Para cada parâmetro foram atribuídos *scores*: nenhum (a), pouco (a), razoável, muito (a), insuportável. Os pacientes também responderam a um questionário no qual relataram dor/desconforto durante os 7 dias após o debridamento. Para cada dia, os mesmos atribuíam os seguintes *scores*: nenhum (a), pouco (a), razoável, muito (a), insuportável.

Nessas consultas mensais os pacientes receberam reforço de orientação de higiene oral, profilaxia e raspagem supragengival. Caso os pacientes apresentassem PS maior que 5 mm com presença de sangramento aos 3 meses de acompanhamento, foi realizado retratamento mecânico dos dentes com estas condições.

2.7 Parâmetros clínicos

Os parâmetros clínicos foram realizados por um examinador (DN) calibrado e cego quanto ao tratamento recebido pelo paciente. As avaliações ocorreram nos períodos baseline, 30 dias, 3 e 6 meses após o debridamento, com o auxílio de uma sonda periodontal milimetrada de 15 mm de comprimento (PCP15, Hu-Friedy, Chicago, USA).

Foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos:

- A- Índice de Placa – IP** (Ainamo & Bay, 1975): avaliação da presença/ausência de placa num padrão dicotômico. Número de faces envolvidas com placa dividida pelo número de faces presentes em todos os dentes do paciente;
- B- Índice de sangramento gengival – IG** (Ainamo & Bay, 1975): avaliação da presença/ausência de sangramento marginal num padrão dicotômico. Número de faces com sangramento marginal dividido pelo número de faces presentes em todos os dentes do paciente;
- C- Sangramento à sondagem – SS** (Mühlemann & Son, 1971): avaliação da presença/ausência de sangramento à sondagem num padrão dicotômico. Número de faces com sangramento à sondagem dividido pelo número de faces presentes em todos os dentes do paciente.
- D- Posição da Margem Gengival – PMG**: distância da junção cemento-esmalte até a margem gengival.
- E- Nível Clínico de Inserção– NIC**: distância junção cemento-esmalte até a base, clinicamente detectável, da bolsa periodontal.
- F- Profundidade de Sondagem – PS** (NIC - PMG): distância da margem gengival à base, clinicamente detectável, da bolsa periodontal.

Todos os parâmetros descritos foram avaliados em todos os dentes, sendo considerados seis sítios por dente (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual e disto-lingual).

2.8 Análise Estatística

A análise dos resultados foi feita por meio de estatística descritiva com uso de tabelas e gráficos contendo média e desvio padrão dos parâmetros avaliados por meio de *Software Bioestat*. Para todas as avaliações foi adotado um nível de significância de 5%. Os dados foram submetidos a um teste de normalidade (Teste de Kolmogorov-Smirnov) para escolha de métodos paramétricos (ANOVA/Tukey) ou não-paramétricos (Testes Friedman/Mann-Whitney), dependendo do parâmetro avaliado.

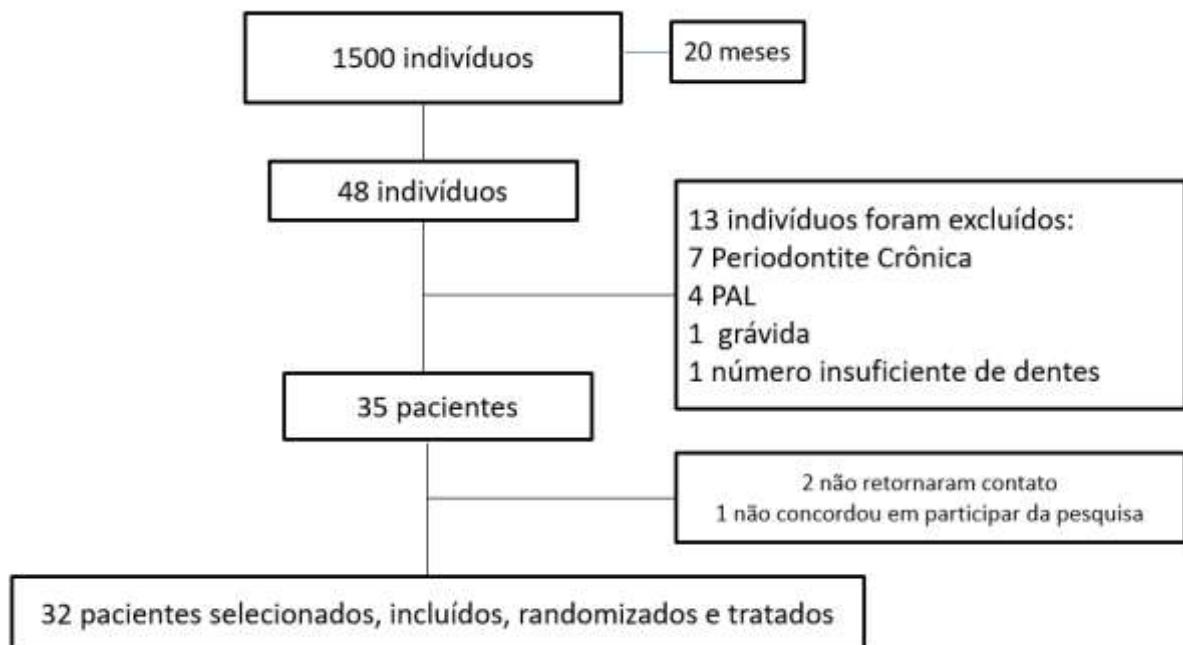
Os parâmetros quais foram avaliados considerando a totalidade dos sítios (boca toda) e posteriormente foi realizado a avaliação por meio de estratificação das bolsas. A estratificação foi feita de acordo com as profundidades de sondagem das bolsas rasas (1 - 3 mm), bolsas moderadas (4 - 6 mm) e bolsas profundas ($PS \geq 7$).

3 RESULTADOS

3.1 Aspectos Demográficos e clínicos iniciais

No período de 20 meses (agosto de 2015 a abril de 2017) foram triados aproximadamente 1500 pacientes. Dentre eles foram selecionados 48 indivíduos. Dentre os quais, 13 indivíduos foram excluídos por não se enquadarem nos critérios de inclusão: 7 indivíduos foram excluídos por serem diagnosticados com periodontite crônica, 4 indivíduos foram diagnosticados com periodontite agressiva localizada, uma pessoa estava grávida e 1 indivíduo ficou com número pequeno de dentes após a terapia inicial. Dentre 35 pacientes selecionados, 3 desistiram do tratamento antes da terapia inicial: 1 paciente não pode participar por mudança de cidade, 2 não retornaram o contato e 1 não concordou em participar da pesquisa. Portanto, 32 pacientes foram selecionados incluídos randomizados e tratados.

Os 32 pacientes foram aleatoriamente alocados em dois grupos de estudo (16 pacientes no grupo RSV e 16 pacientes no grupo RSV+ANTI) e foram acompanhados até o final dos seis meses, após a terapia periodontal.



Os grupos apresentavam homogeneidade quanto à idade, distribuição de gênero, raça, e *status* tabagismo ($p > 0,05$). Além disso, não foi observada diferença estatisticamente significante para os parâmetros clínicos avaliados inicialmente ($p > 0,05$).

Tabela 1 – Características iniciais da amostra quanto à idade (média ± dp), gênero, status de tabagismo e características clínicas avaliadas (média ± dp)

Parâmetros	Grupo	
	RSV+ANTI (n=16)	RSV (n=16)
Idade (anos) (média ± dp)	36.94 ± 2.72	36.06 ± 3.49
Gênero (F/M)	9/6	13/3
Raça (Leuco/Melanoderma)	8/8	9/7
Tabagismo (N/S)	14/2	15/1
IP (%) (média ± dp)	44.84 ± 5.47	42.85 ± 9.16
IG (%) (média ± dp)	12.73 ± 4.56	10.30 ± 7.43
SS (%) (média ± dp)	57,26 ± 11.82	54.31 ± 25.14
PMG (mm) (média ± dp)	0.36 ± 0.22	0.42 ± 0.50
PS (mm) (média ± dp)	4.52 ± 0.68	4.69 ± 1.60
NIC (mm) (média ± dp)	4.88 ± 0.70	5.11 ± 0.52

Os parâmetros gênero, raça e status de tabagismo foram avaliados por meio do teste Exato de Fisher ($\alpha=0,05$). Os demais parâmetros foram avaliados por meio do teste T de Student para 2 amostras distintas ($\alpha=0,05$). F: feminino; M: masculino; Leuco: leucoderma; Melano: melanoderma; S: sim; N: Não. Não houve diferenças entre os grupos em nenhum parâmetro.

3.2 Aspectos clínicos

A- Índice de placa: Durante o acompanhamento houve redução no IP do grupo RSV+ANTI aos 30 dias de acompanhamento ($p < 0,05$), mantendo-se desta forma até o período de 6 meses de acompanhamento. No grupo RSV, houve redução do IP aos 30 dias de acompanhamento ($p < 0,05$) que se manteve aos 3 meses. Aos 6 meses o índice retomou o nível do baseline ($p > 0,05$).

Houve diferença estatística entre os grupos aos 30 dias, 3 meses e 6 meses ($p < 0,05$).

B- Índice gengival: no grupo RSV+ANTI, o IG apresentou redução aos 30 dias de acompanhamento ($p < 0,05$) e esse manteve aos 6 meses de acompanhamento. O grupo RSV, apresentou redução do IG aos 6 meses de acompanhamento ($p < 0,05$).

Contudo, em nenhum dos tempos de acompanhamento foi verificada diferença estatística entre os grupos ($p > 0,05$).

C- Sangramento à Sondagem: No grupo RSV+ANTI houve redução de SS aos 30 dias ($p < 0,05$) que se manteve aos 3 e 6 meses de acompanhamento. No grupo RSV houve redução do SS aos 30 dias ($p < 0,05$) que se manteve aos 3 e 6 meses de acompanhamento. Na análise entre os grupos houve diferença estatisticamente significante no SS aos 30 dias, 3 e 6 meses de acompanhamento ($p < 0,05$).

Tabela 2 – Apresentação das porcentagens de IP, IG e SS - média \pm dp - nos diferentes períodos de acompanhamento do estudo

Parâmetro / Grupo	Baseline	30 dias	3 meses	6 meses
IP (%)				
RSV+ANTI (n=16)	44,84 \pm 5,47 Aa	29,92 \pm 5,52 Ab	29,70 \pm 4,86 Ab	24,41 \pm 8,26 Ab
RSV (n=16)	42,85 \pm 9,16 Aa	20,38 \pm 17,80 Bb	26,95 \pm 18,78 Bb	30,68 \pm 20,31 Ba
IG (%)				
RSV+ANTI (n=16)	12,73 \pm 4,56 Aa	5,24 \pm 1,34 Ab	5,11 \pm 1,85 Ab	4,92 \pm 1,23 Ab
RSV (n=16)	10,30 \pm 7,43 Aa	4,58 \pm 2,37 A a	5,03 \pm 3,17 Aa	5,44 \pm 5,25 Ab
SS (%)				
RSV+ANTI (n=16)	57,26 \pm 11,82 Aa	27,31 \pm 15,98 Ab	24,45 \pm 9,62 Ab	24,45 \pm 12,12 Ab
RSV (n=16)	54,31 \pm 25,14 Aa	17,59 \pm 13,43 Bb	16,66 \pm 15,28 Bb	15,82 \pm 12,30 Bb

Letras minúsculas diferentes horizontalmente e letras maiúsculas diferentes verticalmente significam diferença estatisticamente significante pelo teste Anova de medidas repetidas/ Tukey ($\alpha=0,05$).

D- Profundidade de Sondagem: foi observado redução na PS para ambos os grupos (RSV+ANTI e RSV) aos 30 dias de acompanhamento ($p < 0,05$). Esses resultados foram mantidos até os 6 meses de acompanhamento. Entretanto, não houve diferença entre os grupos em nenhum dos tempos de acompanhamento ($p > 0,05$).

E- Nível Clínico de Inserção: foi observado ganho de NIC aos 30 dias de acompanhamento para ambos os grupos (RSV+ANTI e RSV) ao longo do tempo de acompanhamento ($p < 0,05$) e se manteve ao longo do tempo. Na análise intergrupo, não houve diferença estatística (RSV+ANTI e RSV) em nenhum dos tempos ($p > 0,05$).

F- Posição da Margem Gengival: no grupo RSV+ANTI houve aumento da retração apenas aos 3 meses de acompanhamento ($p < 0,05$) e se manteve aos 3 e 6 meses de acompanhamento. No grupo RSV não houve diferença estatística em nenhum dos tempos de acompanhamento ($p > 0,05$). Na análise intergrupos não houve diferenças estatisticamente significantes em nenhum período ($p > 0,05$).

Tabela 3 – Média (mm) \pm dp dos parâmetros clínicos avaliados – PS, NIC e PMG, nos diversos períodos de avaliação

Parâmetro/Grupo	Baseline	30 dias	3 meses	6 meses
PS (mm)				
RSV+ANTI (n=16)	4.52 \pm 0.68 Aa	3.07 \pm 0.57 Ab	2.95 \pm 0.55 Ab	2.92 \pm 2.94 Ab
RSV (n=16)	4.69 \pm 0.57 Aa	2.99 \pm 0.57 Ab	2.99 \pm 0.44 Ab	2.71 \pm 0.59 Ab
NIC (mm)				
RSV+ANTI (n=16)	4.88 \pm 0.70 Aa	3.69 \pm 0.63 Ab	3.70 \pm 0.72 Ab	3.77 \pm 0.84 Ab
RSV (n=16)	5.11 \pm 0.924 Aa	3.63 \pm 0.68 Ab	3.64 \pm 0.72 Ab	3.42 \pm 0.73 Ab
PMG (mm)				
RSV+ANTI (n=16)	0.36 \pm 0.22 Ab	0.62 \pm 0.38 Aab	0.75 \pm 0.55 Aa	0.85 \pm 0.63 Aa
RSV (n=16)	0.42 \pm 0.50 Aa	0.64 \pm 0.72 Aa	0.71 \pm 0.67 Aa	0.73 \pm 0.66 Aa

Letras minúsculas diferentes horizontalmente e letras maiúsculas diferentes verticalmente significam diferença estatisticamente significante pelo teste Anova de medidas repetidas/ Tukey ($\alpha=0,05$).

3.3 Profundidade de sondagem e nível clínico de inserção estratificados para bolsas rasas, moderadas e profundas

a) **Bolsas rasas:** quando considerados os sítios rasos (PS até 3 mm) foi observada diferença estatística, no grupo RSV+ANTI, com redução da PS aos 30 dias ($p < 0,05$) que se manteve aos 3 e 6 meses de acompanhamento. Em relação ao grupo RSV foi observada redução na PS aos 6 meses de acompanhamento ($p < 0,05$). Não houve diferenças entre os dois grupos em nenhum período do estudo ($p > 0,05$).

Quanto ao NIC, não houve ganho de inserção, em ambos os grupos (RSV+ANTI e RSV) ($p > 0,05$). Na análise intergrupo para o NIC não houve diferenças entre os grupos ao longo do tempo de acompanhamento ($p > 0,05$).

Tabela 4 – Média (mm) \pm dp da PS e do NIC para sítios inicialmente rasos

Parâmetro/Grupo	Tempo			
	Baseline	30 dias	3 meses	6 meses
PS (mm)				
<i>RSV+ANTI (n=16)</i>	2.78 \pm 0.28 Aa	2.36 \pm 0.39 Ab	2.28 \pm 0.44 Ab	2.27 \pm 0.49 Ab
<i>RSV (n=16)</i>	2.63 \pm 0.29 Aa	2.38 \pm 0.33 Aa	2.30 \pm 0.54 Aa	2.20 \pm 0.41 Ab
NIC (mm)				
<i>RSV+ANTI (n=16)</i>	2.79 \pm 0.30 Aa	2.59 \pm 0.89 Aa	2.78 \pm 0.56 Aa	2.86 \pm 0.86 Aa
<i>RSV</i>	2.67 \pm 0.28 Aa	2.85 \pm 0.44 Aa	2.83 \pm 0.64 Aa	2.77 \pm 0.63 Aa

Letras minúsculas diferentes horizontalmente e letras maiúsculas diferentes verticalmente significam diferença estatisticamente significante pelo teste Anova de medidas repetidas/ Tukey ($\alpha=0,05$).

b) **Bolsas moderadas:** em relação aos sítios moderados (PS de 4 a 6 mm) houve redução da PS aos 30 dias de acompanhamento mantendo- se até 6 meses para ambos os grupos ($p < 0,05$). Houve diferença estatística entre os grupos em todos os tempos ($p < 0,05$). Quanto ao NIC, nos grupos RSV+ANTI e RSV foi observado ganho de inserção aos 30 dias, 3 e 6 meses ($p < 0,05$). Na análise intergrupo houve diferença estatística aos 6 meses de acompanhamento ($p < 0,05$).

Tabela 5 – Média (mm) \pm dp da PS e do NIC para sítios inicialmente moderados

Parâmetro/Grupo	Tempo			
	Baseline	30 dias	3 meses	6 meses
MODERADOS				
PS (mm)				
<i>RSV+ANTI (n=16)</i>	5.47 \pm 0.24 Aa	3.48 \pm 0.52 Ab	3.33 \pm 0.49 Ab	3.28 \pm 0.61 Ab
<i>RSV (n=16)</i>	4.87 \pm 0.30 Ba	3.08 \pm 0.51 Bb	2.91 \pm 0.71 Bb	2.15 \pm 0.55 Bb
NIC (mm)				
<i>RSV+ANTI (n=16)</i>	5.53 \pm 0.30 Aa	3.66 \pm 1.05 Ab	3.94 \pm 0.49 Ab	4.00 \pm 0.57 Ab
<i>RSV (n=16)</i>	5.40 \pm 0.59 Aa	3.71 \pm 0.68 Ab	3.62 \pm 0.79 Ab	3.55 \pm 0.59 Bb

Letras minúsculas diferentes horizontalmente e letras maiúsculas diferentes verticalmente significam diferença estatisticamente significante pelo teste Anova de medidas repetidas/ Tukey ($\alpha=0,05$).

c) **Bolsas profundas:** para os sítios profundos (PS \geq 7 mm) houve redução na PS e ganho de inserção aos 30 dias de acompanhamento em ambos os grupos ($p < 0,05$). Na análise intergrupo, houve diferença estatística na PS em todos os tempos de acompanhamento ($p < 0,05$). Enquanto que, na análise intergrupo houve diferença estatística aos 30 dias de acompanhamento ($p < 0,05$), e se manteve aos 3 e 6 meses.

Tabela 6 – Média (mm) \pm dp da PS e do NIC para sítios inicialmente profundos

Parâmetro/Grupo PROFUNDOS	Tempo			
	Baseline	30 dias	3 meses	6 meses
PS (mm)				
<i>RSV+ANTI (n=16)</i>	8.84 \pm 0.83 Aa	4.92 \pm 0.92 Ab	4.73 \pm 0.79 Ab	4.67 \pm 1.10 Ab
<i>RSV (n=16)</i>	7.60 \pm 0.71 Ba	4.02 \pm 0.97 Bb	3.95 \pm 1.19 Bb	3.64 \pm 0.80 Bb
NIC (mm)				
<i>RSV+ANTI (n=16)</i>	8.89 \pm 1.04 Aa	5.46 \pm 1.70 Ab	6.07 \pm 0.83 Ab	6.05 \pm 1.23 Ab
<i>RSV (n=16)</i>	7.94 \pm 0.89 Aa	4.63 \pm 0.94 Bb	4.61 \pm 1.13 Bb	4.39 \pm 0.91 Bb

Letras minúsculas diferentes horizontalmente e letras maiúsculas diferentes verticalmente significam diferença estatisticamente significante pelo teste Anova de medidas repetidas/ Tukey ($\alpha=0,05$).

3.4 Diferenças na profundidade de sondagem ao longo do tempo de acompanhamento para bolsas moderadas e profundas

- a) **Bolsas moderadas:** para sítios moderados, não houve diferenças na análise intragrupo em nenhum dos tempos de acompanhamento ($p > 0,05$), em ambos os grupos. Também não foram observadas diferenças significativas na análise intergrupo ao longo do tempo de acompanhamento ($p > 0,05$).

Tabela 7 – Diferenças na PS média (mm) \pm dp, ao longo do tempo de acompanhamento para bolsas moderadas

Grupo	Tempo (meses)	
	0-3 m	0-6 m
<i>RSV+ANTI (n=16)</i>	2.14 \pm 0.52 Aa	2.19 \pm 0.59 Aa
<i>RSV (n=16)</i>	1.96 \pm 0.70 Aa	2.07 \pm 0.55 Aa
Diferença	0.18	0.13

Letras minúsculas diferentes horizontalmente e letras maiúsculas diferentes verticalmente significam diferença estatisticamente significante pelo teste Anova de medidas repetidas/ Tukey ($\alpha=0,05$).

- b) **Bolsas profundas:** quando consideradas as diferenças entre as PS em relação à sítios profundos ao longo do tempo não foram observados diferenças na análise intragrupo, em ambos os grupos ($p > 0,05$). Não houve diferença entre os grupos RSV+ANTI e RSV em nenhum dos tempos ($p > 0,05$).

Tabela 8 – Diferenças na PS média (mm) \pm dp ao longo do tempo de acompanhamento para bolsas profundas

Tempo (meses)		
Grupo	0-3 m	0-6 m
<i>RSV+ANTI (n=16)</i>	4.11 \pm 1.03 Aa	4.17 \pm 1.04 Aa
<i>RSV (n=16)</i>	3.42 \pm 1.56 Aa	3.96 \pm 0.94 Aa
Diferença	0.69	0.21

Letras minúsculas diferentes horizontalmente e letras maiúsculas diferentes verticalmente significam diferença estatisticamente significante pelo teste Anova de medidas repetidas/ Tukey ($\alpha=0,05$).

3.5 Diferenças no nível clínico de inserção ao longo do tempo de acompanhamento para bolsas moderadas e profundas

- a) **Bolsas moderadas:** em relação aos sítios moderados não houve diferenças para o NIC na análise intragrupo em nenhum dos tempos de acompanhamento ($p > 0,05$) em ambos os grupos. Também não foram observadas diferenças na análise intergrupo ao longo do tempo de acompanhamento ($p > 0,05$).

Tabela 9 – Diferenças no NIC média (mm) \pm dp ao longo do tempo de acompanhamento para bolsas moderadas

Tempo (meses)		
Grupo	0-3 m	0-6 m
<i>RSV+ANTI (n=16)</i>	1.58 \pm 0.68 Aa	1.52 \pm 0.70 Aa
<i>RSV (n=16)</i>	1.78 \pm 0.76 Aa	1.85 \pm 0.57 Aa
Diferença	-0.20	-0.33

Letras minúsculas diferentes horizontalmente e letras maiúsculas diferentes verticalmente significam diferença estatisticamente significante pelo teste Anova de medidas repetidas/ Tukey ($\alpha=0,05$).

- b) **Bolsas profundas:** quando consideradas as diferenças no NIC em relação à sítios profundos ao longo do tempo não foram observados diferenças em ambos os grupos (RSV+ANTI e RSV) em nenhum dos tempos ($p > 0,05$). Não houve diferenças entre os grupos RSV+ANTI e RSV ao longo do tempo de acompanhamento ($p > 0,05$).

Tabela 10 – Diferenças no NIC média (mm) \pm dp ao longo do tempo de acompanhamento para bolsas profundas

Tempo (meses)		
Grupo	0-3 m	0-6 m
<i>RSV+ANTI (n=16)</i>	2.81 \pm 1.20 Aa	2.84 \pm 1.04 Aa
<i>RSV (n=16)</i>	3.33 \pm 1.26 Aa	3.55 \pm 0.91 Aa
Diferença	-0.51	-0.71

Letras minúsculas diferentes horizontalmente e letras maiúsculas diferentes verticalmente significam diferença estatisticamente significante pelo teste Anova de medidas repetidas/ Tukey ($\alpha=0,05$).

3.6 Fatores relacionados ao paciente

- a) **Dor/desconforto relatados pelos pacientes até 7 dias após o debridamento:** na tabela 11 podemos observar que de forma geral não houve diferenças relevantes nesta análise subjetiva.

Tabela 11 – Frequência de dor/ desconforto relatados pelos pacientes até 7 dias após o debridamento

Grupo/ Scores	Dia do DB	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
<i>RSV+ANTI (n=16)</i>								
Nenhuma	2	4	6	9	12	14	15	16
Pouca	5	6	7	6	4	2	1	0
Razoável	6	3	2	0	0	0	0	0
Muita	3	3	1	1	0	0	0	0
Insuportável	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>RSV (n=16)</i>								
Nenhuma	5	8	10	15	15	14	16	16
Pouca	5	4	6	1	1	1	0	0
Razoável	5	4	0	0	0	1	0	0
Muita	0	0	0	0	0	0	0	0
Insuportável	1	0	0	0	0	0	0	0

- b) **Reações adversas relacionadas à ingestão dos medicamentos:** na tabela 12 podemos observar que, de forma geral, o *score* de nenhuma náusea (16 pacientes) e nenhum desconforto estomacal (14 pacientes) foi mais frequentes nos pacientes que utilizaram apenas o RESV, enquanto que os pacientes que utilizaram RESV associado aos antibióticos descreveram maiores *scores* de náusea e desconforto estomacal entre os níveis de pouca náusea (8 pacientes), pouco desconforto estomacal (4 pacientes), pouca diarreia (4 pacientes) e pouca interferência na vida diária (7 pacientes).

Tabela 12 – Frequência de reações adversas relatadas pelos pacientes ao longo dos 6 meses de uso dos medicamentos

Grupo/ Scores	Náusea	Desconforto estomacal	Diarreia	Interferência na vida diária
<i>RSV+ANTI</i>				
<i>(n=16)</i>				
Nenhuma	5	9	11	7
Pouca	8	4	4	7
Razoável	1	1	0	0
Muita	1	2	1	2
Insuportável	1	0	0	0
<i>RSV (n=16)</i>				
Nenhuma	16	14	0	0
Pouca	0	1	0	0
Razoável	0	1	0	0
Muita	0	0	0	0
Insuportável	0	0	0	0

c) **Compliance quanto à ingestão do medicamento:** na tabela 13 está descrita a porcentagem de cápsulas ingeridas pelos pacientes. Podemos observar que ambos os grupos aderiram igualmente ao tratamento proposto. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos quanto à porcentagem de cápsulas ingeridas.

Tabela 13 – Porcentagem (%) de cápsulas ingeridas pelos pacientes ao longo do estudo até o momento

	Tempo (meses)	%	Número absoluto	Total de cápsulas
Grupo				
<i>RSV+ANTI (n=16)</i>		83,75	2412	2880
<i>RSV (n=16)</i>		85,17	2453	2880

4 DISCUSSÃO

O resveratrol é um composto natural, polifenol não flavonóide, presente em mais de 72 vegetais, apresenta potencial anti-inflamatório e antimicrobiano no tratamento da doença periodontal (Andreou et al., 2004). O objetivo do presente estudo foi avaliar o uso sistêmico do RESV associado ou não à antibioticoterapia no tratamento não cirúrgico da doença periodontal agressiva generalizada por meio de avaliações clínicas.

O presente estudo demonstrou que a administração sistêmica do RESV isoladamente promoveu benefícios clínicos similares ao grupo que utilizou o RESV associado à antibioticoterapia no tratamento periodontal não cirúrgico de pacientes com PAG.

No presente estudo ambas as terapias aplicadas após o debridamento (associação do RESV à antibioticoterapia e o uso sistêmico do RESV utilizado isoladamente) foram capazes de promover, ao longo dos 6 meses de acompanhamento, um ganho significativo no NIC e redução significativa na PS, sem diferenças estatísticas entre os grupos.

Este estudo demonstrou que em bolsas inicialmente moderadas o grupo que utilizou RESV associado à antibioticoterapia teve redução de PS de 2,19 mm e ganho de inserção de 1,52 mm, enquanto que o grupo que utilizou RESV isoladamente demonstrou redução de PS de 2,07 mm e ganho de inserção de 1,85 mm; em bolsas inicialmente profundas, o grupo que utilizou RESV associado à antibioticoterapia teve redução de PS de 4,17 mm e ganho de inserção de 2,84 mm, enquanto que o grupo que utilizou RESV isoladamente demonstrou redução de PS de 3,96 mm e ganho de inserção de 3,55 mm ao longo do tempo de acompanhamento.

Esses dados corroboram com os estudos de Casarin et al. (2012) em relação à redução da PS em bolsas moderadas e profundas, que demonstraram que o grupo debridamento de boca toda + antibioticoterapia (amoxicilina + metronidazol) promoveu redução da PS de 1,59 e 4,13 respectivamente; considerando o grupo debridamento + placebo para bolsas moderadas e profundas, teve redução da PS de 1,52 e 3,28, respectivamente, ao longo dos 6 meses de acompanhamento do estudo.

Analisando o estudo de Casarin et al. (2012) e o presente estudo, em relação à redução da PS das bolsas moderadas, podemos sugerir que o RESV agiu como um importante agente modulador da resposta do hospedeiro nos pacientes deste estudo, que apresentaram melhores resultados em relação à redução da PS ao longo dos 6 meses.

Estudos de Guerrero et al. (2005) e Mestnik et al. (2010) também associaram a antibioticoterapia (amoxicilina+metronidazol) à terapia mecânica e encontraram redução na PS e ganho de NIC em bolsas moderadas e profundas. Neste estudo, nas análises para bolsas estratificadas, em sítios inicialmente moderados e profundos, podemos observar que o grupo RSV apresentou melhores resultados de redução de PS e ganho de NIC, comparados ao grupo RSV+ANTI (Tabela 5 e 6), isso se deve ao fato que, no período baseline, os pacientes que utilizaram o RESV sistêmico isoladamente partiam de um valor menor comparado ao grupo que utilizou o RESV associado à antibioticoterapia, o que poderia explicar o motivo pelo qual o grupo que utilizou o RESV sistêmico isoladamente tenha apresentado melhores resultados.

A PAG é uma doença infecciosa, mas também possui uma variável muito importante de acordo com a resposta do hospedeiro. E quando utilizamos o antibiótico associado ao RESV, podemos sugerir que um se sobreponha ao efeito do outro. Isso poderia explicar o motivo pelos quais os valores de NIC dos sítios inicialmente moderados apresentarem diferença estatística na análise intergrupo aos 6 meses de acompanhamento.

Em estudos prévios, a antibioticoterapia associada a terapia mecânica mostrou promover benefícios adicionais no tratamento de pacientes com PAG (Guerrero et al. 2007; Xajigeorgiou et al., 2006; Yek et al., 2010; Aimetti et al., 2012; Rabelo et al., 2015), porém o uso dos antibióticos foca apenas no controle microbiano, sendo que pacientes com PA apresentam desequilíbrio do perfil imunoinflamatório. Além disso, existe ainda uma prevalência de bolsas residuais após o tratamento periodontal desses pacientes, como pode ser confirmado pela taxa de bolsas residuais nos estudos de Casarin et al. (2012) (10,7 %) e Mestnik et al. (2012) (6,4%).

O uso sistêmico de antibióticos a longo prazo pode causar efeitos indesejados como cepas resistentes e efeitos colaterais indesejados, como náuseas, distúrbios gastrointestinais e reações alérgicas (Herrera et al., 2008). Esses dados corroboram com os resultados do presente estudo em que o antibiótico, de fato, tem associação com esses efeitos adversos. Os pacientes que utilizaram RESV associado aos antibióticos relataram maiores scores de náusea, desconforto estomacal, diarreia e interferência na vida diária ao longo do tempo de acompanhamento.

Além disso, a aderência total do paciente à terapia antibiótica está diretamente relacionada ao sucesso do tratamento periodontal (Guerrero et al., 2007). Guerrero et al. (2007) demonstraram que os pacientes com PAG que não aderiram completamente a prescrição de amoxicilina associada ao metronidazol por 7 dias demonstraram redução dos benefícios quando comparado aos pacientes que aderiram completamente a terapia antibiótica. Haynes et al. (2005) demonstraram que a redução de efeitos adversos durante a tomada de uma medicação, pode levar a uma melhor aderência dos pacientes à antibioticoterapia. Neste estudo, os pacientes que fizeram uso do RESV sistêmico isoladamente não relataram reações adversas consideráveis, favorecendo desta forma, o *compliance* ao tratamento ao longo do tempo de uso desse composto utilizado isoladamente.

Embora haja evidências que o uso de alguns medicamentos como anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e inibidores seletivos de cicloxigenase-2 (COX-2) possam promover a modulação do hospedeiro adjunto ao tratamento periodontal não cirúrgico, o uso contínuo desses medicamentos é inviável à saúde humana por provocar alguns efeitos indesejáveis

(Jeffcoat et al., 1991; Azoubel et al., 2008). Além disso, uma vez que é interrompida a ingestão desses fármacos pode haver retorno ou efeito rebote em relação a taxa de perda óssea (Preshaw, 2008). Portanto, uma abordagem terapêutica que seja capaz de modular a resposta do hospedeiro adjunto ao tratamento periodontal não cirúrgico, sem causar efeitos indesejados à saúde humana, seria importante no tratamento de pacientes com PAG.

Neste contexto, no presente estudo utilizamos 500 mg de RESV (Kennedy et al., 2010; Patel et al., 2011) associado ou não à terapia antibiótica (500 mg de amoxicilina+400 mg de metronidazol) (Mestnik et al., 2010; Guerrero et al., 2014) a fim de modular a resposta do hospedeiro no tratamento periodontal não cirúrgico de pacientes com PAG.

Desta forma, estudos longitudinais com maiores períodos de acompanhamento são necessários para detectarmos possíveis diferenças estatísticas entre os grupos a longo prazo. Embora a nossa investigação tenha utilizado a dosagem de 500 mg/dia de RESV baseado na literatura (Kennedy et al., 2010; Patel et al., 2011), podemos considerar que a utilização de dosagens diferentes deste composto poderia ter influenciado nos resultados de forma diferente nos grupos deste estudo.

Embora os estudos em geral tenham demonstrado que o RESV modula a resposta do hospedeiro através da redução de alguns mediadores pró-inflamatórios, os nossos resultados clínicos demonstraram que o uso sistêmico do RESV associado à antibioticoterapia no tratamento de pacientes com PAG não trouxe benefícios adicionais comparado ao RESV utilizado isoladamente ao longo dos 6 meses de acompanhamento. Desta forma, seriam interessantes as análises microbiológicas e imunoinflamatórias para correlacionarmos com os resultados clínicos e verificarmos se o uso sistêmico do RESV associado ou não à antibioticoterapia promove benefícios adicionais no tratamento periodontal não cirúrgico de pacientes com PAG.

Embora esta investigação forneça informações importantes sobre o papel do RESV no tratamento de pacientes com PAG associado ou não à antibioticoterapia, uma limitação desse estudo é a ausência de um grupo que tenha avaliado o efeito do antibiótico isoladamente associado à terapia não cirúrgica no tratamento de pacientes com PAG.

O presente estudo demonstrou que a administração sistêmica do RESV isoladamente foi eficiente para redução da PS e ganho de NIC promovendo benefícios clínicos similares ao grupo que utilizou o RESV associado à antibioticoterapia no tratamento periodontal não cirúrgico de pacientes com PAG, sem efeitos adversos.

5 CONCLUSÃO GERAL

O presente estudo demonstrou que a administração sistêmica do RESV isoladamente foi eficiente para redução da PS e ganho de NIC promovendo benefícios clínicos similares ao grupo que utilizou o RESV associado à antibioticoterapia no tratamento periodontal não cirúrgico de pacientes com PAG, sem efeitos adversos.

Desta forma, outros desenhos experimentais são importantes para confirmar os mecanismos moleculares pelos quais o RESV exerce seus efeitos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aimetti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G. Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2012 Mar;39(3):284-94.
2. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 4(25): 229-35.
3. Andreou V, D'Addario M, Zohar R, Sukhu B, Casper RF, Ellen RP, Tenenbaum HC. Inhibition of osteogenesis in vitro by a cigarette smoke-associated hydrocarbon combined with *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide: reversal by resveratrol. *J Periodontol.* 2004 Jul;75(7):939-48.
4. Arcand S, Sharma K, Al-Dissi AN, Cadete VJ, Sawicki G, Weber LP. Resveratrol protects against functional impairment and cardiac structural protein degradation induced by secondhand smoke exposure. *Can J Cardiol.* 2013 Oct;29(10):1320-8.
5. Armitage, GC. Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4:1-6.
6. Azoubel MC, Sarmento VA, Cangussú V, Azoubel E, Bittencourt S, Cunha FQ, Ribeiro RA, Brito GA. Adjunctive benefits of systemic etoricoxib in non-surgical treatment of aggressive periodontitis: short-term evaluation. *J Periodontol.* 2008 Sep;79(9):1719-25.
7. Bastos MF, Lima JA, Vieira PM, Mestnik MJ, Faveri M, Duarte PM. TNF-alpha and IL-4 levels in generalized aggressive periodontitis subjects. *Oral Dis* 2008; 15: 82-87.
8. Baur JA, Sinclair DA. The therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov.* 2006 Jun;5(6):493-506.
9. Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res.* 2012 Jul;32(7):537-41.
10. Bhattacharai G, Poudel SB, Kook S, Lee J. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. *Acta Biomater.* 2016 Jan;29:398-408.
11. Bo, S., Ciccone, G., Castiglione, A., Gambino, R., De Michieli, F., Villois, P., Durazzo, M., Cavallo-Perin, P., Cassader, M., 2013. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebocontrolled, cross-over trial. *Curr. Med. Chem.* 20 (10), 1323–133.
12. Casarin RC, Peloso Ribeiro ED, Sallum EA, Nociti FH Jr, Gonçalves RB, Casati MZ. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol.* 2012 Aug;83(8):988-98.
13. Casarin RC, Ribeiro Edel P, Mariano FS, Nociti FH Jr., Casati MZ, Gonçalves RB. Levels of Aggregatibacter actinomycetemcomitans, *Porphyromonas gingivalis*, inflammatory cytokines and species-specific immunoglobulin G in generalized aggressive and chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2010; 45:635-642.

14. Casati MZ, Algayer C, Cardoso da Cruz G, Ribeiro FV, Casarin RC, Pimentel SP, Cirano FR. Resveratrol Decreases Periodontal Breakdown and Modulate Local Levels of Cytokines During Periodontitis in Rats. *J Periodontol.* 2013 Mar 14.
15. Chopra R, Patil SR, Mathur S. Comparison of cardiovascular disease risk in two main forms of periodontitis. *Dent Res J (Isfahan).* 2012 Jan;9(1):74-9.
16. Christersson L A, Slots J, Rosling BG, Genco R J. Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* 1985; 12:465-76.
17. Cortelli JR, Cortelli SC, Jordan S, Haraszthy VI, Zambon JJ. Prevalence of periodontal pathogens in Brazilians with aggressive and chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 860–866.
18. Cortelli SC, Cortelli JR, Holzhausen M, Franco GCN, Rebelo RZ, Sonagere AS 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; 36:333-42.
19. Del Peloso Ribeiro E, Bittencourt S, Sallum EA, Nociti FH Jr., Gonçalves RB, Casati MZ. Periodontal debridement as a therapeutic approach for severe chronic periodontitis: A clinical, microbiological and immunological study. *J Clin Periodontol.* 2008; 35:789-798.
20. El-Mowafy AM, Salem HA, Al-Gayyar MM, El-Mesery ME, El-Azab MF. Evaluation of renal protective effects of the green-tea (EGCG) and red grape resveratrol: role of oxidative stress and inflammatory cytokines. *Nat Prod Res.* 2011 Apr;25(8):850-6.
21. Ertugrul AS, Sahin H, Dikilitas A, Alpaslan N, Bozoglan A. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res.* 2013 Feb;48(1):44-51.
22. Gaetti-Jardim EC, Marqueti AC, Faverani LP, Gaeti-Jardim Júnior E. Antimicrobial resistance of aerobes facultative anaerobes isolated from the oral cavity. *J Appl Oral Sci.* 2010; 18(6): 551-9.
23. Gajardo M, Silva N, Gómez L, León R, Parra B, Contreras A, Gamonal J. Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Chilean population. *J Periodontol.* 2005; 76:289-94.
24. Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3:401-16.
25. Guerrero A, Echeverria JJ, Tonetti MS. Incomplete adherence to an adjunctive systemic antibiotic regimen decreases clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients: a pilot retrospective study. *J Clin Periodontol* 2007; 10: 897-902.
26. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, Tonetti MS. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2005; 32:1096–1107.

27. Guerrero A, Nibali L, Lambertenghi R, Derren R, Suvan J, Griffithsss GS, Wilson M, Tonetti MS. Impact of baseline microbiological status on clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients treated with or without adjunctive amoxicillin and metronidazole: an exploratory analysis from a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 1080-1089.
28. Gunsolley JC, Tew JG, Gooss C, Marshall DR, Burmeister JA, Schenkein HA. Serum antibodies to periodontal bacteria. *J Periodontol* 1990; 61:412-19.
29. Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol: a multitargeted agent for age-associated chronic diseases. *Cell Cycle*. 2008 Apr 15;7(8):1020-35.
30. Haynes, R. B., Yao, X., Degani, A., Kripalani, S., Garg, A. & McDonald, H. P. (2005) Interventions to enhance medication adherence. Cochrane Database of Systematic Reviews.
31. Heller D, Varela VM, Silva-Senem MX, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Impact of systemic antimicrobials combined with anti-infective mechanical debridement on the microbiota of generalized aggressive periodontitis: A 6-month RCT. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 355-364.
32. Herrera D, Alonso B, Leon R, Roldan S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 45-66.
33. Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Bostanci N, McKay IJ, Curtis MA, Marcenes W, Croucher RE. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: II. Effects of smoking on initial outcome. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 671–76.
34. Jeffcoat MK, Page R, Reddy M, Wannawisute A, Waite P, Palcanis K, Cogen R, Williams RC, Basch C. Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontal Res*. 1991 Sep;26(5):415-21.
35. Kanaparthys A, Kanaparthys R, Niranjan N. Evaluation of serum C-reactive protein levels in subjects with aggressive and chronic periodontitis and comparison with healthy controls. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012 May;9(3):261-5.
36. Kennedy, D. O., Wightman, E. L., Reay, J. L., Lietz, G. *et al.*, Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010, 91, 1590–1597.
37. Kornman KS, Robertson PB. Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1985; 56: 443–6.
38. Kruse, W., Eggert-Kruse, W., Rampmaier, J., Runnebaum, B. & Weber, E. (1993) Compliance and adverse drug reactions: a prospective study with ethinylestradiol using continuous compliance monitoring. *The Clinical Investigator* 71, 483–487.

39. Kuruş M, Ugras M, Esrefoglu M. Effect of resveratrol on tubular damage and interstitial fibrosis in kidneys of rats exposed to cigarette smoke. *Toxicol Ind Health.* 2009 Sep;25(8):539-44.
40. Lang N, Bartold PM, Cullinam M, Jeffcoat M, Mombeli A, Murakami S, Page R, Papapanou P, Tonetti M, Van Dyke T. Consensus report: Aggressive periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999; 1(4): 53.
41. Lanzilli G, Cottarelli A, Nicotera G, Guida S, Ravagnan G, Fuggetta MP. Anti-inflammatory effect of resveratrol and polydatin by in vitro IL-17 modulation. *Inflammation.* 2012 Feb;35(1):240-8.
42. Liu RK, Cao CF, Meng HX, Gao Y. Polymorphonuclear neutrophils and their mediators in gingival tissues from generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2001; 72:1545-1553.
43. Meng H, Xu L, Li Q, Han J, Zhao Y. Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. *Periodontology 2000.* 2007; 43:133-59.
44. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EA, Faveri M. Short-term benefits of adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010; 37:353-365.
45. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D, Duarte PM, Faveri M. The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2012 Oct;39(10):955-61.
46. Mühlmann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 1971; 2(15): 107-13.
47. Nakata, R., Takahashi, S., Inoue, H., 2012. Recent advances in the study on resveratrol. *Biol. Pharm. Bull.* 35 (3), 273–279.
48. Novak MJ, Polson AM, Adair SM. Tetracycline therapy in patients with early juvenile periodontitis. *Journal of Periodontology.* 1988; 59 (6): 366-372.
49. O'Connor DJ, Wong RW, Rabie AB. Resveratrol inhibits periodontal pathogens in vitro. *Phytother Res.* 2011 Nov;25(11):1727-31.
50. Park HJ, Jeong SK, Kim SR, Bae SK, Kim WS, Jin SD, Koo TH, Jang HO, Yun I, Kim KW, Bae MK. Resveratrol inhibits Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced endothelial adhesion molecule expression by suppressing NF- κ B activation. *Arch Pharm Res.* 2009 Apr;32(4):583-91.
51. Patel, K. R., Scott, E., Brown, V. A., Gescher, A. J. *et al.*, Clinical trials of resveratrol. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011, 1215, 161–169.
52. Preshaw PM. Host response modulation in periodontics. *Periodontol 2000.* 2008; 48:92-110.

53. Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bernimoulin JP. Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2001; 9: 1241-5.
54. 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; 74:1459-67.
55. Rabelo CC, Feres M, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Tu YK, Chambrone L. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015 Jul;42(7):647-57.
56. Ribeiro FV, Pino DS, Franck FC, Benatti BB, Tenenbaum H, Perio D, Davies JE, Pimentel SP, Casarin RC, Cirano FR, Casati MZ. Resveratrol Inhibits Periodontitis-Related Bone Loss in Rats Submitted to Cigarette Smoke Inhalation. *J Periodontol.* 2017 May 11:1-16.
57. Ryan ME. Clinical applications for host modulatory therapy. *Compend Contin Educ Dent.* 2002; 23:1071-6,1079-80,1082.
58. Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano JV, Best AM, Schenkein HA. C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2006 Jun;77(6):933-9.
59. Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 275-83.
60. Slots J, Rosling BG. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol* 1983; 5: 465-86.
61. Sun XJ, Meng HX, Shi D, Xu L, Zhang L, Chen ZB, Feng XH, Lu RF, Ren XY. Elevation of C-reactive protein and interleukin-6 in plasma of patients with aggressive periodontitis. *J Periodontal Res.* 2009 Jun;44(3):311-6.
62. Tonetti MS, Mombelli A. Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4:39-53.
63. Wennström JL, Newman HN, MacNeill SR, Killoy WJ, Griffiths GS, Gillam DG et al. Utilization of locally delivered doxycycline in non-surgical treatment of chronic periodontitis. A comparative multicenter trial of 2 treatments approaches. *J Clin Periodontol.* 2001; 28:753-6.
64. Wohlfeil M, Scharf S, Siegelin Y, Schacher B, Oremek GM, Sauer-Eppel H, Schubert R, Eickholz P. Increased systemic elastase and C-reactive protein in aggressive periodontitis (CLOI-D-00160R 2). *Clin Oral Investig.* 2012 Aug;16(4):1199-207.
65. Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006; 33:254-264.

66. Yek EC, Cintan S, Topcuoglu N, Kulekci G, Issever H, Kantarci A. Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2010 Jul;81(7):964-74.
67. Zhang XQ, Xie M, Zhang HF, Huang SG, Zhang Y. mechanical periodontal treatment combined with tetracycline for aggressive periodontitis. *Journal of Southern Medical University.* 2006; 26 (4): 509-514.