

ULBRA

UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL

CURSO DE ODONTOLOGIA

NÍVEL: MESTRADO

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PERIODONTIA

ESTUDO COMPARATIVO DO EFEITO DE
ARNICA, HAMAMÉLIS E TRICLOSAN
SOBRE OS NÍVEIS DE INFLAMAÇÃO GENGIVAL

JULIANA GAZOLLA

CANOAS – RS

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

JULIANA GAZOLLA

**ESTUDO COMPARATIVO DO EFEITO DE
ARNICA, HAMAMÉLIS E TRICLOSAN
SOBRE OS NÍVEIS DE INFLAMAÇÃO GENGIVAL**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Odontologia do
Curso de Odontologia da Universidade
Luterana do Brasil como requisito final
para a obtenção do título de mestre em
Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Rui V. Oppermann

Canoas – RS

2006

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho. Em particular, gostaria de agradecer:

À Sanifil, pelo fornecimento das escovas dentais utilizadas neste estudo.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e à Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pelo uso dos recursos de suas bibliotecas.

À Universidade Federal de Santa Maria, pelos conhecimentos que propiciaram a minha formação como cirurgiã-dentista.

Ao coordenador clínico do curso de Odontologia da Universidade Luterana do Brasil, Campus Torres, Rinaldo Abreu, por permitir o uso das instalações físicas e do material do ambulatório de urgência da instituição para a execução da parte clínica deste trabalho.

Aos colegas da minha turma de mestrado, da turma “velha” e da “nova”, pela convivência e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Cristiano Susin, pelas orientações e análise estatística dos resultados.

À Prof^a. Dr^a. Sabrina Carvalho Gomes, pelo carinho com que nos auxiliou com nossas dúvidas e com a calibragem do Periotron.

Ao Prof. Dr. Geraldo Augusto Chiapinotto, pelos ensinamentos, pelas palavras de apoio e incentivo e pelo bom humor constante.

Ao Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing, pela colaboração no meu crescimento, pelos esclarecimentos e contribuições com relação à metodologia deste trabalho e pelo gentil empréstimo do Periotron.

Ao Ralf, que como colega de mestrado e de trabalho esteve sempre disposto a me substituir quando necessário e agüentou muito mau humor. Agradeço pela serenidade e pelo companheirismo.

Aos alunos voluntários, por terem dedicado seu tempo à participação neste estudo, pela paciência, pelo interesse e pelo alto astral. A participação de cada um de vocês foi muito importante.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rui Vicente Oppermann, agradeço imensamente pela confiança, pelo conhecimento, pela exigência e pelo exemplo de rigor científico e profissional.

À Karen, que desde o começo foi mais que colega, pois sempre foi minha amiga e que depois de tudo é como uma irmã. Obrigada pelo coleguismo, pela dedicação, pelo apoio e pela amizade.

À minha irmã, Caro, por ter me ensinado a nunca desistir. Obrigada pelo interesse, pelo empréstimo dos livros e pelos momentos de descontração.

Ao Aderson, principalmente pelo amor, pois só isso explica o fato de ter abraçado este trabalho como se ele fosse seu. Mas também pelo apoio, pelo incentivo e pela paciência. Te amo imensamente.

Aos meus pais, Germano e Marieta, pelos valores que me ensinaram, por sempre acreditarem em mim e por sonharem meus sonhos comigo. Saber que tenho o colo de vocês, torna tudo mais fácil.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT.....	xi
1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA	12
2. OBJETIVO	26
3. METODOLOGIA	28
3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	29
3.2. FATORES RELACIONADOS AO GRUPO EXPERIMENTAL	29
3.3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	31
3.4. SOLUÇÕES EXPERIMENTAIS.....	31
3.5. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO.....	32
3.6. TREINAMENTO E REPRODUTIBILIDADE.....	34
3.7. DESENVOLVIMENTO EXPERIMENTAL	35
3.7.1. Confeção da moldeira.....	35
3.7.2. Período pré-experimental	36
3.7.3. Período experimental	36
3.8. ANÁLISE DOS DADOS	38
4. RESULTADOS.....	39
4.1. ÍNDICE GENGIVAL	40
4.2. FLUIDO CREVICULAR GENGIVAL	45
4.3. ADESÃO DOS VOLUNTÁRIOS	46
4.4. EFEITOS ADVERSOS	47
5. DISCUSSÃO.....	48

6. CONCLUSÃO	53
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
ANEXOS	62

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Percentual de concordância absoluta e coeficiente kappa para os escores 0, alterações visuais (escores 1 e 2) e 3, do Índice Gengival, nos quatro períodos experimentais / Canoas, 2006.

TABELA 2 – Diferença média e erro padrão entre valores finais e iniciais para o Índice Gengival, no quadrante sem higiene bucal / Canoas, 2006.

TABELA 3 – Diferença média e erro padrão entre valores finais e iniciais para o Índice Gengival, no quadrante com higiene bucal/ Canoas, 2006.

TABELA 4 – Efeito das soluções experimentais no Índice Gengival sem controle de placa concomitante / Canoas, 2006.

TABELA 5 – Efeito das diversas soluções no Índice Gengival com controle de placa concomitante / Canoas, 2006.

TABELA 6 – Diferença média e erro padrão entre valores finais e iniciais da quantidade de fluido crevicular gengival coletado (μl), no quadrante sem higiene bucal / Canoas, 2006.

TABELA 7 – Diferença média e erro padrão entre valores finais e iniciais da quantidade de fluido crevicular gengival coletado (μl), no quadrante com higiene bucal / Canoas, 2006.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Média do Índice Gengival ao longo do período de avaliação, sem controle de placa, para as diferentes soluções.

GRÁFICO 2 – Média do Índice Gengival ao longo do período de avaliação, com controle de placa, para as diferentes soluções.

GRÁFICO 3 – Médias e desvios padrão do volume esperado e utilizado das soluções ao longo do período experimental (21 dias).

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

cm³ – centímetro cúbico

FCG – fluido crevicular gengival

g - gramas

HIV – vírus da imunodeficiência adquirida

IG – índice gengival

IPI – índice de placa

MED – dose mínima para eritema

ml – mililitros

mm – milímetros

NF-κB – fator nuclear-Kappa B

NA-FT – fator nuclear de ativação de célula T

ppm – partes por milhão

PVM/MA – copolímero – polivinil-metil éter/ácido malêico

RAP – raspagem alisamento e polimento

SIs – Sesquiterpene lactones

TNF – fator de necrose tumoral

UV – ultravioleta

VAS – escala visual analógica

μg – microgramas

μl – microlitros

% – por cento

< – menor

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo comparar, *in vivo*, o efeito sobre os níveis de inflamação gengival promovido por bochechos com soluções contendo extrato de glicólico arnica a 10% ou extrato glicólico de hamamelis a 10%, na presença ou ausência de controle mecânico de placa bacteriana, com solução de propilenoglicol e solução de triclosan a 0,03%. Este efeito foi avaliado por meio do índice gengival (IG) de Løe (1967) e da quantidade de fluido crevicular gengival (FCG). O estudo foi duplo-cego, cruzado, controlado, tendo participado 33 alunos, não fumantes, com média de idade de 24,2 anos. Utilizou-se um modelo de gengivite experimental modificado, no qual uma moldeira recobre os dentes que ficarão sem controle de placa. Previamente ao início do estudo, os voluntários receberam raspagem, alisamento e polimento de todos os dentes. Em um dos quadrantes inferiores, escolhido por sorteio, foi avaliado o efeito das soluções sem controle mecânico de placa e no contra-lateral, com controle de placa. Foi recomendada a realização de quatro bochechos diários, com 10ml da solução, durante um minuto, por um período de 21 dias. O IG foi realizado em 0, 7, 14 e 21 dias e o FCG coletado no início e no final do período experimental. Ao final de cada período foi realizado um intervalo de 15 dias. Modelos lineares foram utilizados para analisar os dados. Para as comparações das médias do IG e FCG entre os grupos, testes de Wald foram usados. O indivíduo foi utilizado como unidade de análise e o nível de significância estabelecido foi de 5%. Foi observado aumento significativo do IG aos 21 dias para todos os compostos, somente no lado sem controle de placa. Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros IG e FCG entre o início e o fim do experimento entre as diferentes soluções. As soluções, na forma como foram utilizadas neste estudo, não apresentam efeito significativo sobre os níveis de inflamação gengival, na presença ou ausência de controle mecânico de placa.

Palavras chave – arnica, hamamélis, triclosan, gengivite, fluido crevicular gengival, controle químico.

ABSTRACT

The aim of the present study was to compare, *in vivo*, the effect on the levels of gingival inflammation of mouthrinses containing 10% arnica glycolic extract or 10% hamamelis glycolic extract, with 0,03% triclosan and propylene glycol mouthrinses, in the presence and absence of mechanical plaque control. This effect was evaluated by the Löe (1967) Gingival Index (GI) and the amount of gingival crevicular fluid (GCF). The study had a double-blind, cross-over and controlled design. The participants were 33 non-smoking students (mean age 24,2 years). A modified experimental gingivitis model was used. In this model, a toothshield protects the experimental gingivitis teeth from the plaque mechanical removal. Prior to the start of the study, the volunteers received scaling, planning and polishing of all teeth. In one of the mandibular quadrants, randomly assigned, was assessed the solutions effect in the absence of mechanical plaque control, and in the other one, the effect in the presence of plaque control. The volunteers were instructed to rinse with 10 ml of the mouthrinse, four times a day, during one minute, for 21 days. The GI was assessed on days 0, 7, 14 and 21 and the GCF was collected at the start and at the end of the experimental period. Between each period, there was a washout of 15 days. Linear models were used to analyse the data. Mean values for GI and GCF were compared by Wald tests. The individual was used as analyses unit and the established significance level was of 5%. GI significantly increased on day 21, for all the mouthrinses, only in the absence of mechanical plaque control. There were no significant differences among the solutions, on the parameters GI and GCF, between the start and the end of the study. The tested solutions, as used in this experiment, did not show any significant effect on the levels of gingival inflammation, both in the presence or in the absence of mechanical plaque control.

Key words – arnica, hamamelis, triclosan, gingivitis, gingival crevicular fluid, chemical control.

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

Comparar, *in vivo*, o efeito sobre os níveis de inflamação gengival promovido por bochechos com soluções contendo extrato de glicólico de arnica a 10% ou extrato glicólico de hamamélis a 10%, na presença ou ausência de controle mecânico da placa bacteriana, com solução de propilenoglicol e solução de triclosan a 0,03%.

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVAS

Desde a década de 1950, estudos têm demonstrado o papel do acúmulo de placa no desenvolvimento da gengivite e de seu controle no tratamento desta inflamação (LÖE, THEILADE e JENSEN, 1965; THEILADE et al, 1966; KORNMAN, PAGE e TONETTI, 1997). Estes estudos nos mostram também uma relação linear entre acúmulo de placa e estabelecimento de gengivite, porém esta relação não é observada para o desenvolvimento de periodontite (LINDHE, HAMP e LÖE, 1975).

A gengivite é um processo inflamatório, o qual representa um problema que pode ter influência sobre o bem estar dos indivíduos, uma vez que causa sangramento e halitose (KORNMAN, PAGE e TONETTI, 1997; OPPERMANN & RÖSING, 2003). Recentemente, Lopez et al (2005), demonstraram que o tratamento da gengivite reduz a prevalência de parto prematuro. Lang et al (2005), em um artigo sobre as conclusões do 5^o Workshop Europeu em Periodontia, colocam que está bem documentado na literatura que a gengivite precede a periodontite. Os autores salientam também, que a persistência desta inflamação pode servir como preditor de risco para a perda do aparato de inserção. De fato, no estudo longitudinal de Schätzle et al (2003) observou-se que, os sítios que não apresentaram inflamação gengival ao longo do período de avaliação, mostraram as menores médias de perda de inserção.

Neste estudo, os autores acompanharam a saúde gengival de 565 indivíduos, todos homens, ao longo de 26 anos, tendo realizado sete

avaliações clínicas para índice de placa (SILNESS & LÖE, 1964), índice gengival (LÖE & SILNESS, 1963) e perda de inserção. Para a análise dos resultados, os sítios foram divididos em três estratos, de acordo com os escores para o índice gengival observados ao longo do período (IG = 0, IG = 1 e IG = 2). Nesta análise entraram apenas os sítios que apresentaram o mesmo escore ao longo das sete avaliações. A média da perda de inserção para os sítios apresentando índice gengival sempre 0, foi 1,94mm, ao final do estudo, para os sítios com índice gengival 1, foi 2,4mm e para os sítios com índice gengival 2, 3,31mm, com diferenças significativas entre todos os grupos. A razão de chance para perda de inserção para os sítios com índice gengival 1, foi 2,29 (intervalo de confiança de 2,21 – 2,39) e para os sítios que sempre sangravam à sondagem (IG = 2), foi 3,22 (intervalo de confiança de 3,03 – 3,42), quando comparados aos sítios que nunca sangravam à sondagem (IG = 0).

O conceito de redução da gengivite a partir das propriedades antiinflamatórias de um agente é novo na Odontologia. A grande maioria dos agentes químicos indicados para o tratamento da gengivite apresenta somente propriedades antimicrobianas (BRECX, 1997). A observação de que o uso continuado de triclosan esteve associado com uma redução da inflamação gengival que não podia ser diretamente relacionada à redução de placa abriu a possibilidade de que efeito semelhante poderia ser cotejado para outros agentes.

Svatun et al (1989), avaliaram o efeito de um creme dental experimental contendo triclosan 0,2% e citrato de zinco 1,0%, sobre placa e gengivite, em um período de um ano. Os 89 voluntários foram divididos em grupo teste e controle (dentifrício placebo), estratificados segundo níveis de placa e saúde gengival. Após, foram realizados procedimentos pré-experimentais de remoção de fatores retentivos de placa, polimento e instrução de higiene oral. Foram avaliados o índice de placa (LÖE, 1967) e a porcentagem de sítios que sangravam à sondagem gengival (AINAMO & BAY, 1975). O grupo que

utilizou dentifrício com triclosan apresentou significativamente menos placa que o grupo controle, ao final do estudo ($p < 0,001$). Da mesma forma, foi observada diferença significativa entre os grupos na média da porcentagem de sítios com sangramento, após 12 meses, com resultados menores para o grupo que utilizou o dentifrício teste ($p < 0,001$). Ao estratificar os grupos de acordo com o uso regular ou não de fio dental durante o período de avaliação, os autores observaram que para o grupo teste o uso freqüente de fio dental não trouxe benefício adicional nos parâmetros avaliados. Ou seja, não houve diferença na média do índice de placa e na porcentagem de sítios com sangramento, entre aqueles que utilizavam o fio de maneira regular, ocasional ou não utilizavam. No grupo controle, o uso freqüente de fio dental levou a uma diminuição na média do índice de placa e na porcentagem de sítios com sangramento gengival, comparáveis aos valores observados no grupo teste. Este comportamento não foi observado entre os indivíduos que não utilizavam o fio ou o faziam de forma ocasional.

Em outro estudo, Lindhe et al (1993) avaliaram o efeito de um dentifrício com triclosan + copolímero sobre placa e gengivite pré-existentes, utilizando o índice de placa de Quigley & Hein modificado por Turesky (1970) e o índice gengival de Løe (1967). Participaram 120 indivíduos, divididos em dois grupos, estratificados de acordo com idade e escores de placa e gengivite. O grupo teste utilizou creme dental com triclosan + copolímero e flúor e o grupo controle, dentifrício fluoretado. Os participantes foram instruídos a realizar escovação durante um minuto, duas vezes ao dia e foram re-examinados em três e seis meses após os exames iniciais. A média do índice de placa diminuiu de 2,1, no primeiro exame, para 1,1, ao final de seis meses no grupo teste e de 2,2 para 1,6, no grupo controle, sendo esta diferença entre os grupos no exame final estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A média do índice gengival no grupo controle permaneceu constante nos três exames (1,6; 1,5 e 1,5), enquanto houve uma diminuição gradual no grupo teste (1,5; 1,2 e 1,1), com diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,001$) entre os grupos.

Festugatto (2001) realizou um ensaio clínico duplo-cego com o objetivo de avaliar a capacidade inibitória de bochechos com triclosan + copolímero sobre placa e seu efeito antiinflamatório, através dos critérios índice de placa (SILNESS & LÖE, 1964), índice gengival (LÖE, 1967) e quantidade de fluido crevicular gengival (FCG). Fizeram parte deste estudo 24 indivíduos não-fumantes, divididos em dois grupos, teste e controle, balanceados pelo IG, após um período pré-experimental de 30 dias. Estes indivíduos foram orientados a realizar dois bochechos diários com 15ml de solução, por um minuto. O IPI, o IG e o FCG foram avaliados nos dias 0, 30 e 60 do período experimental. Não foram observadas diferenças significativas para a média do índice de placa inicial e final entre os grupos. Foi observada uma diminuição nos valores médios do IG nas faces proximais do grupo teste em relação ao grupo controle, estatisticamente significativa aos 60 dias (valores médios iniciais de 1,1 e 0,97 e finais de 0,30 e 0,7, para os grupos teste e controle, respectivamente). Não houve diferenças em relação às faces livres. Em relação ao FCG, não houve diferença significativa entre os valores iniciais e os valores de 30 e 60 dias para faces livres. Já nas faces proximais, houve uma diminuição da quantidade de FCG no grupo teste em relação ao grupo controle, estatisticamente significativa somente para o dia 60 (valores médios iniciais de 2,09 e 2,03 e finais de 2,22 e 2,81, para grupos teste e controle, respectivamente). A partir destes resultados conclui-se que os bochechos não apresentaram efeito inibitório sobre a placa bacteriana, entretanto, evidenciaram um efeito antiinflamatório após 60 dias, detectado pelo IG e pela quantidade de FCG.

Davies, Ellwood e Davies (2004) realizaram uma revisão sistemática de estudos que compararam a eficácia de um dentifício contendo triclosan 0,3%, copolímero 2% e fluoreto de sódio 0,243%, em controlar placa e inflamação gengival, com dentifícios fluoretados ou nenhuma intervenção. Os autores utilizaram metodologia desenvolvida pela Fundação Cochrane, tendo incluído 16 ensaios clínicos randomizados, com grupos em paralelo, duração mínima de 6 meses, conduzidos em adultos. Destes, 15 eram duplo-cegos e um, cego. Os resultados mostram que o dentifício contendo triclosan

e copolímero é mais efetivo em reduzir placa, comparando ao dentífrico fluoretado (diferença média balanceada de -0,48, com intervalo de confiança de -0,64 a -0,32, para o índice de placa de Quigley-Hein e diferença média balanceada de -0,15, com intervalo de confiança de -0,2 a -0,09, para o índice dicotômico de severidade de placa). Na análise para os índices gengivais, o dentífrico com triclosan apresentou maior redução no parâmetro inflamatório que o dentífrico fluoretado, com diferenças significativas para os dois índices avaliados (diferença média balanceada de -0,26, com intervalo de confiança de -0,34 a -0,18, para o índice gengival de Løe & Silness e -0,12, com intervalo de confiança de -0,17 a -0,08, para o índice de sangramento gengival de Ainamo & Bay).

O efeito antiinflamatório do triclosan foi evidenciado em testes de sensibilidade dérmica. Em um estudo experimental em humanos, Barkvoll e Rolla (1994) avaliaram o efeito protetor da aplicação tópica de triclosan contra a inflamação causada na pele por lauril sulfato de sódio. Os autores observaram ausência de reação inflamatória na pele do antebraço dos 10 indivíduos avaliados, quando era aplicada uma associação de lauril sulfato de sódio e triclosan, enquanto o uso do primeiro agente sozinho causou reação em todos os sítios.

Skaare et al (1996), examinaram o efeito do triclosan em prevenir a descamação da mucosa oral quando cremes dentais com diferentes concentrações de lauril sulfato de sódio foram utilizados. A utilização de creme dental com 1,5% de lauril sulfato de sódio provocou a descamação da mucosa de 7 dos 10 participantes deste estudo. Quando foi adicionado 0,3% de triclosan a esta formulação, não houve descamação na mucosa de nenhum dos participantes. Ao aumentar a concentração do lauril sulfato de sódio, o triclosan não foi mais capaz de prevenir a reação, mas apenas reduzi-la.

O mecanismo de ação antiinflamatória do triclosan não está completamente estabelecido. Estudos *in vitro* mostram que este agente é

capaz de inibir ou diminuir a produção de mediadores inflamatórios em culturas de fibroblastos gengivais tratados com interleucina 1 β , fator de necrose tumoral α ou outras substâncias, as quais induzem a produção destes mediadores (GAFFAR et al, 1995; MUSTAFA et al, 2000; MUSTAFA et al, 2005). No estudo de Gaffar et al (1995) o efeito do triclosan sobre as reações das ciclooxigenases 1 e 2, de conversão do ácido araquidônico em prostaglandina E₂, mostrou-se dose-dependente. Mustafa et al (2005) observaram que o tratamento com triclosan reduziu a produção de prostaglandina E₂, sem alterar a expressão da ciclooxigenase 2. Os autores sugerem que esta inibição possa ocorrer por redução na expressão da enzima prostaglandina E sintetase-1, a qual participa da produção de prostaglandina E₂. Na supressão de moléculas do complexo de histocompatibilidade principal II, o triclosan apresentou efeito de magnitude similar ao da dexametasona, utilizada como controle positivo (MUSTAFA et al, 2000).

Pelo exposto, observa-se que o triclosan apresenta influência no processo inflamatório, comprovado em estudos *in vitro* e em humanos. É possível que propriedades semelhantes estejam presentes em outros compostos.

A busca por estudos que avaliaram propriedades antiinflamatórias de agentes naturais mostra grande número destes com potencial para uso. Pesquisa na base de dados eletrônica MEDLINE, até abril de 2006, com os termos PLANTS and ANTIINFLAMMATORY resultou em 433 estudos. A maioria destes trabalhos testou agentes diferentes e com metodologia diversa, sendo encontradas análises *in vitro* e *in vivo*. Além disto, observa-se grande variabilidade nas propriedades de uma mesma espécie de planta, dependendo da região geográfica em que ela foi cultivada. Ou seja, apesar do número elevado de produtos naturais com propriedades potenciais, uma pequena parcela deles apresenta boas evidências para uso, tornando inexecutável, inclusive, a realização de uma revisão sistemática sobre o assunto.

Esta análise indica, também, alguns produtos que despontam com propriedades antiinflamatórias, por exemplo, a hamamelis e a arnica, as quais foram testadas *in vitro*, em animais e, inclusive, em humanos.

Habtemarian (2002) avaliou, *in vitro*, o efeito da hamamelitanina, principal componente da *Hamamelis virginiana*, na morte celular de células endoteliais mediada por fator de necrose tumoral (TNF). O autor observou que a hamamelitanina foi capaz de inibir os efeitos citotóxicos do TNF, de maneira dose-dependente, sem alterar seus efeitos na expressão de moléculas de adesão.

Outros componentes da hamamélis, além da hamamelitanina, foram testados, *in vitro*, como potenciais inibidores da produção de mediadores inflamatórios derivados do ácido araquidônico e da formação de fator ativador de plaquetas (HARTISCH, KOLODZIEJ e VON BRUCHHAUSEN, 1997). Utilizando culturas celulares, os autores avaliaram a atividade da lipoxigenase-5, após adição de ácido araquidônico, pela taxa de conversão deste último em seus metabólitos e a síntese de fator ativador de plaquetas. Foram comparados os efeitos de taninos da hamamélis e de outras três plantas entre si e com controle negativo. Observou-se que, entre os compostos testados, a hamamelitanina foi o mais potente inibidor da lipoxigenase-5, embora outros taninos da hamamélis, como as proantocianidinas, também tenham apresentado resultados significativos ($p < 0,05$). Na análise de inibição da formação de fator ativador de plaquetas, a hamamelitanina não se mostrou eficaz, porém o inibidor mais potente neste ensaio foi outro constituinte da *Hamamelis virginiana*, denominado oligomer.

O efeito antiinflamatório da *Hamamelis virginiana* foi testado em humanos, através de testes de indução de eritema como modelos de inflamação. Deters et al (2001), estudaram o potencial dermatológico de componentes da hamamélis. Foi realizada uma análise *in vitro*, do efeito destes componentes no processo de proliferação e diferenciação de ceratinócitos da pele, para avaliação da citotoxicidade, e uma análise *in vivo*,

da eficiência em prevenir dermatite de contato induzida em sete voluntários adultos saudáveis. Na análise *in vitro*, quatro concentrações diferentes do polissacarídeo da hamamélis (0,1; 1; 10 e 50 µg/ml) foram incubadas com as células por dez dias. Observou-se que os componentes da planta não apresentaram influência na proliferação, diferenciação e atividade metabólica dos ceratinócitos humanos. A avaliação do efeito antiinflamatório foi realizada por meio da aplicação de lauril sulfato de sódio na pele do antebraço dos participantes, para indução de dermatite. Em seguida foi aplicada loção contendo hamamélis, na forma de adesivos oclusivos, duas vezes ao dia, por três dias, comparada com placebo, água e nenhum tratamento. A inflamação foi medida através de escala visual, medidas quantitativas de perda de água transepitelial e cromometria. A análise mostrou melhores resultados nos locais tratados com hamamélis, o qual não conseguiu prevenir a reação inflamatória, mas reduzi-la. A redução da perda de água transepitelial observada nos sítios que receberam a loção com hamamélis ficou em 53%, comparada com os locais que receberam apenas lauril sulfato de sódio.

Em 1993, Korting et al compararam a atividade antiinflamatória de cremes contendo destilado de hamamélis com cremes contendo extrato de camomila, hidrocortisona e placebos. Foram avaliadas também as influências do veículo e da dose no efeito dos cremes com hamamélis, testando dois veículos e duas doses diferentes. Os autores utilizaram modelo de indução de inflamação na pele das costas, por radiação ultravioleta (UV) e com fitas adesivas (trauma), com 24 voluntários para cada teste. Para o teste com radiação, foi determinada a MED (dose mínima para eritema) 24 horas antes do início do experimento, e utilizada dose de 1,5 MED para a produção das lesões. A indução de eritema com fitas adesivas é feita pela colagem e descolagem da fita na pele, repetidas vezes. A avaliação do efeito dos cremes sobre as lesões foi realizada por cromometria e escala visual. O eritema induzido por radiação UV foi suprimido pelos cremes de hamamélis ($p = 0,04$) e hidrocortisona ($p = 0,01$), comparados com seus controles, com resultados melhores para este último, na avaliação pela escala visual. Na análise por cromometria não foram encontradas diferenças entre os cremes e

seus controles. Já no teste com fitas adesivas, apenas o creme com hidrocortisona resultou em redução significativa no eritema ($p < 0,01$, para a escala visual e $p < 0,05$, para a cromometria). Os resultados deste estudo mostram também que o veículo pode influenciar no efeito dos cremes com hamamélis, pois houve diferenças entre os veículos testados. O aumento na concentração dos cremes, entretanto, não resultou em melhora na atividade.

Resultados diferentes foram mostrados por Kortling et al (1995), em ensaio clínico randomizado duplo-cego, realizado para avaliar os efeitos de um creme contendo hamamélis no tratamento de eczema tópico severo em 65 pacientes. Foram utilizados creme de hidrocortisona e veículo, como controle positivo e negativo, respectivamente. Os indivíduos foram divididos em dois grupos – o grupo A recebeu um tubo do creme teste e um tubo do veículo e o grupo B, um tubo do creme teste e um de hidrocortisona. Orientou-se a utilizar cada um dos cremes em um lado do corpo, duas vezes ao dia, durante 14 dias. O lado do corpo a receber cada um dos tratamentos foi determinado de maneira randomizada. A avaliação foi feita através de escala visual, a partir de critérios pré-definidos e de forma independente pelo paciente e pelo médico, avaliando o efeito global do tratamento. O creme de hidrocortisona apresentou resultados significativamente superiores ao creme contendo hamamélis nas duas avaliações ($p \leq 0,05$), não havendo diferença apenas na tolerabilidade dos pacientes aos cremes. Ao comparar o creme de hamamélis com seu veículo, não foram encontradas diferenças.

Hughes-Formella et al (1998) testaram, *in vivo*, a eficiência antiinflamatória de uma loção contendo 10% de *Hamamelis virginiana*, em 33 indivíduos saudáveis, utilizando como controles loção contendo veículo sem hamamélis e loção referência. Foi utilizado modelo de eritema induzido por radiação ultravioleta, na pele. Após a determinação da MED, as lesões foram produzidas pela exposição das costas dos indivíduos a lâmpadas que emitem raios ultravioleta B, em quatro doses que variaram de 1 a 2 MED. Os locais foram tratados com curativos oclusivos com as loções designadas, logo após a exposição à radiação, após 7 e 24 horas. Os sítios designados como

controles negativos receberam os curativos, porém sem nenhuma loção. A análise da supressão do eritema foi realizada através de cromometria e escala visual. Na análise por cromometria, os autores observaram redução do eritema de aproximadamente 20%, 7 horas após a irradiação e de 27%, 48 horas após, nos locais tratados com a loção contendo hamamélis. Estes resultados foram significativamente melhores que os dos demais grupos ($p < 0,001$), os quais não apresentaram diferenças entre si. Não foram observadas diferenças claras entre as loções pela avaliação visual.

Outro estudo avaliou o efeito antiinflamatório de loções contendo destilado de hamamélis a 10%, por meio do mesmo modelo de indução de eritema e metodologia semelhante. Hughes-Formella et al (2002), avaliaram 41 voluntários e observaram resultados positivos para as loções com hamamélis, quando comparadas com seus veículos, variando seu percentual de redução do eritema de 1 – 6%, na avaliação de 24 horas após a exposição à radiação e de 23 – 30%, na análise de 72 horas após. Porém quando comparadas com loções contendo hidrocortisona a 0,25 e 1%, as últimas apresentaram resultados significativamente superiores, alcançado 88% de redução do eritema, 72 horas após a exposição à radiação, com a maior concentração.

A planta *Arnica montana* tem sido amplamente usada na medicina popular para o tratamento tópico de contusões e hematomas e na redução da inflamação (DELGADO et al, 2001; CROWE e LYONS, 2004). Estudos em animais foram realizados para determinar a atividade antiinflamatória desta planta.

Yui, Linarelli e Zelante, em 1998 avaliaram a atividade antiinflamatória da *Arnica montana* em ratos. Foram utilizados 88 ratos Wistar, divididos em três grupos. Os animais receberam, por via oral, no grupo controle negativo 0,2ml/100g de água destilada com tween (veículo), no grupo experimental, tintura de arnica e veículo, e no grupo controle positivo, o corticóide betametazona. Após o tratamento com estas substâncias foi avaliado o

volume da pata posterior direita dos ratos, medida através do deslocamento de coluna de mercúrio. Após esta medição, foi injetado 0,1ml de formalina 5% (agente flogístico) também na pata posterior direita. A formação do edema provocado por este agente foi medida por deslocamento da coluna de mercúrio nos tempos 30, 60, 120, 180 e 240 minutos após a injeção do agente irritante. Os resultados foram expressos por diferença de volume deslocado entre o tempo zero e os tempos subseqüentes. Esta avaliação demonstra que os valores médios, em cm³, aos 30, 120 e 240 minutos foram, respectivamente, para grupo controle, de 0,4, 0,9 e 1,05, para o grupo arnica, 0,22, 0,57 e 0,69 e para o grupo corticóide, 0,14, 0,54 e 0,65. A porcentagem de redução de edema em relação ao grupo controle, para os mesmos tempos, foi, para o grupo arnica, 49%, 37% e 33%, e para o grupo corticóide, de 66%, 40% e 37%.

Macedo et al (2004) avaliaram a atividade antiinflamatória da arnica utilizando um modelo experimental de inflamação crônica e aguda, o qual é amplamente utilizado para testar novos medicamentos. Neste estudo foram utilizados ratos, nos quais a inflamação foi induzida através de carragenina (modelo agudo) ou histatina (modelo crônico) injetados em uma das patas traseiras do animal (lado teste). A estes animais foi administrado, por via oral, tintura de arnica, placebo ou substância controle (etanol 30%), para avaliação da inibição do edema. A utilização da tintura de arnica por um período de três dias antes da aplicação da carragenina ou histatina foi capaz de inibir em 30% a formação do edema, quando comparado com o lado controle.

A atividade antiinflamatória da arnica, segundo Klaas et al (2002) é mediada por um constituinte da planta denominado Sesquiterpene lactones (Sl). Este componente atua sobre fatores de transcrição denominados NFkB e NFAT que apresentam como função a regulação e a transcrição de genes relacionados com as citocinas interleucina-1 β , interleucina-2 e fator de necrose tumoral- α e participam da ativação de células T.

A atividade antiinflamatória deste componente foi avaliada através do modelo *in vivo* de indução de edema por óleo de cróton em orelha de rato. A inflamação cutânea foi induzida pela aplicação de solução contendo 80µl de óleo de cróton (substância irritante) na superfície da orelha direita. As substâncias teste (SIs) ou controle (Indometacin) foram dissolvidas na solução de óleo de cróton. Um grupo recebeu apenas a substância irritante. A orelha esquerda permaneceu sem tratamento. Desta forma, fizeram parte do estudo três grupos de ratos. Os ratos foram sacrificados e “plugs” foram removidos das orelhas direita e esquerda. O edema foi avaliado pelo peso dos plugs. Nas orelhas que receberam a substância irritante, o valor médio do peso dos plugs, em miligramas, foi de 7,0. Nas orelhas que receberam a substância teste, o peso médio dos plugs foi de 1,6mg, sendo a porcentagem de redução de edema em relação ao grupo que recebeu somente substância irritante, de 77%. No grupo que recebeu Indometacin, o peso médio dos plugs foi de 3,9mg, com uma redução de edema de 44% em relação ao grupo que recebeu somente óleo de cróton. Estas diferenças entre os grupos mostraram-se estatisticamente significativas ($p < 0,005$) (KLAAS et al, 2002).

Em um ensaio clínico multi-centro, Knuesel, Weber e Suter, em 2002, avaliaram o uso tópico de gel de arnica em pacientes com osteoartrite. Em 79 pacientes foram avaliados segurança, determinada pela ocorrência de sintomas locais, e redução de dor, determinada através da escala analógica visual (VAS). Foi solicitado aos pacientes que utilizassem gel de tintura de arnica, duas vezes ao dia, por um período de seis semanas. Este gel mostrou-se seguro (apenas um paciente apresentou reação alérgica), havendo redução significativa de dor durante este período.

Há relatos de efeitos adversos após a administração oral de preparações de arnica, como problemas gastrointestinais, hipotensão, taquicardia e dificuldade para respirar. A administração tópica é relativamente segura, porém pode causar dermatite de contato, irritação e prurido (NEWALL et al, 1996; SCHULZ et al, 1996).

Os resultados dos estudos que avaliaram o potencial antiinflamatório da *Hamamelis virginiana* e da *Arnica montana* mostram resultados positivos em animais e em humanos, porém apenas para uso na pele. Não há, na literatura, evidências sobre o uso destes agentes para o tratamento de lesões orais, porém a possibilidade de que os mesmos apresentem propriedades antiinflamatórias na cavidade bucal, torna-se interessante. A avaliação de extratos destas plantas em um protocolo clínico de gengivite experimental poderia trazer esclarecimentos quanto a este aspecto

3. METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento do estudo

O presente estudo caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, cruzado e duplo-cego, em uma amostra de conveniência.

3.2. Fatores relacionados ao grupo experimental

Participaram do estudo estudantes do gênero masculino dos cursos de Odontologia e Administração da Universidade Luterana do Brasil, campus Torres, matriculados entre o primeiro e o oitavo semestres, com idade média de 24,2 anos, variando de 18 a 50 anos. Os participantes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: apresentar vinte ou mais dentes naturais e no mínimo seis dentes contíguos em cada hemi-arcada inferior (pelo menos dois molares, um pré-molar, um canino, um incisivo lateral e um incisivo central ou dois molares, dois pré-molares, um canino e um incisivo lateral).

Foram excluídos do estudo os voluntários que apresentassem quaisquer das seguintes condições (avaliadas por anamnese e exame clínico periodontal – Anexos 1 e 2):

- Alterações sistêmicas relacionadas ao processo saúde-doença periodontal (diabetes mellitus, infecção por HIV, uso de ciclosporina, bloqueadores de canais de cálcio, nifedipina).
 - Estar fazendo uso de antibióticos ou antiinflamatórios, ou tê-lo feito no período de seis meses anterior ao início de estudo.
 - Fumantes.
 - Estar sob tratamento odontológico.
 - Fatores retentivos de placa, tais como, cavidades cariosas, restos radiculares, próteses e/ ou restaurações mal adaptadas, sobrecrescimento gengival e aparelhos ortodônticos.
 - Próteses fixas e/ ou removíveis e implantes.
 - Doença periodontal destrutiva.
 - Uso de placas miorelaxantes.
 - Alergia a constituintes das soluções utilizadas no estudo.

O tamanho da amostra foi calculado para um poder de 80% e nível de significância de 5%, assumindo-se uma diferença de 0,5 na média do Índice Gengival (LÖE, 1967) entre os grupos e desvio padrão de 0,35, baseado no estudo de Nogueira-Filho, Toledo e Cury (2000). O cálculo foi realizado através da seguinte fórmula (CAMPBELL e MACHIN, 1999), onde:

$$\eta = \frac{(Z\alpha + Z2\beta)^2 \cdot \sigma^2}{\zeta^2}$$

η = tamanho da amostra

Z = variável padronizada

α = nível de significância do estudo

β = poder do estudo

σ = desvio padrão

ζ = diferença entre os grupos

O tamanho calculado para a amostra foi de 30 voluntários. Como margem de segurança foi acrescido 10% ao valor encontrado, sendo selecionados então, 33 voluntários.

3.3. Considerações éticas

Este estudo está de acordo com as diretrizes e normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde e suas complementares (Resolução 240/97, 251/97, 292/99, 303/00, 304/04), as quais regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos.

O presente experimento foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Luterana do Brasil (Anexo 3).

Todos os participantes foram informados, mediante comunicação verbal e escrita, dos procedimentos necessários à realização do estudo e concordaram com a participação voluntária através da assinatura de consentimento livre e esclarecido (Anexo 4). Se qualquer dos voluntários apresentasse sangramento gengival espontâneo durante o experimento, seriam realizados os exames finais e este seria excluído do período experimental em questão.

3.4 . Soluções experimentais

As soluções utilizadas neste estudo foram extrato glicólico de hamamélis a 10% e extrato glicólico de arnica a 10%, ambas em propilenoglicol (Importadora Química Delaware Ltda – Porto Alegre). As formulações destas soluções foram fornecidas por certificado de análise do fabricante (Anexos 5 e 6). Foi utilizada também solução comercial de PLAX® (Colgate- Palmolive – São Paulo), adquirido no comércio local e cuja formulação presente no rótulo é: triclosan 0.03%, fluoreto de sódio 227 ppm de flúor, copolímero PVM/MA 0.20% “Gantrez”, álcool etílico, fosfato

dissódico, metil taurato de sódio, lauril sulfato de sódio, hidróxido de sódio, corante e aromatizante.

A solução utilizada como controle foi idêntica às soluções de hamamélis e arnica, porém sem o agente ativo.

As soluções foram acondicionadas em frascos de cor escura e mesma forma, identificados por códigos (números aleatórios). Cada frasco apresentava um código, ou seja, havia cento e trinta e dois códigos diferentes, sendo que nem o operador, nem os voluntários sabiam qual produto correspondia a cada código. Estes códigos foram revelados apenas ao final do experimento.

3.5 . Instrumentos de avaliação

A presença de inflamação gengival foi avaliada pelo Índice Gengival (IG) de Løe (1967) e por análise do volume de fluido crevicular gengival. Os critérios do Índice Gengival são os seguintes:

- Score 0 - ausência de inflamação
- Score 1 - leve inflamação e pequenas mudanças na cor e textura, ausência de sangramento à sondagem
- Score 2 - moderada inflamação, vermelhidão, edema, sangramento à sondagem e ulceração
- Score 3 - severa inflamação, vermelhidão, tendência a sangramento espontâneo e ulceração

A sistemática utilizada para avaliação do IG foi: lavagem dos dentes e gengivas com jato de água, isolamento da área com rolos de algodão, secagem dos dentes com jato de ar comprimido e realização do IG.

Em cada hemi-arcada inferior foram examinados quatro dentes (com e sem controle mecânico de placa). Foram atribuídos escores para cada face

dentária que mantém contato com a margem gengival. As faces livres receberam um escore para vestibular e um para lingual, e as faces proximais, um escore para mesial e um para distal, totalizando quatro escores por dente. As faces proximais foram examinadas por vestibular e por lingual, e foi considerado o maior escore quando houve discordância entre os dois exames.

Para realização deste índice uma examinadora foi treinada e calibrada, sendo que estava cega quanto à distribuição dos produtos testados.

A anotação dos escores foi realizada em ficha própria (Anexo 7). Para a realização destes índices foram utilizadas sondas milimetradas modelo Williams (Neumar – São Paulo).

Volume de fluido crevicular gengival:

A coleta do fluido crevicular gengival foi realizada pela técnica preconizada por Løe & Holm-Pedersen, em 1965 (appud DEINZER, MOSSANEN e HERFORTH, 2000), modificada. A coleta de fluido foi sempre precedida por isolamento da área com rolos de algodão, secagem com jato de ar comprimido e remoção da placa bacteriana presente. As tiras de papel (Periopaper[®] – Harco Eletronics, New York) eram então inseridas 1 mm dentro do sulco gengival e deixadas no local por 3 minutos.

O volume de fluido crevicular gengival coletado foi determinado por um dispositivo eletrônico, que quantifica o volume de fluido coletado na tira de papel (Periotron 8000[®] - Harco Eletronics, New York). O aparelho foi calibrado de acordo com as instruções do fabricante. Os valores obtidos com o Periotron foram convertidos em volume utilizando a curva de calibragem do aparelho. Os valores obtidos foram anotados em ficha específica (Anexo 8). As coletas foram feitas sempre nas mesmas condições de temperatura ambiente.

Foram realizadas quatro coletas em cada quadrante inferior - na distal do primeiro dente experimental do quadrante (canino ou incisivo lateral), na lingual do segundo dente (pré-molar ou canino), na mesial do terceiro dente (pré-molar) e na vestibular do quarto dente (primeiro molar). A coleta do fluido foi realizada sempre pela mesma examinadora, a qual estava treinada e cega quanto à distribuição dos produtos testados.

Finalmente, a cada avaliação, os voluntários foram questionados sobre possíveis efeitos adversos relacionados ao uso das soluções testadas.

3.6. Treinamento e reprodutibilidade

Para a realização do IG, foi treinada e calibrada uma examinadora.

Para o treinamento foram examinados 3 pacientes e cada escore deste índice foi discutido entre o examinador e o examinador padrão-ouro.

A reprodutibilidade foi avaliada pelo exame de 6 pacientes (20% da amostra), duas vezes, com uma hora de intervalo. Foram avaliados os escores 0, alterações visuais (escores 1 e 2, sem avaliação do sangramento à sondagem) e 3. Este procedimento foi realizado antes do início de cada período experimental.

O percentual de concordância absoluta e o coeficiente kappa para a reprodutibilidade nos diferentes períodos experimentais estão apresentados na tabela 1.

TABELA 1 – Percentual de concordância absoluta e coeficiente kappa para os escores 0, alterações visuais (escores 1 e 2) e 3, do Índice Gengival, nos quatro períodos experimentais / Canoas, 2006.

	Percentual de concordância	Coeficiente kappa
1º período experimental	94,4%	0,60
2º período experimental	96,5%	0,74
3º período experimental	95,1%	0,68
4º período experimental	97,2%	0,85

3.7. Desenvolvimento Experimental (FLUXOGRAMA – Anexo 9)

O estudo foi realizado no ambulatório do curso de Odontologia da Universidade Luterana do Brasil, campus Torres. Todos os procedimentos clínicos foram realizados nos equipamentos disponíveis neste ambulatório.

3.7.1. Confeção da moldeira

Foi realizada moldagem, com alginato, da arcada inferior de cada voluntário, a partir da qual foi preparado modelo de gesso pedra para a confecção de moldeira parcial para um quadrante. Os materiais foram manipulados segundo instruções preconizadas pelo(s) fabricante(s).

O objetivo da moldeira era proteger os dentes da ação do controle mecânico da placa bacteriana durante o período experimental (BOSMANN e POWELL, 1977; SAXTON e VAN DER OUDERAA, 1989; JONES, SAXTON e RITCHIE, 1990; PUTT et al, 1993; TROMBELLI et al, 2004). O quadrante que recebeu a moldeira foi selecionado por sorteio, com auxílio de uma moeda.

As moldeiras foram confeccionadas em material termoplástico (polivinil-polietileno), com 1mm de espessura, incluindo os dentes e

estendendo-se até a linha mucogengival. Para reduzir o risco de ruptura da placa bacteriana supragengival no momento da inserção da moldeira, foi feito na mesma um alívio de 3 mm. Este alívio incluiu os dois terços cervicais da coroa clínica dos dentes e a margem gengival, pelo aspecto vestibular e lingual e teve o objetivo de evitar o contato com a região cervical dos dentes. Uma camada de 3 mm de resina acrílica foi acrescentada ao modelo de gesso, previamente à confecção da moldeira, para possibilitar a criação deste alívio. Para garantir a retenção da moldeira sobre os dentes, o primeiro e o último dentes do quadrante não foram incluídos no alívio.

Após a confecção das moldeiras as mesmas foram recortadas na mesial do primeiro dente e na distal do último dente do quadrante (considerando os seis dentes selecionados) e na altura da linha mucogengival, pelo aspecto vestibular e lingual. As moldeiras foram testadas nos voluntários para verificar a adaptação e necessidades de ajuste uma semana antes do início do experimento.

3.7.2. Período pré –experimental

Todos os voluntários foram submetidos à remoção de cálculo supragengival, deplacagem e polimento de todos os dentes, quinze dias antes do início do experimento. Além disto, foi realizada moldagem da arcada inferior de cada voluntário, para confecção de moldeira parcial para um dos quadrantes, conforme descrito anteriormente.

3.7.3. Período experimental

No dia 0 foi realizado o Índice Gengival e em seguida todos os voluntários receberam deplacagem de todos os dentes. Na seqüência, foi realizada a coleta de fluido crevicular gengival, conforme descrito.

Cada voluntário recebeu sua moldeira e foi orientado sobre a forma de inseri-la sobre os dentes. Além disto, foram dadas instruções para a

realização da higiene bucal da maneira habitual durante o período do estudo. A moldeira deveria ser posicionada sobre os dentes durante a escovação, que deveria ser realizada com gel dental de carbopol (DALLA VECCHIA, 2003) e escova multicerdas macia (Sanifil – São Paulo), fornecidos. Os voluntários foram instruídos a realizar bochecho com 10ml das soluções disponibilizadas, durante um minuto, 4 vezes ao dia (no período em que estivessem acordados – após o café da manhã, após o almoço, no fim da tarde e antes de dormir), por um período de 21 dias.

No quadrante que recebeu a moldeira foi analisado o efeito do agente na ausência de controle mecânico da placa dental e no quadrante contralateral, o efeito, na presença de controle mecânico.

A distribuição das soluções utilizadas pelos voluntários foi feita através de uma tabela de números aleatórios, na qual cada voluntário recebeu um código de solução para cada período, sendo que ao final dos quatro períodos experimentais, todos os voluntários haviam utilizado as quatro soluções testadas.

As avaliações do Índice Gengival foram repetidas nos dias 7, 14 e 21. A análise do volume de fluido crevicular gengival foi repetida apenas ao final do período.

Ao final de cada período experimental, foi dado um intervalo de 15 dias, no qual os participantes retomaram seus hábitos de higiene bucal. No início cada período os voluntários receberam gel dental e escova multicerdas novos.

Ao final de cada período todos os voluntários foram submetidos a deplacagem e polimento de todos os dentes. Foi solicitada a devolução dos frascos das soluções, como forma de avaliar a adesão dos voluntários ao experimento.

3.8. Análise dos dados

O indivíduo foi utilizado como unidade de análise estatística e as estimativas foram ajustadas para o pareamento da amostra. Modelos lineares foram usados para analisar os dados. Testes de Wald foram utilizados para as comparações entre os grupos e os valores de p foram ajustados para múltiplas comparações. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

Estas análises foram realizadas com o auxílio do programa STATA 9.1 Intercooled Version (State College, TX, USA). Os resultados foram apresentados através de médias e erros-padrão.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Um total de trinta e oito indivíduos foram inicialmente habilitados a participar do estudo. Destes, dois não puderam participar por estarem em tratamento com antibióticos, um não tinha disponibilidade de tempo para a realização dos exames e dois desistiram após tomar conhecimento da metodologia do estudo.

O estudo iniciou com 33 voluntários. Destes, 30 retornaram para todas as reavaliações. Um dos participantes desistiu, pois necessitou fazer uso de colutório, por motivos odontológicos, outro fez uso de antibiótico, e o terceiro por não ter disponibilidade de horário para os exames.

4.1. ÍNDICE GENGIVAL

A tabela 2 apresenta a média e o erro padrão da diferença entre os valores finais (dia 21) e iniciais (dia 0) para o índice gengival, para as diferentes soluções, no quadrante sem higiene bucal. Observa-se que houve aumento no índice ao longo do período, para todos os grupos. Embora tenham sido observadas diferenças entre os compostos, sendo que o menor valor foi para a hamamélis e o maior para o propilenoglicol, estas diferenças não se mostraram estatisticamente significantes.

TABELA 2 – Diferença média e erro padrão entre valores finais e iniciais para o Índice Gengival, no quadrante sem higiene bucal / Canoas, 2006.

Fatores	Média ± erro padrão
Propilenoglicol	0.16 ±0.04A
Triclosan	0.11 ±0.05A
Hamamélis	0.05 ±0.05A
Arnica	0.10 ±0.04A

Nota: Médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente ($p > 0,05$).

No quadrante com higiene bucal, não se observou aumento no índice gengival durante o período experimental para as soluções de propilenoglicol, triclosan e hamamélis. Para a arnica é observado um aumento de 0,02 na média do índice, entre o dia 0 e o dia 21. Na comparação entre as soluções não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes (Tabela 3).

TABELA 3 – Diferença média e erro padrão entre valores finais e iniciais para o Índice Gengival, no quadrante com higiene bucal / Canoas, 2006.

Fatores	Média ± erro padrão
Propilenoglicol	0.00 ±0.02A
Triclosan	0.00 ±0.02A
Hamamélis	0.00 ±0.03A
Arnica	0.02 ±0.03A

Nota: Médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente ($p > 0,05$).

De acordo com a análise da tabela 4, observa-se que não houve diferença entre as soluções triclosan, hamamelis e arnica com relação ao propilenoglicol, no índice gengival, no quadrante sem controle de placa.

Com relação às alterações ao longo do período de avaliação, para o quadrante sem controle de placa, observa-se que houve aumento significativo no índice gengival, comparando o dia 0 e o dia 21. Comparando-se o dia 0 aos demais tempos experimentais, não foram encontradas diferenças (tabela 4 e gráfico 1).

TABELA 4 – Efeito das soluções experimentais no Índice Gengival sem controle de placa concomitante / Canoas, 2006.

Fatores		<i>Coeficiente ± erro</i>	p
		<i>padrão</i>	
Produtos	Propilenoglicol	Referência	
	Triclosan	-0.01 ± 0.02	0.67
	Hamamélis	-0.02 ± 0.02	0.28
	Arnica	-0.03 ± 0.02	0.11
Tempo	Inicial	Referência	
	7 dias	0.02 ± 0.01	0.13
	14 dias	0.04 ± 0.02	0.08
	21 dias	0.10 ± 0.03	<0.001

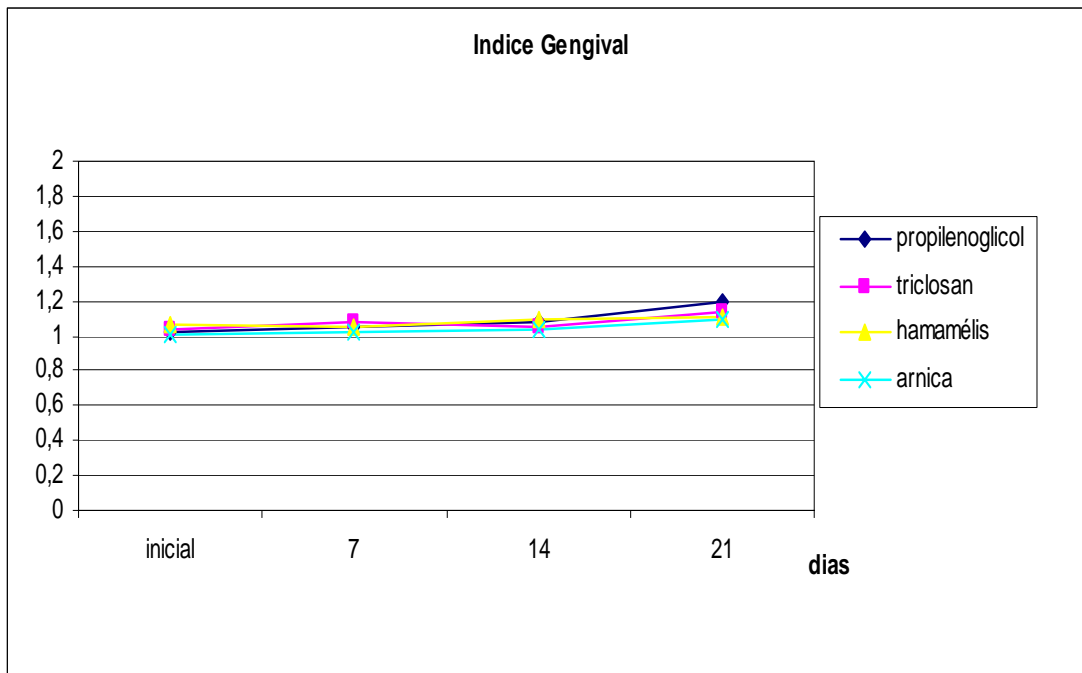


GRÁFICO 1 – Média do Índice Gengival ao longo do período de avaliação, sem controle de placa, para as diferentes soluções.

Analisando a tabela 5, observa-se que não houve diferença no índice gengival, para o quadrante com controle de placa, entre as soluções triclosan, hamamélis e arnica com relação ao propilenoglicol.

Observa-se que não houve aumento significativo no índice gengival, no lado com controle de placa, nas avaliações dos dias 7, 14 e 21, comparados ao dia 0, para todas as soluções (tabela 5 e gráfico 2).

TABELA 5 – Efeito das soluções experimentais no Índice Gengival com controle de placa concomitante / Canoas, 2006.

	Fatores	<i>Coeficiente ± erro padrão</i>	p
Produtos	Propilenoglicol	Referência	
	Triclosan	0.00 ± 0.01	0.84
	Hamamélis	0.01 ± 0.01	0.51
	Arnica	-0.01 ± 0.01	0.18
Tempo	Inicial	Referência	
	7 dias	-0.01 ± 0.01	0.26
	14 dias	-0.01 ± 0,01	0.60
	21 dias	0.01 ± 0.01	0.57

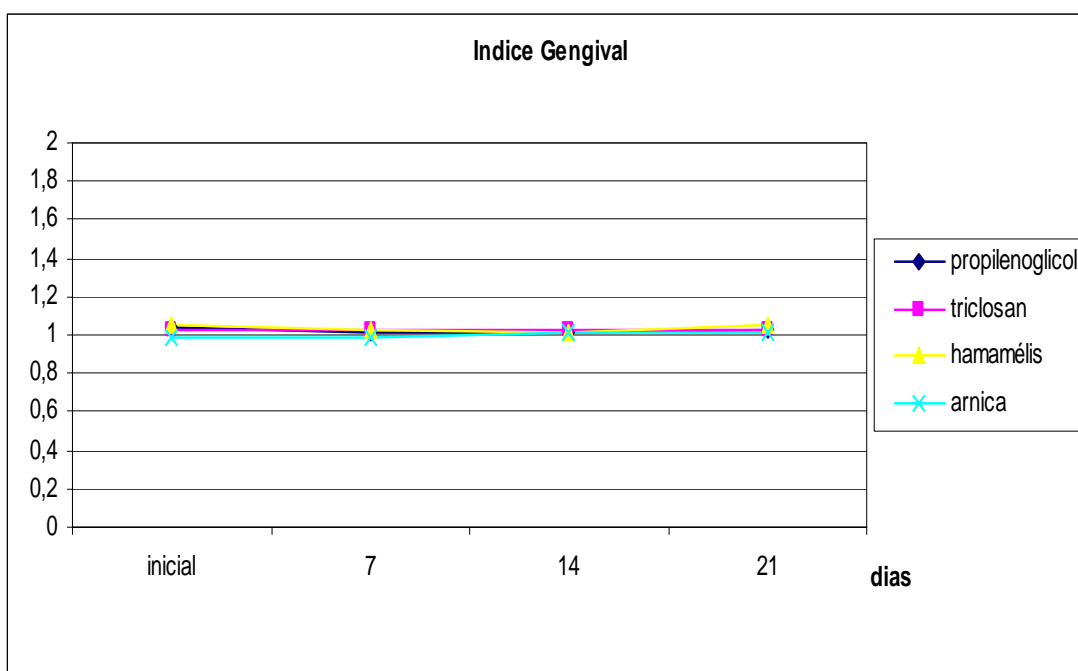


GRÁFICO 2 – Média do Índice Gengival ao longo do período de avaliação, com controle de placa, para as diferentes soluções.

4.2. FLUIDO CREVICULAR GENGIVAL

Pelos dados apresentados na tabela 6, pode-se observar que houve aumento na quantidade de fluido crevicular gengival durante o período experimental, para todas as soluções, no lado sem controle de placa. A diferença média entre as quantidades de fluido coletado entre os dias 0 e 21 foi maior para as soluções de propilenoglicol e hamamélis, porém sem diferenças estatísticas entre nenhum dos compostos.

TABELA 6 – Diferença média e erro padrão entre valores finais e iniciais da quantidade de fluido crevicular gengival coletado (μl), no quadrante sem higiene bucal / Canoas, 2006.

Fatores	Média \pm erro padrão
Propilenoglicol	0.09 \pm 0.03A
Triclosan	0.05 \pm 0.05A
Hamamélis	0.09 \pm 0.06A
Arnica	0.02 \pm 0.05A

Nota: Médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente ($p > 0,05$).

Na análise dos dados do quadrante com higiene bucal observa-se comportamento semelhante ao quadrante sem higiene bucal, ou seja, houve aumento na média de fluido coletado durante o período experimental, para todas as soluções, sem diferenças estatisticamente significantes entre elas (Tabela 7).

TABELA 7 – Diferença média e erro padrão entre valores finais e iniciais da quantidade de fluido crevicular gengival coletado (μl), no quadrante com higiene bucal / Canoas, 2006.

Fatores	Média \pm erro padrão
Propilenoglicol	0.05 \pm 0.03A
Triclosan	0.01 \pm 0.07A
Hamamélis	0.05 \pm 0.05A
Arnica	0.01 \pm 0.03A

Nota: Médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente ($p > 0,05$).

4.3. ADESÃO DOS VOLUNTÁRIOS

Os voluntários receberam 1 litro de solução a cada período experimental. Calculou-se que, se fossem utilizados 10ml de solução, 4 vezes ao dia, durante 21 dias, ao final do período experimental, teriam sido utilizados 840ml de solução. Ao final de cada período experimental foi calculada a média da quantidade de solução utilizada, sendo 725ml (desvio padrão \pm 240ml), para o propilenoglicol, 667ml (desvio padrão \pm 175ml), para o triclosan, 693ml (desvio padrão \pm 190ml), para o hamamélis e 690ml (desvio padrão \pm 149ml), para a arnica (gráfico 3).

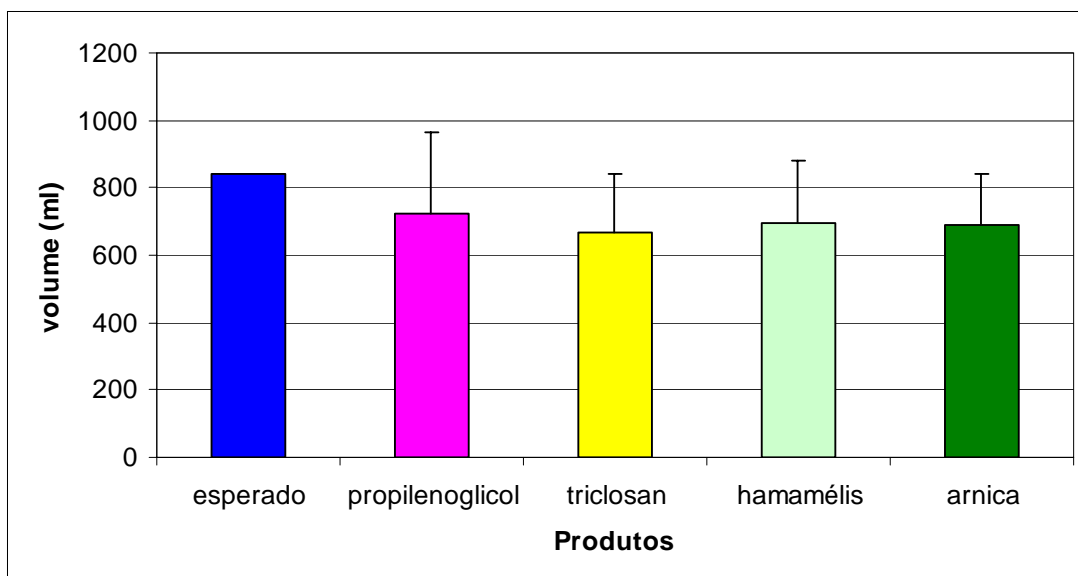


GRÁFICO 3 – Médias e desvios padrão do volume esperado e utilizado das soluções ao longo do período experimental (21 dias).

4.4. EFEITOS ADVERSOS

O principal efeito adverso relatado pelos participantes foi o gosto ruim das soluções, sendo que 20 voluntários (66%) apresentaram esta queixa com relação à solução de hamamélis, 16 (52%), da solução de arnica e 3 (10%), da solução de propilenoglicol. Três participantes (10%) apresentaram descamação da mucosa durante o uso da solução de triclosan.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que, as soluções contendo extrato glicólico de arnica e de hamamélis, não foram capazes de alterar o padrão de desenvolvimento da inflamação gengival, medido por índice clínico e quantidade de fluido crevicular gengival, quando comparadas com uma solução de triclosan ou solução de propilenoglicol.

Embora o espaço de tempo experimental seja bastante curto, três semanas, ele foi suficiente para que se observasse um aumento nos níveis inflamatórios presentes após o uso de uma solução inerte, como é o caso do propilenoglicol. O método experimental utilizado também foi sensível para captar os efeitos, sobre os níveis inflamatórios gengivais, do controle mecânico da placa. Períodos experimentais semelhantes têm sido empregados por outros autores (LÖE, THEILADE e JENSEN, 1965; THEILADE et al, 1966; LINDHE, HAMP e LÖE, 1975). Os baixos valores médios encontrados no início do estudo podem estar associados às características dos participantes, alunos de Odontologia (KLEISNER e IMFELD, 1993). É possível que níveis iniciais mais elevados fossem encontrados em outro tipo de população, entretanto, a escolha de acadêmicos se deu por conveniência e por maiores garantias de adesão, além de melhor acompanhamento dos mesmos.

A utilização de uma moldeira protegendo uma determinada área da escovação é um método empregado em humanos para a avaliação de

quimioterápicos na inibição da formação do biofilme supragengival e desenvolvimento de gengivite, na ausência de higiene bucal (BOSMAN & POWELL, 1977; PUTT et al, 1993). Sua escolha baseou-se nos seguintes critérios: é um modelo de doença periodontal reversível, evitando qualquer dano permanente aos participantes e aumenta a adesão dos voluntários ao estudo, por limitar a ausência de higiene a uma área restrita dentro da cavidade bucal.

Alguns fatores podem confundir os resultados, devendo ser controlados. Sabe-se que fatores relacionados aos participantes podem influenciar o desenvolvimento da gengivite experimental, comprometendo o método utilizado. Há evidências de que o fumo apresenta efeitos sobre a reação vascular, causando uma vasoconstrição periférica, podendo alterar a expressão clínica da gengivite (BERGSTRÖM, PERSSON & PREBER, 1988). Flutuações hormonais em mulheres durante a gravidez podem levar a uma resposta gengival exagerada frente à placa supragengival, assim como durante o ciclo menstrual (LINDHE & ATTSTRÖM, 1967). Desta forma, neste estudo a amostra foi composta apenas por indivíduos do sexo masculino, não fumantes (SHEARER et al, 2005).

Este estudo foi delineado como um ensaio experimental cruzado, em que a principal vantagem é evitar variações na resposta entre os indivíduos, uma vez que utiliza os participantes como seus próprios controles. Um dos problemas ao se escolher tal delineamento, é que o intervalo entre os períodos experimentais deve ser suficiente para que o efeito da primeira fase não influencie a subjacente (SUSIN & RÖSING, 1999; ESTRELA, 2001).

Neste estudo um período de 14 dias de intervalo entre as fases experimentais foi escolhido com base no estudo de Løe, Theilade e Jensen (1965). Este estudo demonstrou ser este tempo adequado para o estabelecimento de saúde gengival, após um período de gengivite experimental, desde que medidas adequadas de controle da placa supragengival sejam instituídas.

Lin (2000) observou que um intervalo de oito dias, após uso contínuo de colutório com triclosan por um período de 21 dias, foi suficiente para a não detecção deste agente na cavidade bucal, no biofilme supragengival e no plasma sanguíneo.

A avaliação da inflamação gengival, neste estudo, foi feita por meio do índice gengival de Løe (1967) e da quantidade de fluido crevicular gengival. A utilização da análise do fluido crevicular gengival se deu devido ao fato de que os índices clínicos estão sujeitos a variações de natureza subjetiva (TATAKIS & TROMBELLI, 2004). Há evidências de que a quantidade de fluido crevicular gengival correlaciona-se com o padrão inflamatório gengival clínico (BROCH, ANDRADE & OPPERMAN, 1995) e histológico (HANCOCK, CRAY & O'LEARY, 1977). Além disto, estudos mostram que durante o desenvolvimento da gengivite, há alterações inflamatórias sub-clínicas, não visualizadas por índices clínicos, mas observadas por mudanças quantitativas de fluido crevicular gengival (ZHANG, KASHKET & LINGSTRÖM, 2002; JEPSEN et al, 2003).

A ausência de efeitos do triclosan sobre o desenvolvimento de gengivite neste estudo pode ser explicada pelo período de avaliação utilizado. Estudos com metodologia semelhante, que avaliaram o efeito de soluções com triclosan sobre a inflamação gengival, na ausência de controle mecânico de biofilme, por período de 21 dias, não encontraram diferenças significativas entre este agente e solução placebo (NOGUEIRA-FILHO, TOLEDO & CURY, 2000; LANG et al, 2002). Os estudos em que o triclosan apresenta efeito sobre o desenvolvimento da gengivite utilizam períodos de avaliação de pelo menos dois meses, em que o agente é usado como coadjuvante à higiene bucal (FESTUGATTO, 2001; TRIRATANA et al, 2002; DAVIES, ELLWOOD e DAVIES, 2004).

O tempo de duração do estudo pode também ter sido um fator associado aos resultados observados com os compostos naturais. Valores menores para o aumento do IG foram observados, sem que se atingisse

significância estatística. Um outro aspecto a ser considerado é o tempo de permanência dos compostos na boca. Sabe-se que a substantividade é uma propriedade essencial para agentes químicos no controle da placa bacteriana (LOESCHE, 1976). A literatura demonstra que os efeitos antiinflamatórios relatados para estes compostos se manifestam em esquemas onde a aplicação dos produtos pode se estender por várias horas, como é o caso de emplastos ou cremes de pele (KORTING et al, 1995; HUGHES-FORMELLA et al, 1998; DETERS et al, 2001; HUGHES-FORMELLA et al, 2002; KNUESEL, WEBER e SUTER, 2002). Além disso, a farmacodinâmica de uma substância aplicada na pele ou na cavidade bucal pode ser bem diferente. As concentrações utilizadas basearam-se naquelas utilizadas em estudos que observaram propriedades antiinflamatórias para os agentes testados (HUGHES-FORMELLA et al, 1998; HUGHES-FORMELLA et al, 2002; KNUESEL, WEBER e SUTER, 2002; KLAAS et al, 2002). Mesmo nestas concentrações, já houve uma reação dos participantes quanto ao gosto. Maiores concentrações, portanto, seriam impraticáveis.

O presente estudo testou os agentes experimentais em condições bastante restritivas, principalmente pela pequena severidade de inflamação presente. Mesmo nestas circunstâncias percebem-se diferenças que podem ser consideradas tendências de um comportamento mais significativo em situações de maior severidade inflamatória. Talvez sejam nestas circunstâncias que eventuais efeitos terapêuticos possam se expressar, dando sustentação à cultura popular que atribui propriedades antiinflamatórias a estes agentes. Para tanto, desenhos experimentais alternativos deverão ser propostos, bem como o desenvolvimento de estudos sobre a importância da substantividade para agentes antiinflamatórios voltados para o tratamento e/ou prevenção da gengivite.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

- Bochechos com extrato glicólico de arnica a 10% ou extrato glicólico de hamamélis a 10%, na forma como foram utilizados neste experimento, não apresentaram efeito sobre os níveis de inflamação gengival, na presença ou ausência de controle mecânico de placa, quando comparados a bochechos com soluções de triclosan a 0,03% e de propilenoglicol.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int. Dent. J.**, Guildford, v. 25, n. 4, p. 229-235, Dec. 1975.

BARKVOLL, P.; RÖLLA, G. Triclosan protects the skin against dermatitis caused by sodium lauryl sulphate exposure. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 21, n. 10, p. 717-719, Nov. 1994.

BERGSTRÖM, J.; PERSSON, L.; PREBER, H. Influence of cigarette smoking on vascular reaction during experimental gingivitis. **Scand. J. Dent. Res.**, Copenhagen, v. 96, n. 1, p. 34-39, Feb. 1988.

BOSMAN, C. W.; POWELL, R. N. The reversal of localized experimental gingivitis. A comparison between mechanical toothbrushing procedures and a 0,2% chlorhexidine mouthrinse. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 4, n.3, p. 161-172, Aug. 1977.

BREX, M. Strategies and agents in supragingival chemical plaque control. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 15, p. 100-108, Oct. 1997.

BROCH, A. S.; ANDRADE, H. S.; OPPERMANN, R. V. Análise do estado inflamatório periodontal em diferentes estágios do processo saúde/doença avaliado pela secreção do fluido gengival. **Stomatos**, Canoas, n. 1, p. 8-15, Jul/Dez. 1995.

CAMPBELL, M. J.; MACHIN, D. **Medical statistics. A commonsense approach**. 3rd ed. Chichester: John Wiley and Sons, 1999.

CROWE, S.; LYONS, B. Herbal medicine use by children presenting for ambulatory anesthesia and surgery. **Pediatric. Anesthesia**, Paris, v. 14, n.11, p. 916-919, Nov. 2004.

DALLA VECCHIA, G. F. **Efeito de palitos impregnados com clorexidina sobre placa, gengivite e manchamento dental**. Canoas, 2003. 62p. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Luterana do Brasil.

DAVIES, R. M.; ELLWOOD, R. P.; DAVIES, G. M. The effectiveness of a toothpaste containing triclosan and polyvinyl-methyl ether maleic acid

copolymer in improving plaque control and gingival health. A systematic review. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 31, n. 12, p. 1029-1033, Dec. 2004.

DEINZER, R.; MOSSANEN, B. S.; HERFORTH, A. Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 27, n. 7, p. 481-488, Jul. 2000.

DELGADO, G.; DEL SOCORRO OLIVARES, M.; CHAVES, M. I.; RAMIREZ-APAN, T.; LINARES, E.; BYE, R.; ESPINOSA-GARCIA, F. J. Antiinflammatory constituents from *Heterotheca inuloides*. **J. Nat. Prod.**, Cincinnati, v. 64, n. 7, p. 861-864, Jul. 2001.

DETERS, A.; DAUER, A.; SCHNETZ, E.; FARTASCH, M.; HENSEL, A. High molecular compounds (polysaccharides and proanthocyanidins) from *Hamamelis virginiana* bark: influence on human skin keratinocyte proliferation and differentiation and influence on irritated skin. **Phytochemistry**, Oxford, v. 58, n. 6, p. 949-958, Nov. 2001.

ESTRELA, C. **Metodologia científica. Ensino e pesquisa em Odontologia**. São Paulo: Artes Médicas, 2001.

FESTUGATTO, F. E. **Os efeitos de bochechos com triclosan sobre placa e gengivite, avaliados por índices clínicos e medição da secreção do fluido crevicular gengival**. Canoas, 2001. 72p. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Luterana do Brasil.

GAFFAR, A.; SCHERL, D.; AFFLITTO, J.; COLLEMAN, E. J. The effect of triclosan on mediators of gingival inflammation, **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 22, n. 6, p. 480-484, Jun. 1995.

HABTEMARIAM, S. Hamamelitannin from *Hamamelis virginiana* inhibits the tumour necrosis factor- α (TNF)-induced endothelial cell death in vitro. **Toxicol.**, Oxford, v. 40, n. 1, p.83-88, Jan. 2002.

HANCOCK, E. B.; CRAY, R. J.; O'LEARY, T. J. The relationship between gingival crevicular fluid and gingival inflammation. A clinical and histologic study. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 50, n. 1, p. 13-19, Jan. 1979.

HARTISCH, C.; KOLODZIEJ, H.; VON BRUCHHAUSEN, F. Dual inhibitory activities of tannins from *Hamamelis virginiana* and related polyphenols on 5-lipoxygenase and lyso-PAF: acetyl-CoA acetyltransferase. **Planta Med.**, Stuttgart, v. 63, n. 2, p. 106-110, Apr. 1997.

HUGHES-FORMELLA, B. J.; BOHNSACK, K.; RIPPKE, F.; BENNER, G.; RUDOLPH, M.; TAUSCH, I.; GASSMUELLER, J. Anti-inflammatory effect of hamamelis lotion in a UVB erythema test. **Dermatology**, Basel, v. 196, n. 3, p. 316-322, 1998.

HUGHES-FORMELLA, B. J.; FILBRY, A.; GASSMUELLER, J.; RIPPKE, F. Anti-inflammatory efficacy of topical preparations with 10% hamamelis distillate in a UV erythema test. **Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.**, Basel, v. 15, n. 2, p. 125-132, Mar/Apr. 2002.

JEPSEN, S.; EBERHARD, J.; FRICKE, D.; HEDDERICH, J.; SIEBERT, R.; AÇIL, Y. Interleukin-1 gene polymorphisms and experimental gingivitis. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 30, n. 2, p. 102-106, Feb. 2003.

JONES, C. L.; SAXTON, C. A.; RITCHIE, J. A. Microbiological and clinical effects of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan in the human experimental gingivitis model. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 17, n. 8, p. 570-574, Sep. 1990.

KLAAS, C. A.; WAGNER, G.; LAUFER, S.; SOSA, S.; DELLA LOGGIA, R.; BOMME, U.; PAHL, H. L.; MERFORT, I. Studies on the anti-inflammatory activity of phytopharmaceuticals prepared from *Arnica* flowers. **Planta Med.**, Stuttgart, v. 68, n. 5, p. 385-391, May 2002.

KLEISNER, J.; IMFELD, T. Evaluation of the efficacy of interdental cleaning devices. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 20, n. 10, p. 707-713, Nov. 1993.

KNUESEL, O.; WEBER, M.; SUTER, A. *Arnica montana* gel in osteoarthritis of the knee: an open, multicenter clinical trial. **Adv. Ther.**, Metuchen, v. 19, n. 5, p. 209-218, Sep/Oct. 2002.

KORNMAN, K. S.; PAGE, R. C.; TONETTI, M. S. The host response to microbial challenge in periodontitis: assembling the players. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 13, p. 33-53, Jun. 1997.

KORTING, H. C.; SCHÄFER-KORTING, M.; HART, H.; LAUX, P.; SCHMID, M. Anti-inflammatory activity of hamamelis distillate applied topically to the skin. Influence of vehicle and dose. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**; Berlin, v. 44, n. 4, p. 315-318, 1993.

KORTING, H. C.; SCHÄFER-KORTING, M.; KLÖVEKORN, W.; KLÖVEKORN, G.; MARTIN, C.; LAUX, P. Comparative efficacy of hamamelis distillate and hydrocortisone cream in atopic eczema. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**; Berlin, v. 48, n. 6, p. 461-465, 1995.

LANG, N. P.; SANDER, L.; BARLOW, A.; BRENNAN, K.; WHITE, D. J.; BACCA, L.; BARTIZEK, R. D.; McCLANAHAN, S. F. Experimental gingivitis studies: Effects of triclosan and triclosan-containing dentifrices on dental plaque and gingivitis in three-week randomized controlled clinical trials. **J. Clin. Dent.**, Yardley, v. 13, n.4, p. 158-166, 2002.

LANG, N. P.; LINDHE, J.; VAN DER VELDEN, U., on behalf of the European Workshop in Periodontology group D. Advances in the prevention of

periodontitis. Group D consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 32, suppl. 6, p. 291-293, 2005.

LIN, Y. J. Buccal absorption of triclosan following topical mouthrinse application. **Am. J. Dent.**, San Antonio, v. 13, n. 4, p. 215-217, Aug. 2000.

LINDHE, J.; ATTSTRÖM, R. Gingival exudation during menstrual cycle. **J. Periodontal Res.** Copenhagen, v. 2, n. 3, p. 194-198, 1967.

LINDHE, J.; HAMP, S. E.; LÖE, H. Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. A 4-year clinical, roentgenographical and histometrical study. **J. Periodontal Res.** Copenhagen, v. 10, n.5, p. 243-255, Nov. 1975.

LINDHE, J.; ROSLING, B.; SOCRANSKY, S. S.; VOLPE, A. R. The effect of a triclosan-containing dentrifice on established plaque and gingivitis. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 20, n.5, p. 327-334, May 1993.

LÖE, H.; SILNESS, J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. **Acta Odontol. Scand.**, Oslo, v. 21, p. 533-551, Dec. 1963.

LÖE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S. B. Experimental gingivitis in man. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 36, n. 3, p.177-187, May/Jun. 1965.

LÖE, H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 38, p. 610-616, Nov/Dec. 1967.

LOESCHE, W. J. Chemotherapy of dental plaque infections. **Oral Sci. Rev.**, Copenhagen, v. 9, p. 65-107, 1976.

LOPEZ, N. J.; DA SILVA, I.; IPINZA, J.; GUTIERREZ, J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 76, suppl. 11, p. 2144-2153, Nov. 2005.

MACEDO, S.B.; FERREIRA, L. R.; PERAZZO, F. F.; CARVALHO, J. C. T. Anti-inflammatory activity of *Arnica montana*: preclinical study in animals. **Homeopathy**, Edinburgh, v. 93, n. 2, p. 84-87, Apr. 2004.

MUSTAFA, M.; BAKHIET, M.; WONDIMU, B.; MODÉER, T. Effect of triclosan on interferon- γ production and major histocompatibility complex class II expression in human gingival fibroblasts. **J. Clin. Periodontol.** , Copenhagen, v. 27, n. 10, p. 733-737, Oct. 2000.

MUSTAFA, M.; WONDIMU, B.; YUCEL-LINDBERG, T.; KATS -HALLSTRÖM, A. T.; JONSSON, A. S.; MODÉER, T. Triclosan reduces microsomal prostaglandin E synthase-1 expression in human gingival fibroblasts. **J. Clin. Periodontol.** , Copenhagen, v. 32, n. 1, p. 6-11, Jan. 2005.

NEWALL, C. A., et al. Herbal medicines: a guide for health-care professionals. London, **Pharmaceutical Press**, 1996

NOGUEIRA-FILHO, G. R.; TOLEDO, S.; CURY, J. A. Effect of 3 dentifrices containing triclosan and various additives. An experimental gingivitis study. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 27, n.7, p. 494-498, Jul. 2000.

OPPERMANN, R. V.; RÖSING, C. K. Prevenção e tratamento das doenças periodontais. In: KRIEGER, L. (Org). **Promoção de saúde bucal – paradigma, ciência e humanização**. 3.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2003. p. 265-286.

PUTT, M. S.; VAN DER WEIJDEN, G. A.; KLEBER, C. J.; SAXTON, C. A. Validation of a 21-day, partial-mouth gingivitis model for evaluating chemotherapeutic dentifrices. **J. Periodontal Res.** Copenhagen, v. 28, n.4, p. 301-307, Jul. 1993.

SAXTON, C. A.; VAN DER OUDERAA, F. J. G. The effect of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan on developing gingivitis. **J. Periodontal Res.** Copenhagen, v. 24, n.1, p. 75-80, Jan. 1989.

SCHÄTZLE, M.; LÖE, H.; BÜRGIN, W.; ANERUD, A.; BOYSEN, H.; LANG, N. P. Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis. **J. Clin. Periodontol.** , Copenhagen, v. 30, n. 10, p. 887- 901, Oct. 2003.

SCHULZ, V., et al. **Rational phytotherapy – a physician’s guide to herbal medicine**. 3.ed. New York: Springer, 1996.

SHEARER, B.; HALL, P.; CLARKE, P.; MARSHALL, G.; KINANE, D. F. Reducing variability and choosing ideal subjects for experimental gingivitis studies. **J. Clin. Periodontol.** , Copenhagen, v. 32, n. 7, p. 784-788, Jul. 2005.

SILNESS, J., LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. **Acta Odontol. Scand.**, Oslo, v. 22, n. 1, p. 121-135, Jan. 1964.

SKAARE, A.; EIDE, G.; HERLOFSON, B.; BARKVOLL, P. The effect of toothpaste containing triclosan on oral mucosal desquamation. A model study. **J. Clin. Periodontol.** , Copenhagen, v. 23, n.12, p. 1100-1103, Dec. 1996.

SUSIN, C.; RÖSING, C. K. **Praticando a Odontologia baseada em evidências**. Canoas: ULBRA, 1999.

SVATUN, B.; SAXTON, C. A.; RÖLLA, G.; VAN DER OUDERAA, F. A one-year study on the maintenance of gingival health by a dentifrice containing a zinc salt and non-anionic antimicrobial agent. **J. Clin. Periodontol.** , Copenhagen, v. 16, n. 2, p. 75-80, Feb. 1989.

TATAKIS, D. N.; TROMBELLI, L. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. I. Background review and rationale. **J. Clin. Periodontol.** , Copenhagen, v. 31, n. 4, p. 229-238, Apr. 2004.

THEILADE, E.; WRIGHT, W. H.; JENSEN, S. B.; LÖE, H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation, **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v. 1, p. 1-13, 1966.

TRIRATANA, T.; RUSTOGI, K. N.; VOLPE, A. R.; DeVIZIO, W.; PETRONE, M.; GINIGER, M. Clinical effect of a new liquid dentifrice containing triclosan/copolymer on existing plaque and gingivitis. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v. 133, n.2, p. 219-225, Feb. 2002.

TROMBELLI, L.; TATAKIS, D. N.; SCAPOLI, C.; BOTTEGA, S.; ORLANDINI, E.; TOSI, M. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. II. Identification of “high-responder” and “low-responder” subjects. **J. Clin. Periodontol.** , Copenhagen, v. 31, n. 4, p. 239-252, Apr. 2004.

TURESKY, S.; GILMORE, N. D.; GLICKMAN, I. Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 41, n. 1, p. 41-43, Jan, 1970.

YUI, F.; LINARELLI, M. C. B.; ZELANTE, P. M. Atividade antiinflamatória da Arnica montana. **Rev. Ciênc. Méd.**, Campinas, v. 7, n.1, p. 21-26, Jan/Abr. 1998.

ZHANG, J.; KASHKET, S.; LINGSTRÖM, P. Evidence for the early onset of gingival inflammation following short-term plaque accumulation. **J. Clin. Periodontol.** , Copenhagen, v. 29, n. 12, p. 1082-1085, Dec. 2002.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)