



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
(REABILITAÇÃO ORAL)**



**MILLENA MANGUEIRA ROCHA**

**Efeito do uso de antibióticos locais associado ao tratamento periodontal não-cirúrgico nos parâmetros clínicos e perfil microbiológico: revisão sistemática e meta-análise**

**Ribeirão Preto**

**2023**



MILLENA MANGUEIRA ROCHA

**Efeito do uso de antibióticos locais associado ao tratamento periodontal não-cirúrgico nos parâmetros clínicos e perfil microbiológico: revisão sistemática e meta-análise**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutora em Ciências, junto ao Programa de Pós-graduação em Odontologia (Reabilitação Oral).

**Área de concentração:** Reabilitação Oral

**Orientador:** Prof. Dr. Vinicius Pedrazzi

**VERSÃO CORRIGIDA**

**Ribeirão Preto**

**2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pela Biblioteca Central do *Campus* USP – Ribeirão Preto

Rocha, Millena Mangueira

Efeito do uso de antibióticos locais associado ao tratamento periodontal não-cirúrgico nos parâmetros clínicos e perfil microbiológico: revisão sistemática e meta-análise. Ribeirão Preto, 2023.

126 p. : il. ; 30 cm

“Versão corrigida da Tese.”

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Reabilitação Oral.

Orientador: Pedrazzi, Vinicius

1. 1. Periodontite. 2. Entrega Local De Drogas. 3. Microbiota Periodontal. 4. Desbridamento Periodontal. 5. Revisão Sistemática.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

MILLENA MANGUEIRA ROCHA

**Efeito do uso de antibióticos locais associado ao tratamento periodontal não-cirúrgico nos parâmetros clínicos e perfil microbiológico: revisão sistemática e meta-análise**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Reabilitação Oral.

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### Banca Examinadora

Prof. (a). Dr. (a).: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. (a). Dr. (a).: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. (a). Dr. (a).: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. (a). Dr. (a).: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_



*Dedicatória*

---





### ***Ao Deus de Israel***

*Que por meio do seu amado Filho Yeshua (Jesus), aprouve me adotar como Filha. Mesmo sem dignidade e sem merecer, o Senhor me amou, atraiu-me com graça e me deu uma identidade nEle. Por ser minha fonte inesgotável de força, por ter me carregado em seu colo de amor, pelo consolo, provisão, paciência, sabedoria e por nunca ter me deixado faltar nada. Por cuidar da minha família e de mim, por ter me dado refúgio, refrigério e colo de Pai nas horas que eu precisei. Louvado e engrandecido seja o Teu Santo e Maravilhoso Nome, Senhor, em todo céu e toda terra!*

### ***Aos meus Pais***

***Francisco e Maria Aparecida**, por terem acreditado em mim, por terem me suprido de todo amor, bom exemplo, incentivo e cuidado. Por perdoarem a minha ausência e terem se sacrificado no trabalho árduo embaixo do sol para criarem eu e meus três irmãos com dignidade e sem nos deixar faltar nada. Por chorarem meus choros, por rirem meu riso, e porque, apesar de termos crescido e criado asas, vocês sempre deixaram claro que nós temos um ninho, para onde podemos voltar. Eu jamais teria palavras para descrever tudo pelo que sou grata a vocês, meus amados Pais!*

*Obrigada por tudo! Eu vos amo!*

### ***Aos meus Irmãos***

***Monike, Júnior e Maria Cecília**, por serem meu alicerce, meu porto seguro. Por terem acreditado em mim, por me incentivarem e estarem sempre ao meu lado em tudo que eu propus fazer nesta vida. Quero que saibam que eu sou muito orgulhosa de ter vocês como irmãos e podem sempre contar comigo! Moni, Júnior e Cê, eu vos amo! Obrigada por tudo!*

### ***Aos meus Avós***

***Benício** (in memoriam) e **Nice** (in memoriam), **Ademar e Dorinha**: ao término deste ciclo, eu dedico esta conquista a vocês, que sempre me incentivaram, desde tenra idade. Obrigada por terem trilhado uma vida justa, digna e honesta, por terem repassado seus valores e princípios a mim. As doces palavras de **Vovô Benício** e o seu legado moral ainda ecoam em mim, quando desde a graduação, carinhosamente me dizia: “minha filha será a doutora de vovô!”. Obrigada por ter me ensinado o valor da família, da honestidade e da bondade, meu avô! Por ter me ensinado a lutar pelo que é meu de direito e por não querer*

*nada que não me pertencesse. Se o sr tivesse aqui, veria como herdei sua bravura. Não é a toa que as pessoas dizem: “essa daí é neta de Benício!”. E à minha **Vovó Nice**, eu nunca esquecerei que a sra, do pouco valor monetário que tinha, retirou grande parte e me deu para que eu viesse fazer a prova de seleção do mestrado. A senhora sempre falava: “oh, Lena, o medico passou esse remédio, mas se você não falar que é para eu tomar, eu não tomarei. Oh, Lena, será que quando tu vier da próxima vez eu ainda estarei aqui?” Só a sra me chamava de Lena e a sra sempre será minha “vovó Belícia.”*

*De semelhante modo, e sem menos afeto, os meus avós Ademar e Dorinha também até hoje me incentivam e sua perseverança, força e coragem me auxiliam a chegar mais longe. **Vovô Ademar**, o homem mais inteligente, carismático e alto astral sempre me falava: “oh Millena, como é que tu com essas enxaquecas vai morar sozinha em São Paulo?” O seu cuidado de Pai e avô era disfarçado de um “ajeite para ficar aqui por perto, lá é muito longe.” **E vovó Dorinha**, que desde pequena me deu carinho e afeto. Lembro-me dos nossos banhos no poço quando a sra falava com aquela voz suave e risonha: “mergulha que teu cabelo cresce”, quando carinhosamente colocava minha canjinha de arroz vermelho para esfriar na janela lateral da casa da Roça Grande, por me ensinar a fazer queijo na forma mais inusitada que eu poderia ter: a caixa de fósforo; e quando me dava dinheiro para eu comprar balinha escondido para Mainha não brigar comigo.*

***Apesar das lágrimas de saudades banharem os nossos rostos nas despedidas, meus avós, as risadas de alegria e os momentos de ternura marcaram nossos encontros e minha vida para sempre! Eu vos amo com amor imensurável! Obrigada!***

***Por tudo o que fizeram por meus pais, por mim e meus irmãos: dedico esta vitória a vocês!***

***Ao meu Esposo José Carlos,***

*Meu fiel companheiro e incentivador, que me levantou nos momentos em que eu estava abatida, que me proveu de amor, carinho e companheirismo em todos os momentos de escrita desta tese. Pela paciência e compreensão, quando a saudade de casa doía, pelo apoio quando perdi minha avó e pela confiança em mim como profissional. Obrigada port udo! Eu te amo!*

***A vocês, meu Senhor e minha amada família, dedico esta vitória!***

# *Agradecimentos Especiais*

---



***Ao meu Orientador, Prof. Dr. Vinicius Pedrazzi,***

*Carinhosamente chamado por nós de Paidrazzi, pois, além de ser um exemplo de Professor, Orientador, Educador e Amigo, consegue ter a sensibilidade de um Pai para conosco.*

*Eu nunca terei palavras suficientes para descrever o quanto eu sou grata ao senhor!*

*Obrigada por ter me recebido como orientanda, por ter me ajudado a lidar com meus medos, inseguranças e ansiedade. Por ter me incentivado, me dado um ombro amigo para chorar, por comemorar minhas vitórias comigo e por ter sempre uma palavra de consolo e afeto a nos dar. Quero deixar aqui registrado, Prof Paidrazzi, que o senhor é uma pessoa de luz e eu desejo e oro para que Deus abençoe e guarde o senhor e sua família. Que Ele esteja sempre presente em sua vida e te acolha, como o sr acolhe os seus alunos!*

*O senhor é meu exemplo! O mundo precisa de mais Professores e pessoas como o senhor, Prof! Quão grande privilégio foi o meu, em tê-lo como meu mestre. Obrigada por tudo o que fez por mim nestes anos de pós-graduação!*

***Aos meus amigos e colegas de pós-graduação Tatiane Dotta e Hian Parize,***

*Por terem literalmente segurado em minhas mãos e me guiado nesta pesquisa. Por todo apoio, incentivo, palavra de carinho, respeito, pela enorme paciência, pelo dom de ensinar e pela amizade, acima de tudo. Eu jamais terei palavras para expressar a minha gratidão por tudo o que fizeram comigo e por mim ao longo dos anos de pós, mas especialmente nesta pesquisa. Tenho muito orgulho das pessoas gentis, professores e pesquisadores maravilhosos que vocês são! Certamente um futuro brilhante Deus há de vos preparar e eu estarei aplaudindo de pé! Obrigada por tudo, meus Amigos!*



# *Agradecimientos*

---





*A Deus, minha fonte inesgotável de força, por ter me adotado como Filha e pelas oportunidades, proteção, amparo, suporte, provisão e incontáveis bênçãos concedidas!*

*À minha família, por todo apoio, cuidado e amor. Por serem meu alicerce, por perdoarem a minha ausência e por tudo o que fizeram e fazem por mim. Eu vos amo!*

*À Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP-USP), pela oportunidade de aprendizado e acolhimento, essenciais para o meu crescimento profissional.*

*Ao Programa de Pós-Graduação em Reabilitação Oral da FORP - USP, pela excelência no oferecimento de disciplinas, pesquisas e pelas oportunidades de crescimento.*

*Aos secretários do PPGO Wagner e Fernanda, pela disponibilidade, suporte, amabilidade e principalmente pela paciência. Vocês fizeram a diferença na minha jornada na FORP/USP! Lembrarei de vocês com carinho e respeito eterno.*

*Aos Professores do Departamento de Materiais Dentários e Prótese da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela disponibilidade e suporte durante os anos da pós-graduação.*

*À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – pelas bolsas recebidas durante os dois primeiros anos da pós graduação (Código de Financiamento 001)*

*Aos Funcionários do Departamento de Materiais Dentários e Prótese, pela inestimável disponibilidade, eficiência e colaboração durante o período do mestrado e doutorado em Reabilitação Oral.*

*Aos funcionários das Clínicas da FORP-USP, Fernando, Karina, Gledson, Sr. José, Roberta, Verinha, Dani, Silvinha, Tânia e Mariângela, pela organização, amabilidade, acolhida e pelo trabalho incrível que é desenvolvido todos os dias.*

*Aos meus amigos da pós-graduação: por terem sido pessoas tão especiais nessa trajetória, amigos sinceros e sempre dispostos a ajudar, ensinar e compartilhar. Vocês tornaram a trajetória mais fácil e me fizeram crescer como ser humano e profissional. A vocês desejo todo sucesso do mundo, estarei sempre na torcida! Muito obrigada!*

*Aos amigos que fiz em Ribeirão Preto, obrigada por todo suporte, carinho e atenção. Muitas foram as vidas que Deus usou para amenizar a saudade de casa, para que eu tivesse um lugar de aconchego e uma palavra de carinho nesta terra tão distante. Obrigada por tudo!*

*Ao Prof. Dr. Sérgio Narciso Marques de Lima, o primeiro Professor da Disciplina de Periodontia da FORP/USP, que eu tive a honra de conhecer em Ribeirão Preto. Obrigada, Prof. Sérgio, por humildemente ter me acolhido em seu consultório, por me transmitir, com grandeza de detalhes, alegria e empolgação, os seus ricos conhecimentos na área, transformando-me em uma profissional melhor. Eu posso dizer que fui presenteada por Deus pela oportunidade ímpar de poder trabalhar ao lado de tão grande Mestre. Sua paciência, simplicidade, perfeição, cuidado e paixão pela Periodontia despertou em mim o mesmo sentimento pela área. Eu nunca terei como expressar toda a minha gratidão e respeito que nutro pelo senhor. Espero um dia ser uma professora e profissional ao seu nível!*

*À toda minha família e amigos que deixei na Paraíba. Apesar da distância, vocês se fizeram presentes e me abençoaram através das palavras de ânimo, e carinho. O apoio sincero, o braço de suporte, a saudade apertada e o incentivo de vocês foi a minha base para realizar este trabalho da melhor maneira possível!*

*Aos meus **pacientes**, pela confiança e por serem meu incentivo a buscar cada vez mais conhecimento.*

*À todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho,*

***Meus mais sinceros agradecimentos!***

*“Bendito seja o Senhor, porque ouviu a voz das minhas súplicas. O Senhor é a minha força e o meu escudo; nEle confiou o meu coração e fui socorrido; pelo que o meu coração salta de prazer, e com o meu canto o louvarei.”*

***Salmos 28:6,7.***



*Resumo*

---



Rocha, MM. **Efeito do uso de antibióticos locais associado ao tratamento periodontal não-cirúrgico nos parâmetros clínicos e perfil microbiológico: revisão sistemática e meta-análise.** [Tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto; 2023.

Esta revisão sistemática com meta-análise teve como objetivo avaliar a literatura disponível a respeito dos parâmetros clínicos e perfil microbiológico dos tratamentos periodontais realizados por meio de raspagem e alisamento radicular (RAR) associado ao uso local de fármacos, comparado com RAR com ou sem placebo. O protocolo do estudo foi elaborado seguindo as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) e foi cadastrado no PROSPERO (Prospective Register of Systematic Reviews) (CRD42022343367). A pergunta norteadora e os critérios de elegibilidade foram obtidos pelo acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparação, Resultados e Estudos). Cinco bases de dados (PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science e The Cochrane Library) foram pesquisadas em junho de 2022 e não teve limitação de ano de publicação e linguagem. Foram incluídos estudos clínicos randomizados controlados que avaliaram pacientes sistemicamente saudáveis e com periodontite que foram submetidos a RAR associado ao uso local de fármacos, comparado com RAR associado, ou não com placebo. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado com a ferramenta Rob2 (Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials) e a certeza da evidência com a ferramenta GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores calibrados e cegados entre si. Foram identificados 278 artigos, sendo que após a remoção dos estudos duplicadas e aplicação dos critérios de elegibilidade, restaram 19 artigos incluídos na análise qualitativa e 7 artigos na análise quantitativa (meta-análise). Todos os artigos incluídos apresentaram baixo risco de viés e alta certeza da evidência. Um total de 644 pacientes foram tratados com grupo teste e 588 com grupo controle. Diferentes sistemas de entrega local (microesferas, gel, pomada, chip, esponja e fibra) e fármacos (cloridrato de Minociclina: 1mg, 2%; Clorexidina: 2.5mg, 1%; 2.5%; Tetraciclina 2mg, 5%; Tetraciclina com Ácido Cítrico (5% e 33%); Ácido Bórico 0.75%; Satranidazol 3%; e Metronidazol 5%) foram utilizados. A meta-análise de efeito randômico identificou diferença estatística favorecendo antibióticos locais na profundidade de sondagem ( $P = 0.02$ ;  $P < 0.05$ ) e índice gengival ( $P < 0.05$ ) em três comparações. Quando avaliados os parâmetros microbiológicos, não foi observado diferença significativa entre os grupos em nove comparações ( $P > 0,05$ ). No geral, os grupos testes apresentaram melhores resultados clínicos

e microbiológicos que os grupos controles. Boa aceitabilidade dos pacientes, ausência de efeitos adversos graves foi observada para o uso de antibióticos locais no tratamento de periodontite.

**Palavras-chave:** Periodontite; Entrega Local de Fármacos; Microbiota Periodontal; Desbridamento Periodontal; Revisão Sistemática.



*Abstract*

---



Rocha, MM. **Effect of local antibiotics associated with non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and microbiological profile: systematic review and meta-analysis.** [Tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto; 2023.

This systematic review with meta-analysis aimed to assess the available literature regarding the clinical parameters and microbiological profile of periodontal treatments carried out through scaling and root planing (SRP) associated with local drug application, compared to SRP with or without placebo. The study protocol was developed following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines and was registered with PROSPERO (Prospective Register of Systematic Reviews) (CRD42022343367). The guiding question and eligibility criteria were obtained using the PICOS acronym (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, and Studies). Five databases (PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, and The Cochrane Library) were searched in June 2022, without limitations on publication year and language. Randomized controlled clinical studies that evaluated systemically healthy patients with periodontitis undergoing SRP associated with local drug application, compared to SRP associated with placebo or not, were included. The risk of bias of the included studies was assessed with the Rob2 tool (Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials) and the certainty of the evidence with the GRADE tool (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). The selection of studies was performed by two calibrated reviewers blinded to each other. A total of 278 articles were identified, and after removing the duplicate studies and applying the eligibility criteria, 19 articles were included in the qualitative analysis and 7 articles in the quantitative analysis (meta-analysis). All included articles had a low risk of bias and high certainty of evidence. A total of 644 patients were treated with test group and 588 with control group. Different local delivery systems (microspheres, gel, ointment, chip, sponge and fiber) and drugs (Minocycline hydrochloride: 1mg, 2%; chlorhexidine: 2.5mg, 1%; 2.5%; tetracycline 2mg, 5%; tetracycline with citric acid (5%; 33%); boric acid 0.75%; satranidazole 3%; and metronidazole 5%.) were used. Random-effect meta-analysis identified a statistical difference favoring local antibiotics on probing depth ( $P = 0.02$ ;  $P < 0.05$ ), and gingival index ( $P < 0.05$ ) in three comparisons. When the microbiological parameters were evaluated, no significant difference was observed between the groups in nine comparisons ( $P > 0.05$ ). Overall, the test groups showed better clinical and microbiological results than the control groups. Good

patient acceptability, and absence of serious adverse effects were observed for the use of local antibiotics in the treatment of periodontitis.

**Keywords:** Periodontitis; Local Drug Delivery; Periodontal Microbiota; Periodontal Debridement; Systematic Review.

## *Lista de Figuras*

---



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b>	Fluxograma do processo de triagem.....	<b>62</b>
<b>Figura 2-</b>	Gráfico representativo do Risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos na análise qualitativa da Revisão Sistemática.....	<b>69</b>
<b>Figura 3-</b>	Sumário de cada item do Risco de viés dos 19 estudos incluídos na análise qualitativa da Revisão Sistemática.....	<b>70</b>
<b>Figura 4-</b>	Gráfico de floresta avaliando os sítios negativos para <i>Porphyromonas gingivalis</i> no <i>baseline</i> e em 3 meses de acompanhamento entre Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina), 2 mg tetraciclina em fibra e 5% metronidazol em esponja, representados por cada linha do gráfico, respectivamente, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	<b>78</b>
<b>Figura 5-</b>	Gráfico de floresta avaliando os sítios negativos para <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> no <i>baseline</i> e em 3 meses de acompanhamento entre Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina), 2 mg tetraciclina em fibra e 5% metronidazol em esponja, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	<b>78</b>
<b>Figura 6-</b>	Gráfico de floresta avaliando o Índice de Placa no <i>baseline</i> , 1 mes e em 3 meses entre Gel de Tetraciclina 5%, Gel de Tetraciclina 5% + Ácido Cítrico 33% e Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina) representados por cada linha do gráfico contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	<b>79</b>
<b>Figura 7-</b>	Gráfico de floresta avaliando a Profundidade de Sondagem no <i>baseline</i> , 1 mes e em 3 meses entre Gel de Tetraciclina 5%, Gel de Tetraciclina 5% + Ácido Cítrico 33% e Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina) representados por cada linha do gráfico contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	<b>80</b>
<b>Figura 8-</b>	Gráfico de floresta avaliando a Profundidade de Sondagem no <i>baseline</i> e em 6 meses entre Gel de Ácido Bórico 0,75%, Gel de Clorexidina 1% e Gel de Satranidazol 3%, representados por cada linha do gráfico, contra seus	

	respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	81
<b>Figura 9-</b>	Gráfico de floresta avaliando Nível de Inserção Clínica no <i>baseline</i> e em 6 meses entre Gel de Ácido Bórico 0,75%, Gel de Clorexidina 1% e Gel de Satranidazol 3%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	81
<b>Figura 10-</b>	Gráfico de floresta avaliando o Índice Gengival no <i>baseline</i> e em 6 meses entre Gel de Ácido Bórico 0,75%, Gel de Clorexidina 1% e Gel de Satranidazol 3%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	82
<b>Figura 11-</b>	Gráfico de floresta avaliando o Índice de Placa no <i>baseline</i> e em 6 meses entre Gel de Ácido Bórico 0,75%, Gel de Clorexidina 1% e Gel de Satranidazol 3%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	83
<b>Figura 12-</b>	Gráfico de floresta avaliando a presença de <i>Porphyromonas gingivalis</i> no <i>baseline</i> , em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	83
<b>Figura 13-</b>	Gráfico de floresta avaliando a presença de <i>Tannerella forsythia</i> no <i>baseline</i> , em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	84
<b>Figura 14</b>	Gráfico de floresta avaliando a presença de <i>Fusobacterium nucleatum</i> no <i>baseline</i> , em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	84
<b>Figura 15</b>	Gráfico de floresta avaliando a presença de <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> no <i>baseline</i> , em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	85



<b>Figura 16-</b>	Gráfico de floresta avaliando a presença de <i>Campylobacter rectus</i> no <i>baseline</i> , em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	<b>85</b>
<b>Figura 17-</b>	Gráfico de floresta avaliando a presença de <i>Prevotella intermedia</i> no <i>baseline</i> , em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	<b>86</b>
<b>Figura 18-</b>	Gráfico de floresta avaliando a presença de <i>Eikenella corrodens</i> no <i>baseline</i> , em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.....	<b>86</b>



## *Lista de Tabelas*

---



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b>	Estratégias de busca de acordo com a base de dados consultada.....	<b>59</b>
<b>Tabela 2-</b>	Artigos excluídos e motivos de exclusão.....	<b>62</b>
<b>Tabela 3-</b>	Avaliação da certeza da evidência.....	<b>71</b>
<b>Tabela 4-</b>	Características dos 19 estudos incluídos para avaliação qualitativa .....	<b>74</b>



# *Sumário*

---





## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>45</b>
<b>2. PROPOSIÇÃO</b>	<b>53</b>
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>57</b>
3.1 Protocolo e registro	57
3.2 Pergunta norteadora	57
3.3 Critérios de elegibilidade	57
3.3.1. Critérios de inclusão	57
3.3.2. Critérios de exclusão	58
3.4 Intervenção e comparação	58
3.5 Medidas de desfecho	59
3.6 Fonte de informação e estratégia de pesquisa	59
3.7 Seleção dos estudos	62
3.8 Coleta de dados	64
3.9 Risco de viés em estudos individuais	64
3.10 Avaliação da certeza da evidência	65
3.11 Análise estatística	65
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>69</b>
4.1 Avaliação do risco de viés	69
4.2 Avaliação da certeza da evidência	71
4.3 Análise qualitativa	71
4.3.1. Desfechos clínicos	72
4.3.2. Desfechos microbiológicos	73
4.3.3. Efeitos adversos reportados	73
4.4 Análise quantitativa	77
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>89</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>99</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>103</b>
<b>ANEXO A</b>	<b>115</b>



# *Introdução*

---



## 1. INTRODUÇÃO

A doença periodontal, ou periodontite, caracteriza-se por reações imunoinflamatórias que afetam as estruturas de suporte dos dentes, em resposta ao acúmulo de biofilme bacteriano, culminando em destruição progressiva dos tecidos moles e duros que suportam as unidades dentárias (LOESCHE; GROSSMAN, 2001; PRADEEP; SAGAR; DAISY, 2008).

Nos estágios iniciais da doença, há o acúmulo do biofilme na região supragengival, estimulando a inflamação dos tecidos gengivais, conhecida como gengivite. Nesta fase, a inflamação é restrita apenas aos tecidos periodontais de proteção e é frequentemente reversível após a remoção do biofilme e cálculo supragengival (OLIVER; BROWN; LÖE, 1998).

Se não tratada, à medida em que esta inflamação progride mais profundamente nos tecidos periodontais de suporte (cimento, osso alveolar e ligamento periodontal), um espaço conhecido como bolsa periodontal, é formado entre as raízes dos dentes afetados e os tecidos moles. Nesse nicho protegido, um biofilme subgengival se organiza e a condição inflamatória passa então a se chamar periodontite. Com a progressão da doença, e em resposta da complexa inter-relação entre a infecção bacteriana e a resposta do hospedeiro, ocorre o quadro clínico característico da periodontite, como reabsorção óssea, perda de inserção, formação de bolsa, recessão gengival, mobilidade e, conseqüentemente, a perda do elemento dentário (OLIVER; BROWN; LÖE, 1998; LOESCHE; GROSSMAN, 2001; PRADEEP; SAGAR; DAISY, 2008; ZANDBERGEN et al., 2013).

A doença periodontal é detectada como perda de inserção clínica (PIC) durante a avaliação com uma sonda periodontal padronizada, com referência à junção cimento-esmalte (JCE) ao redor do dente (LOESCHE; GROSSMAN, 2001). Além de alterações clínicas, a doença periodontal não tratada pode estar associada à halitose, alterações sistêmicas, aumento patológico da mobilidade dentária, migração dentária patológica, perda dentária, desequilíbrio oclusal, deficiências estéticas (PAPAPANOU; SUSIN, 2017) e até em problemas vasculares e cardíacos. Tais fatores podem levar à redução da qualidade de vida do paciente, constrangimento social e importante impacto financeiro (ARMITAGE, 1999; PAPAPANOU et al., 2018).

Estima-se que, em média, 10 a 15% da população mundial seja afetada pela forma severa da doença periodontal (FRENCKEN et al., 2017). Em 2015, Haas et al., concluíram por meio de uma pesquisa feita numa cidade do Sul do Brasil, que este número é ainda maior,

chegando a 50% da população que, naquele estudo, tinha alguma forma da manifestação da periodontite.

De etiologia multifatorial, a doença periodontal é o resultado da disbiose no microbioma oral (HAJISHENGALLIS, 2014). As alterações nocivas no periodonto estão fortemente ligadas à ação de um pequeno grupo de bactérias, definido como complexo vermelho, composto por *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Treponema denticola* (*T. denticola*) e *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*). Este complexo, em conjunto com a bactéria *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), são presenças indesejáveis no diverso microbioma presente sobre a superfície dental (POTEMPA; MYDEL; KOZIEL, 2017).

Classificados como anaeróbios gram-negativos, esses microrganismos se destacam pela sua virulência (SOCRANSKY et al., 1998; HARVEY, 2017), produção de um conjunto de metabólitos que atuam diretamente na destruição dos tecidos do periodonto, promovem uma complexa interação entre os grupos bacterianos, o meio externo, bem como interferem na resposta imunológica do hospedeiro (LOE et al., 1978; MOMBELLI, 2018; POTEMPA; MYDEL; KOZIEL, 2017), ativando leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e linfócitos, que produzem e secretam mediadores inflamatórios, caracterizando sua imunopatogênese (HAJISHENGALLIS; LAMONT, 2012; HAJISHENGALLIS; CHAVAKIS; LAMBRIS, 2020; KUMAR, 2021; VAN DYKE; BARTOLD; REYNOLDS, 2020).

Entretanto, após adentrarem no interior do biofilme disbiótico, a defesa do hospedeiro responsável por desencadear o ataque de fagócitos, passa a exercer ação ineficaz no combate a esses patógenos, tornando impossíveis de serem erradicados e, conseqüentemente, desencadeando uma reação inflamatória crônica (HAJISHENGALLIS; LAMONT, 2012).

Em 1999, durante o International Workshop for the Classification of the Periodontal Diseases, organizado pela American Academy of the Periodontology (AAP), foi elaborada a classificação das doenças periodontais, a qual foi utilizada mundialmente até pouco tempo. As diferentes formas de doença periodontal foram classificadas em três grupos principais (crônica, agressiva e necrosante) e em Abscessos Periodontais e Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas (ARMITAGE, 1999).

A Periodontite Crônica (PC), era tida como a forma mais prevalente da doença e a principal causa de perda dentária em indivíduos adultos (HAFFAJEE et al., 1997; ROSLING et al., 2001). Era caracterizada de acordo com a sua extensão, em localizada (compreendia até 30% dos sítios da cavidade bucal), e generalizada (quando os sítios afetados passavam dos 30%). A caracterização desta forma da doença também era feita de acordo com a severidade,

sendo chamada de leve, quando a perda de inserção clínica era de 1 a 2mm, moderada (de 3 a 4mm) e avançada, quando esta perda de inserção era igual ou superior a 5mm. Além disso, esse tipo de periodontite é caracterizado pela sua progressão lenta e sua destruição tecidual é compatível com a quantidade de cálculo encontrado nas superfícies dentárias (ARMITAGE, 1999; PRESHAW, 2009; PAPAPANOU et al., 2018).

No caso da Periodontite Agressiva (PA), sua prevalência era mais comum em adolescentes e adultos jovens, incluindo condições anteriormente classificadas como “periodontite de início precoce” e “periodontite de progressão rápida”, necessitando de abordagens de tratamento específicas e tendo grande prevalência de bactérias específicas, como o *A. actinomycetencomitans* e a *P. gingivalis* (ARMITAGE, 1999; TONETTI et al., 2018).

Assim como a PC, a PA também era classificada de acordo com a sua extensão, como localizada (onde incisivos e primeiros molares eram acometidos) ou generalizada (acomete um número maior de dentes, sendo pelo menos três, diferentes de incisivos e primeiros molares) (ARMITAGE, 1999; PAPAPANOU et al., 2018; TONETTI et al., 2018).

Em 2017, uma nova classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares foi fundamentada por 110 especialistas do mundo inteiro. O *workshop* teve como objetivo atualizar a Classificação Periodontal de 1999 (ARMITAGE, 1999), de acordo com as evidências científicas disponíveis desde a antiga classificação, e foi organizado pela Academia Americana de Periodontia (AAP) e pela Federação Europeia de Periodontia (EFP) (CATON et al., 2018).

Neste atual sistema de classificação desenvolvido, as Doenças e Condições Periodontais foram agrupadas em três grandes grupos: 1. Saúde Periodontal, Doenças e Condições Gengivais; 2. Periodontite; 3. Outras condições que afetam o periodonto, as quais vão se subdividindo. Foi proposta a definição de saúde periodontal (periodonto íntegro ou periodonto reduzido) e a simplificação da definição de gengivite em apenas duas categorias: gengivite induzida pelo biofilme e doenças gengivais não induzidas pelo biofilme. Em adição, foi criado um Sistema de Classificação para as Doenças e Condições Peri-implantares, bem como proposto um novo Sistema de Classificação das Retrações Gengivais, o qual leva em consideração a perda de inserção interproximal, fenótipo gengival e características da superfície radicular exposta (CATON et al., 2018; LANG; BARTOLD, 2018; PAPAPANOU et al., 2018; STEFFENS; MARCANTONIO, 2018; TONETTI et al., 2018; HOLZHAUSEN et al., 2019).

Ainda sobre a nova classificação, as denominações de periodontite crônica ou agressiva foram eliminadas e apenas três formas de periodontite foram definidas: periodontite, periodontite necrosante e periodontite como manifestação de doenças sistêmicas, onde o

diagnóstico diferencial é feito baseando-se na história e nos sinais e sintomas específicos da periodontite necrosante e na presença ou ausência de uma doença sistêmica incomum que altera definitivamente a resposta imune do hospedeiro (PAPAPANOU et al., 2018; TONETTI et al., 2018).

O sistema novo de classificação inclui também a caracterização dos casos de periodontite de acordo com estádios (ou estágios) e graus, através da determinação da complexidade, severidade e fatores de risco associados ao caso (CATON et al., 2018; FINE et al., 2018; PAPAPANOU et al., 2018; TONETTI et al., 2018; HOLZHAUSEN et al., 2019).

Há muitos anos, a abordagem do diagnóstico em estágios vem sendo usada na oncologia e tal classificação oferece o diagnóstico de ir além da conduta unidimensional, ao passo que disponibiliza um leque de opções no qual uma classificação diagnóstica multidimensional aparenta ser mais robusta e tem oportunidades melhores de atuação, quando a periodontite é vista como uma doença multidimensional (TONETTI et al., 2018).

Desta forma, a gravidade e a complexidade do manejo da periodontite dependem do **estágio** da doença na sua apresentação, enquanto que pela determinação do **grau** é possível obter informações suplementares sobre as peculiaridades biológicas da doença, que vão desde a sua história da taxa e risco de progressão, buscando, desta forma, prever possíveis resultados negativos do tratamento, bem como avaliar se o risco da doença ou seu tratamento possam causar efeitos negativos na saúde geral do paciente. Acrescente-se a isso que o grau independe do estágio no momento do diagnóstico (CATON et al., 2018; PAPAPANOU et al., 2018).

Em resumo nós temos a classificação da Periodontite em estágios pela Severidade da doença e Complexidade do tratamento, que seria o equivalente a: Estágio I: Periodontite inicial; Estágio II: Periodontite moderada; Estágio III: Periodontite severa com potencial para perda dental adicional; Estágio IV: Periodontite avançada com extensa perda dental e potencial para perda da dentição. Enquanto que os graus (A, B e C, em ordem crescente) dizem respeito à evidência ou risco de rápida progressão, resposta do tratamento antecipado, e efeitos na saúde sistêmica. Por exemplo, pacientes fumantes ou portadores de doença de controle metabólico, como diabetes, tem efeitos nocivos diretos no que diz respeito à taxa de progressão da doença periodontal e, deste modo, podem aumentar a conversão de um estágio para o próximo (CATON et al., 2018; TONETTI et al., 2018).

O tratamento para o manejo da doença periodontal considerado o “padrão-ouro” consiste na Raspagem e Alisamento Radicular (RAR) por meio de ferramentas manuais e ultrassônicas para a remoção de biofilme supra e subgingival, cálculo dentário, fatores de virulência e outros fatores de retenção do biofilme (BEREZOW; DARVEAU, 2011; CANAS



et al., 2015), com o propósito de se obter uma superfície radicular limpa, biocompatível, e pode-se dizer que o tratamento foi bem sucedido quando, ao exame clínico pós-RAR os sítios afetados agora se apresentam com profundidade de sondagem (PS)  $\leq 4$ mm, sem sangramento à sondagem (SS) e o nível clínico de inserção apresenta-se preservado (LANG et al., 1990; CHAPPLE et al., 2018).

Contudo, a efetividade do procedimento depende de vários fatores, tais como: profundidade da bolsa periodontal, anatomia radicular, desenho dos instrumentos periodontais e habilidade do operador (ADRIAENS; ADRIAENS, 2004). Acrescido a estes fatores, e presente especialmente nas formas avançadas da doença, pode-se citar a capacidade de invasão tecidual e celular características de alguns periodontopatógenos (TRIBBLE; LAMONT, 2010) como responsáveis pelo insucesso do tratamento periodontal, pois tal comportamento favorece a recolonização e, conseqüentemente, a recorrência da doença periodontal (BEREZOW; DARVEAU, 2011).

Ainda em relação às limitações, pode-se citar os casos onde existem fatores genéticos, sistêmicos ou ambientais responsáveis pelo aumento da susceptibilidade do paciente à periodontite e, desta forma, prejudicando sua resposta à terapia proposta (STABHOLZ; SOSKOLNE; SHAPIRA, 2010; BERZOW; DARVEAU, 2011; PRADEEP; SAGAR; DAISY, 2008; PRADEEP et al., 2013).

Nesses casos, com o objetivo de erradicar ou diminuir os patógenos, pode-se lançar mão de condutas terapêuticas como o do uso de antimicrobianos por via local ou sistêmica (ALMEIDA et al., 2014; FERES et al., 2015), especialmente para debelar infecções periodontais mais severas, as quais apresentam crescimento excessivo de um número determinado de bactérias anaeróbias Gram-negativas (MIANI et al., 2012; MUNIZ et al., 2013; ZANDBERGEN et al., 2013; FERES et al., 2015).

Com o decorrer do tempo, várias pesquisas clínicas têm investigado terapias adjuvantes à RAR, como o uso de antimicrobianos sistêmicos e de sistemas de liberação local de fármacos, antissépticos, terapia fotodinâmica, bisfosfonatos e probióticos (KIRKWOOD et al., 2007; SATO et al., 2008; COBB, 2017; IKRAM et al., 2018; MIANI et al., 2012; MOMBELLI, 2018).

A literatura apresenta evidências dos efeitos positivos de antibióticos sistêmicos como uma terapia adjuvante no tratamento de doenças periodontais avançadas (FERES et al., 2012; SGOLASTRA et al., 2012; COSGAREA et al., 2016; SALEH et al., 2016). Entretanto, concomitante com o sucesso do tratamento, também foi relatado o aumento crescente da resistência bacteriana, infecções secundárias sobrepostas, possível falta de cooperação do

paciente (EASTHAM; SEYMOUR, 2014) e o surgimento de efeitos adversos como náuseas, diarreia, vômito ou outros problemas gastrintestinais (PALLASCH, 2000; PURUCKER et al., 2001; ISHIKAWA et al., 2009), o que respalda a busca por novas formas de tratamento que acarretem menor efeito negativo ao paciente.

Esse sistema de liberação local de fármaco consiste em um reservatório contendo o fármaco e um elemento limitador que controla a taxa de liberação do antimicrobiano (GOODSON et al., 1979; GOODSON et al., 1983). As fibras, filmes, géis, tiras, lipossomas vesiculares, e sistemas de micropartículas e nanopartículas, preparados com polímeros biodegradáveis, ou não, têm sido propostos e confirmado seu sucesso para a administração de agentes antimicrobianos nas terapias periodontais (SHOLAPURKAR et al., 2021).

A periodontite é uma doença localizada e, deste modo, o tratamento local seria preferível, com o objetivo de contornar os efeitos negativos do uso da terapia sistêmica. A chave para o sucesso da terapia periodontal depende da seleção de um agente antimicrobiano adequado com a via apropriada de administração do medicamento (PRADEEP; SAGAR; DAISY, 2008; PRADEEP et al., 2013; EASTHAM; SEYMOUR, 2014).

Há relatos na literatura de que, quando administrados localmente, são alcançadas maiores concentrações terapêuticas do antibiótico nas bolsas, quando comparado com as concentrações nos sítios em caso da administração sistêmica (JORGENSEN; SLOTS, 2000; PRADEEP; SAGAR; DAISY, 2008). Além disso, os efeitos colaterais são mínimos e pode-se contar com a boa adesão do paciente em comparação com a terapia sistêmica (PRADEEP; SAGAR; DAISY, 2008; PRADEEP et al., 2013; EASTHAM; SEYMOUR, 2014).

Herrera et al., (2020) pesquisaram, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, a eficácia do uso local de antimicrobianos adjuvantes à raspagem e alisamento radicular, em comparação com o desbridamento subgingival sozinho ou com placebo, em termos de redução da profundidade de sondagem e nível clínico de inserção, e concluíram que esta modalidade de tratamento periodontal resulta em benefícios estatisticamente significativos nos resultados clínicos, sem efeitos colaterais relevantes. Porém, apenas foram avaliados dois parâmetros clínicos e não se examinou os resultados dos agentes terapêuticos no perfil microbiano.

Deste modo, faz-se necessário elucidar os desfechos quanto aos parâmetros clínicos e o perfil microbiológico dos tratamentos periodontais realizados por meio de RAR associados com os sistemas de entrega local de fármaco (antibióticos), a fim de tentar estabelecer um tratamento local seguro e eficaz, de acordo com os estudos disponíveis na literatura.

*Proposição*

---



## 2. PROPOSIÇÃO

### *Objetivo Geral*

Esta revisão sistemática e meta-análise objetivou pesquisar a literatura disponível a respeito dos parâmetros clínicos e perfil microbiológico, dos tratamentos periodontais realizados por meio de Raspagem e Alisamento Radicular associado ao uso local de fármacos por meio dos sistemas de entrega local de fármaco, comparado ao tratamento periodontal sem o uso de antibiótico local, ou seja, RAR sozinho ou RAR e placebo.

### *Objetivos Específicos*

- ✓ Analisar os resultados dos desfechos clínicos quando usado RAR e fármaco local para o tratamento da doença periodontal;
- ✓ Comparar a quantidade de espécies de microrganismos presentes antes e após o tratamento periodontal;
- ✓ Conhecer as vantagens e desvantagens, bem como a aceitação dos pacientes e os efeitos adversos, quando utilizados os sistemas de liberação local de fármacos.



## *Material e Métodos*

---





### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Protocolo e registro

O protocolo de estudo elaborado para o desenvolvimento desta Revisão Sistemática foi registrado no Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, Centre for Reviews and Dissemination, University of York) sob o número de registro: CRD42022343367 (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO> - ANEXO A). O estudo foi elaborado de acordo com as diretrizes do “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses Protocols” (PRISMA-P) e o relato de estudo foi baseado no PRISMA *checklist*.

#### 3.2 Pergunta norteadora

Esta Revisão Sistemática foi baseada na seguinte questão: "O uso local de fármaco associado ao tratamento periodontal não-cirúrgico influencia o perfil microbiano e os desfechos clínicos em pacientes adultos com periodontite?"

#### 3.3 Critérios de elegibilidade

##### 3.3.1 Critérios de inclusão

Para formular a pergunta que norteou este estudo, foi utilizado o acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparação, Resultados e Estudos). Deste modo, foram avaliados os estudos que englobaram pacientes com periodontite e foram submetidos a tratamento periodontal não-cirúrgico associado com o emprego local de antibiótico, e comparado com tratamento periodontal não-cirúrgico sozinho ou associado com placebo.

##### **(P)opulation:**

Pacientes com periodontite, de 18 anos ou mais, com doença periodontal, exceto gengivite;

##### **(I)ntervention**

Tratamento periodontal não-cirúrgico, associado com o uso de terapia antibiótica local;

##### **(C)omparison**

Para fim de comparação, o grupo controle deveria ter recebido tratamento periodontal não-cirúrgico sozinho ou com o uso adjunto de placebo; ou a comparação poderia ser com o perfil microbiano em condição de saúde.

##### **(O)utcomes**

**Desfecho primário:** caracterização quantitativa ou qualitativa do biofilme (contagem de unidades formadoras de colônia, análise microscópica do biofilme, área de superfície ocupada pelo biofilme, volume, identificação e quantificação das espécies microbianas e/ou viabilidade celular).

**Desfecho secundário:** parâmetros clínicos: profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, índice de sangramento gengival, nível clínico de inserção, índice de placa.

### **(S)udies design**

Somente estudos clínicos randomizados controlados foram incluídos nesta revisão.

#### 3.3.2 Critérios de exclusão

Como critérios de exclusão: 1) Pacientes com doenças sistêmicas que podem afetar a saúde periodontal; 2) Pacientes com doenças autoimunes e/ou inflamatórias, exceto periodontite, da cavidade oral; mulheres grávidas ou lactantes; 3) Pacientes tabagistas e com peri-implantite; 4) Pacientes que receberam terapia periodontal nos últimos 6 meses, ou pacientes que estão alocados em terapia periodontal de manutenção/suporte; 5) Terapia periodontal cirúrgica; 6) Bochechos com antimicrobianos; 7) Uso de antibióticos sistêmicos; 8) Terapia com LASER; 9) Uso de probióticos; 10) Terapia com extratos naturais; 11) Soluções de antibióticos ou verniz antibiótico; 12) Estudos que não incluíram a comparação com biofilme em pacientes saudáveis ou locais saudáveis ou placebo e estudos que não avaliaram a associação de antimicrobianos locais com tratamento periodontal mecânico; 13) Estudos que não caracterizaram quantitativa ou qualitativamente a formação do biofilme; 14) Estudos que não avaliaram desfechos clínicos; 15) Ensaio controlado não randomizado, estudos *in vitro*; artigos de revisão, cartas, resumos de congressos, opiniões pessoais, relatos de casos, artigos técnicos; série de casos com <10 pacientes; modelos animais; 16) Estudos com dados faltantes e não fornecidos pelo autor; 17) Estudos não disponíveis on-line.

#### 3.4 Intervenção e Comparação

Pacientes adultos com periodontite, submetidos a tratamento periodontal não-cirúrgico adjunto ao uso local de fármacos (grupo de intervenção), comparado ao tratamento mecânico isolado ou adjunto ao placebo (grupo controle).

### 3.5 Medidas de desfecho

Para avaliar a eficácia do tratamento periodontal adjunto ao uso local de fármacos, o desfecho primário foi a caracterização quantitativa ou qualitativa do biofilme; e os desfechos secundários foram os parâmetros clínicos.

### 3.6 Fonte de informação e estratégia de pesquisa

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados: PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science e The Cochrane Library (Tabela Suplementar 1). As buscas iniciais pelos artigos foram feitas dia 23/10/2021 e a busca final se deu dia 27/06/2022, onde foram atualizados os artigos encontrados na primeira busca. Foram incluídos apenas estudos clínicos randomizados controlados (Figura 1).

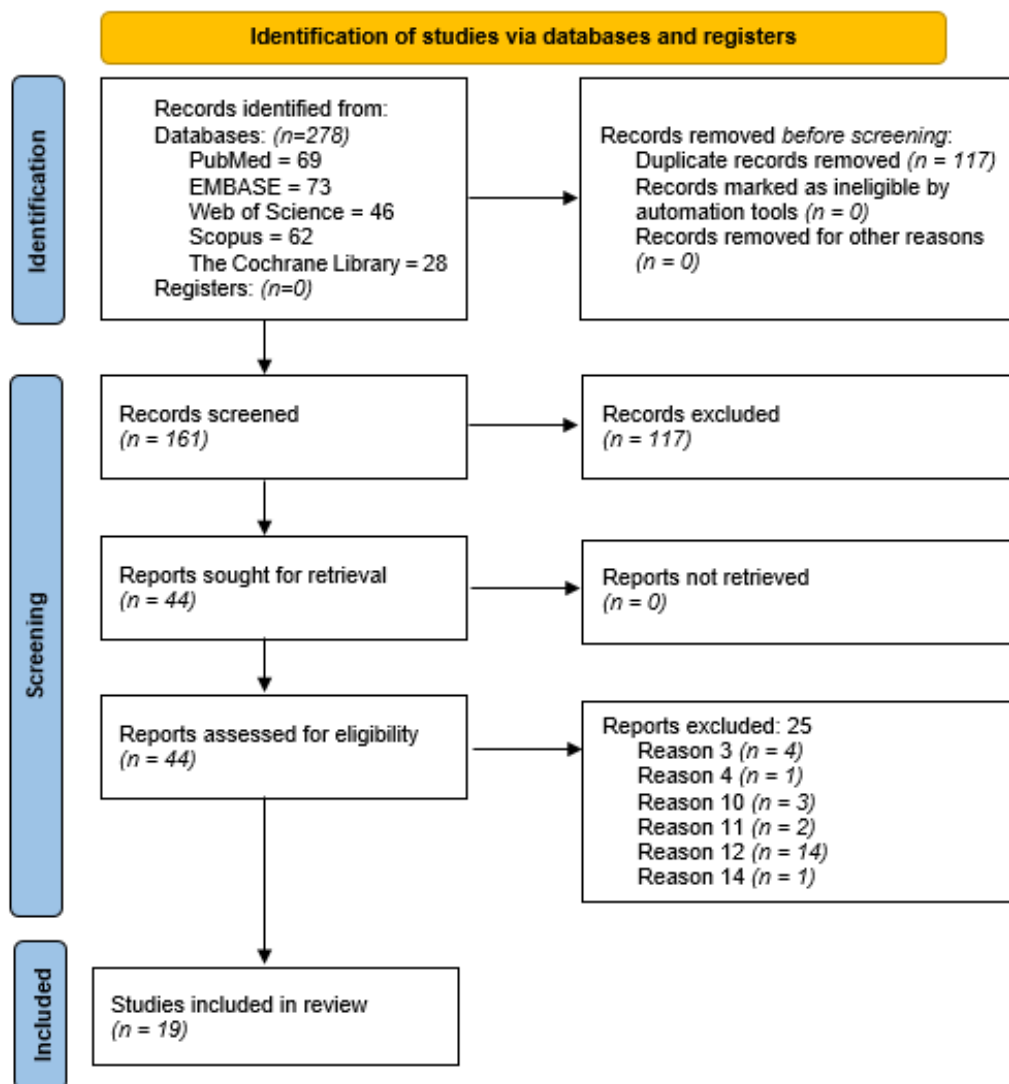
Tabela Suplementar 1. Estratégias de busca de acordo com a base de dados consultada.

Base de dados	Consulta	Itens encontrados	Data
Pubmed	(periodontitis [Mesh] OR "periodontitis" OR "periodontal disease*" OR "aggressive periodontitis" OR "chronic periodontitis" OR "periodontal pathology" OR "periodontal diagnosis" OR "periodontal therapy" OR "periodontology") AND ("local antibiotic*" OR "local drug delivery" OR "locally delivered") AND ("periodontal microorganisms" OR bacterial adhesion [Mesh] OR "bacterial adhesion" OR colony count, microbial [Mesh] OR genome, microbial [Mesh] OR microbial viability [Mesh] OR "microbial viability" OR "microbiological analys*" OR "microbial analys*" OR "biofilm analys*" OR "bacterial viability" OR "bacterial species" OR "biofilm viability" OR "microbial viability" OR "periodontal microbiota" OR "polymerase chain reaction" OR "microbiologic evaluation" OR "subgingival microbiota" OR "DNA-DNA Checkerboard" OR "DNA-DNA Hybridization" OR "microbiological observations" OR "microbiological parameters" OR "high-throughput nucleotide sequencing" OR "real-time polymerase chain reaction")	69	27-06-22

EMBASE	<p>(periodontitis'/exp OR 'periodontitis' OR 'periodontal disease*' OR 'aggressive periodontitis'/exp OR 'aggressive periodontitis' OR 'chronic periodontitis'/exp OR 'chronic periodontitis' OR 'periodontal pathology' OR 'periodontal diagnosis' OR 'periodontal therapy'/exp OR 'periodontal therapy' OR 'periodontology'/exp OR 'periodontology') AND ('local antibiotic*' OR 'local drug delivery' OR 'locally delivered') AND ('periodontal microorganisms' OR 'bacterial adhesion'/exp OR 'bacterial adhesion' OR 'microbiological analys*' OR 'microbial analys*' OR 'biofilm analys*' OR 'bacterial viability'/exp OR 'bacterial viability' OR 'bacterial species' OR 'biofilm viability' OR 'microbial viability'/exp OR 'microbial viability' OR 'periodontal microbiota' OR 'polymerase chain reaction'/exp OR 'polymerase chain reaction' OR 'microbiologic evaluation' OR 'subgingival microbiota' OR 'dna-dna checkerboard' OR 'dna-dna hybridization'/exp OR 'dna-dna hybridization' OR 'microbiological observations' OR 'microbiological parameters'/exp OR 'microbiological parameters' OR 'high-throughput nucleotide sequencing'/exp OR 'high-throughput nucleotide sequencing' OR 'real-time polymerase chain reaction'/exp OR 'real-time polymerase chain reaction')</p>	73	27-06-22
Scopus	<p>TITLE-ABS-KEY("periodontitis" OR "periodontal disease*" OR "aggressive periodontitis" OR "chronic periodontitis" OR "periodontal pathology" OR "periodontal diagnosis" OR "periodontal therapy" OR "periodontology") AND TITLE-ABS-KEY("local antibiotic*" OR "local drug delivery" OR "locally delivered") AND TITLE-ABS-KEY("periodontal microorganisms" OR "bacterial adhesion" OR "microbial viability" OR "microbiological analys*" OR "microbial analys*" OR "biofilm analys*" OR "bacterial viability" OR "bacterial species" OR "biofilm viability" OR "microbial viability" OR "periodontal microbiota" OR "polymerase chain reaction" OR "microbiologic evaluation" OR "subgingival microbiota" OR "DNA-DNA Checkerboard" OR "DNA-DNA Hybridization" OR "microbiological observations" OR "microbiological parameters" OR "high-throughput nucleotide sequencing" OR "real-time polymerase chain reaction")</p>	62	27-06-22

Web of Science	<p>ALL=("periodontitis" OR "periodontal disease*" OR "aggressive periodontitis" OR "chronic periodontitis" OR "periodontal pathology" OR "periodontal diagnosis" OR "periodontal therapy" OR "periodontology") AND ALL=("local antibiotic*" OR "local drug delivery" OR "locally delivered") AND ALL(("periodontal microorganisms" OR "bacterial adhesion" OR "microbial viability" OR "microbiological analys*" OR "microbial analys*" OR "biofilm analys*" OR "bacterial viability" OR "bacterial species" OR "biofilm viability" OR "microbial viability" OR "periodontal microbiota" OR "polymerase chain reaction" OR "microbiologic evaluation" OR "subgingival microbiota" OR "DNA-DNA Checkerboard" OR "DNA-DNA Hybridization" OR "microbiological observations" OR "microbiological parameters" OR "high-throughput nucleotide sequencing" OR "real-time polymerase chain reaction"))</p>	46	27-06-22
Cochrane	<p>("periodontitis" OR "periodontal disease*" OR "aggressive periodontitis" OR "chronic periodontitis" OR "periodontal pathology" OR "periodontal diagnosis" OR "periodontal therapy" OR "periodontology") in Title Abstract Keyword AND ("local antibiotic*" OR "local drug delivery" OR "locally delivered") in Title Abstract Keyword AND ("periodontal microorganisms" OR "bacterial adhesion" OR "microbial viability" OR "microbiological analys*" OR "microbial analys*" OR "biofilm analys*" OR "bacterial viability" OR "bacterial species" OR "biofilm viability" OR "microbial viability" OR "periodontal microbiota" OR "polymerase chain reaction" OR "microbiologic evaluation" OR "subgingival microbiota" OR "DNA-DNA Checkerboard" OR "DNA-DNA Hybridization" OR "microbiological observations" OR "microbiological parameters" OR "high-throughput nucleotide sequencing" OR "real-time polymerase chain reaction") in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)</p>	28	27-06-22

Figura 1: Fluxograma do Processo de Triagem.



### 3.7 Seleção dos Estudos

Dois revisores (Millena Manguiera Rocha e Tatiane Cristina Dotta) foram calibrados e avaliaram independentemente os títulos e resumos das referências encontradas para determinar seu potencial de inclusão inicial. Os estudos que não preencheram os critérios de elegibilidade foram excluídos. Durante a segunda fase da seleção, os estudos selecionados na primeira etapa foram lidos na íntegra e os mesmos critérios de elegibilidade foram aplicados. As discordâncias entre os revisores supracitados foram resolvidas por discussão com o subcoordenador (Hian Parize). Os estudos excluídos e os motivos de sua exclusão foram registrados e se encontram na Tabela Suplementar 2, enquanto que os artigos que preencheram os critérios de inclusão foram submetidos a uma avaliação de validade e extração de dados.

**Tabela Suplementar 2.** Artigos excluídos e razões de exclusão (n=25)

	<b>Primeiro autor, ano</b>	<b>Razões de exclusão</b>
1.	Ahamed, 2013	12
2.	Bland, 2010	3
3.	Deng, 2013	12
4.	Deng, 2015	3
5.	Flemming, 2011	3
6.	Garrett, 2000	11
7.	Goodson, 1991	11
8.	Heijl, 1991	12
9.	Janatová, 2009	12
10.	Lauenstein, 2013	3
11.	Lauritano, 2016	12
12.	Mahajania, 2018	12
13.	Mohiuddin, 2011	12
14.	Mombelli, 2002	4
15.	Pedrazzoli, 1992	10
16.	Perinetti, 2004	12
17.	Que, 2005	14
18.	Rao, 2012	10
19.	Sauvêtre, 1993	12
20.	Sharada 2015	12
21.	Somayaji, 1998	12
22.	Umeda, 1996	10
23.	Wade, 1992	12
24.	Wong, 1999	12

---

Razões de exclusão encontradas na tabela: 3) Pacientes tabagistas e com peri-implantite; 4) Pacientes que receberam terapia periodontal nos últimos 6 meses, ou pacientes que estão alocados em terapia periodontal de manutenção/suporte; 10) Terapia com extratos naturais; 11) Soluções de antibióticos ou verniz antibiótico; 12) Estudos que não incluíram a comparação com biofilme em pacientes saudáveis ou locais saudáveis ou placebo e estudos que não avaliaram a associação de antimicrobianos locais com tratamento periodontal mecânico.

### 3.8 Coleta de dados

Os dados foram extraídos pelo revisor 1 (Millena Mangueira Rocha), conferidos pelo revisor 2 (Tatiane Cristina Dotta) e, em caso de discordância entre si, o subcoordenador (SC) Hian Parize contribuiu para elucidar a precisão das informações coletadas. Os seguintes dados foram extraídos e registrados pelo revisor 1 e conferidos pelo revisor 2, e SC, quando necessário: 1) características do estudo (autores, ano de publicação, critérios de inclusão e exclusão, e desenho do estudo), 2) características da população (tamanho da amostra e idade dos participantes), 3) características da intervenção (métodos, distribuição dos grupos de estudo, características do agente usado nos grupos, efeitos adversos provocados pela substância usada e tempo de acompanhamento) e 4) características do desfecho (achados microbiológicos, parâmetros clínicos e principais conclusões).

### 3.9 Risco de viés em estudos individuais

Os revisores fizeram, cega e separadamente a avaliação de risco de viés e qualquer discordância foi discutida com o subcoordenador (SC). A qualidade metodológica dos RCTs incluídos foi avaliada por meio da ferramenta Revised Cochrane de risco de viés para ensaios randomizados (RoB 2) e foram classificados da seguinte forma: a) Baixo risco (viés, se presente, não é susceptível de alterar seriamente os resultados); b) Risco não claro (risco de viés que levanta dúvidas sobre os resultados; e c) Alto risco (viés pode alterar seriamente os resultados). As figuras 2 e 3 foram geradas usando o *software* RevMan 5.4 (Review Manager 5.4, The Cochrane Collaboration) e apresentam o risco de viés de todos os estudos avaliados nesta Revisão Sistemática.



### 3.10 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência disponível nos estudos selecionados foi realizada usando a ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) e um resumo foi produzido via GRADEpro *software* (McMaster University, Hamilton, Canada).

### 3.11 Análise Estatística

Os estudos que apresentaram os mesmos tempos de acompanhamento e analisaram os mesmos desfechos (tanto clínico quanto microbiológico) foram combinados por meio de uma meta-análise (MA) seguindo as diretrizes recomendadas pela Cochrane Collaboration.

Alguns dos dados requeridos, como por exemplo, número de sítios positivos para determinados microrganismos, foi invertido para número de sítios ausentes, caso contrário o programa entenderia como se o que tivesse maior número fosse o melhor. A porcentagem de microrganismos também foi transformada em log de base 2 e calculada a média e desvio de cada grupo em análise. Tanto os dados que precisaram ser adequados, quanto os demais dados, que já estavam em média e desvio padrão, foram combinados entre si e, assim, geraram os gráficos de floresta, por meio do programa Review Manager (versão 5.4; The Cochrane Collaboration), onde foi adotado o nível de significância em 5% e, para avaliar a heterogeneidade, foi usado o coeficiente de Higgins  $I^2$ , classificado como:  $I^2 = 25%$ : baixa;  $I^2 = 50%$ : moderada;  $I^2 = 75%$ : alta heterogeneidade. Foi adotado o efeito randômico, mas foi testado também o efeito fixo, porém não houve diferença nos resultados do gráfico de floresta em nenhum dos casos.



*Resultados*

---



## 4. RESULTADOS

A estratégia de busca resultou inicialmente em um total de 278 títulos e resumos nas bases de dados e não foi realizada pesquisa na literatura cinzenta. Em seguida, após a leitura dos artigos potencialmente relevantes, seguiu-se conforme mostrado no fluxograma do PRISMA (Fig. 1, página 62) e, ao final da seleção, um total 19 (dezenove) artigos foram eleitos para análise qualitativa para esta revisão sistemática, dos quais 7 (sete) foram incluídos na síntese quantitativa (figuras 4 a 18, descritas na sessão dos resultados quantitativos). Todos os artigos incluídos foram originalmente selecionados pelo resultado da busca e nenhum foi incluído por procura manual, lista de referências ou indicação de especialistas. Durante a triagem e seleção final dos artigos, foi constatada uma pontuação alta quanto à concordância entre os examinadores.

### 4.1 Avaliação do risco de viés

Todos os 19 artigos estudados foram considerados bem delineados e apresentaram baixo risco de viés para todos os diferentes domínios da ferramenta Revised Cochrane para ensaios randomizados (RoB 2), com exceção de 13 artigos (CORTELLI et al., 2008; GRISI et al., 2002; JAIN et al., 2012; JEONG et al., 1994; JOHN et al., 2015; MIZRAK et al., 2006; PAOLANTONIO et al., 2008/2009; QUERIDO et al., 2004; SOEROSO et al., 2017; TIMMERMAN et al., 1996; VAN STEENBERGHE et al., 1993/1996) que apresentaram alto risco de viés no 4º domínio, mais especificamente ao que se refere aos resultados. As representações destes achados encontram-se nas Figuras 2 e 3, que foram geradas usando o *software* RevMan 5.4 (Review Manager 5.4, The Cochrane Collaboration).

Figura 2: Gráfico representativo do Risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos na análise qualitativa da Revisão Sistemática

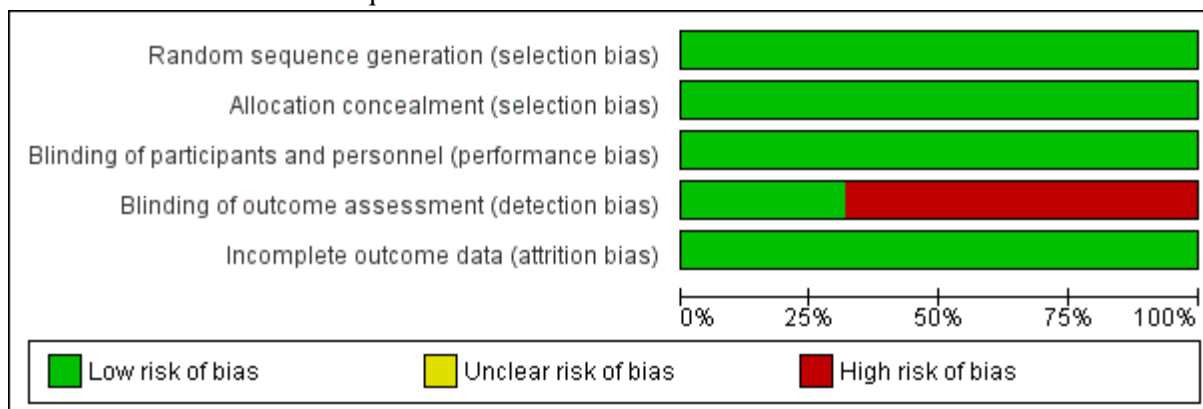


Figura 3: Sumário de cada item do Risco de viés dos 19 estudos incluídos na análise qualitativa da Revisão Sistemática

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)
Cortelli et al., 2008	+	+	+	-	+
Daneshmand et al., 2002	+	+	+	+	+
Grisi et al., 2002	+	+	+	-	+
Jain et al., 2012	+	+	+	-	+
Jeong et al., 1994	+	+	+	-	+
John et al., 2015	+	+	+	-	+
Jones et al., 1994	+	+	+	+	+
Mamajiwala et al., 2019	+	+	+	+	+
Mizrak et al., 2006	+	+	+	-	+
Paolantonio et al., 2008	+	+	+	-	+
Paolantonio et al., 2009	+	+	+	-	+
Priyanka et al., 2015	+	+	+	+	+
Puri et al., 2013	+	+	+	+	+
Querido et al., 2004	+	+	+	-	+
Singh et al., 2009	+	+	+	+	+
Soeroso et al., 2017	+	+	+	-	+
Timmerman et al., 1996	+	+	+	-	+
Van Steenberghe et al., 1993	+	+	+	-	+
Van Steenberghe et al., 1999	+	+	+	-	+

#### 4.2 Avaliação da certeza da evidência

Avaliação da certeza da evidência foi considerada alta, devido ao baixo risco de viés e às características apresentadas pelos estudos incluídos nesta revisão. Um resumo desses achados pode ser encontrado na Tabela 3.

Tabela 3. Avaliação da Certeza de Evidência (GRADE)

Certainty assessment							
No. of studies	Study design	Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Other considerations	Certainty of evidence
19	Randomized Clinical Trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	⊕⊕⊕⊕ High

#### 4.3 Análise qualitativa

Os estudos incluídos, bem como suas características, encontram-se resumidos na Tabela 4. Ao todo, 19 artigos, publicados entre 1993 (VAN STEENBERGHE et al., 1993) e 2019 (MAMAJIWALA et al., 2019), foram incluídos nesta revisão. Todos tiveram o desenho de estudo randomizado e controlado, e o tempo de acompanhamento do experimento variou entre 1 (DANESHMAND et al., 2002) e 24 meses (CORTELLI et al., 2008).

No total, 963 pacientes receberam tratamento periodontal, o qual variou de: 1) somente raspagem; 2) raspagem e placebo ou; 3) raspagem e aplicação de fármaco experimental na bolsa, distribuído nas mais variadas formas de sistemas de entrega local de fármaco: microesferas, chip, gel, esponja, fibra e pomada. O princípio ativo destes sistemas variou de: cloridrato de Minociclina: 1mg (CORTELLI et al., 2008; QUERIDO et al., 2004), 2% (JAIN et al., 2012; SOEROSO et al., 2017; TIMMERMAN et al., 1996; VAN STEENBERGHE et al., 1993; 1994), 4mg (JONES et al., 1994); Clorexidina: 2.5mg (DANESHMAND et al., 2002; GRISI et al., 2002; JOHN et al., 2015; MIZRAK et al., 2006; PAOLANTONIO et al., 2008; PURI et al., 2013), 1% (MAMAJIWALA et al., 2019); 2.5% (PAOLANTONIO et al., 2009); Tetraciclina 2mg (SINGH et al., 2009), 5% (JEONG et al., 1994); Tetraciclina com Ácido Cítrico 5% e 33% (JEONG et al., 1994); Ácido Bórico 0.75% (MAMAJIWALA et al., 2019); Satranidazol 3% (PRIYANKA et al., 2015); Metronidazol 5% (SINGH et al., 2009). Ao todo, 644 pacientes foram tratados com grupo teste e 588 com grupo controle. Alguns pacientes foram alocados tanto no grupo teste quanto no grupo controle e isso se deu pelo desenho de estudo split-mouth (DANESHMAND et al., 2002; JAIN et al., 2012; JEONG et al., 1994;

JOHN et al., 2015; PAOLANTONIO et al., 2008/2009; PURI et al., 2013) e por isso foram contabilizados em ambos os grupos.

#### 4.3.1 Desfechos clínicos

Um total de oito artigos avaliaram o sangramento à sondagem (DANESHMAND et al., 2002, GRISI et al., 2002, JEONG et al., 1994, JONES et al., 1994, PAOLANTONIO et al., 2008, PAOLANTONIO et al., 2009, TIMMERMAN et al., 1996 e VAN STEENBERGHE et al., 1999) e todos relataram melhora no quadro clínico ao longo do acompanhamento dos estudos, com algumas recidivas após 6 meses de acompanhamento.

Desfechos semelhantes a estes, como: índice de sangramento, índice de sangramento sulcular modificado (mSBI), índice de sangramento gengival (GBI) e índice de sangramento da papila, foram avaliados, respectivamente, por Jain et al., (2012), Mamajiwala et al., (2019), Mizrak et al., (2006) e Soeroso et al., (2017), os quais também mostraram que os resultados do experimento foram favoráveis, tanto nos grupos controles quanto nos experimentais, sendo os grupos testes os mais beneficiados.

Todos os 19 artigos apresentaram melhoras nos resultados da avaliação da Profundidade de Sondagem, em especial aos grupos experimentais, quando comparados aos controles entre si. Semelhantemente ao desfecho anterior, o nível de inserção clínica ou o nível relativo de inserção clínica foram avaliados por quase todos os artigos incluídos nesta revisão, com exceção de três estudos (CORTELLI et al., 2008; DANESHMAND et al., 2002; QUERIDO et al., 2004).

O desfecho avaliado como nível relativo de inserção clínica (GRISI et al., 2002; PAOLANTONIO et al., 2008; PURI et al., 2013) ao invés do nível de inserção clínica, se deve ao fato de ter sido usado um *stent* de acrílico com a finalidade de padronizar os sítios de sondagem ao longo do experimento e a medida se dá através da margem do acrílico ao fundo da bolsa, menos a diferença da margem do acrílico à margem gengival.

O índice gengival e o índice de placa só não foram reportados, respectivamente, por 5 (CORTELLI et al., 2008; JAIN et al., 2012; JEONG et al., 1994; QUERIDO et al., 2004; SOEROSO et al., 2017) e 1 (SOEROSO et al., 2017) do total dos 19 artigos. Semelhantemente aos demais desfechos clínicos, todos relataram significativa melhora ao longo dos tempos avaliados.

Outros desfechos avaliados foram: supuração (GRISI et al., 2002), mobilidade (JEONG et al., 1994), quantificação da PGE2 no fluido crevicular (MIZRAK et al., 2006), Análise da Fosfatase Alcalina (ALP) no Fluido Crevicular (GCF) (PAOLANTONIO et al.,



2009), análise da quantidade do fármaco no sítio de aplicação por HPLC (PRIYANKA et al., 2015) e avaliação radiográfica (TIMMERMAN et al., 1996; VAN STEENBERGHE et al., 1999).

#### 4.3.2 Desfechos microbiológicos

A maioria dos artigos englobados nesta revisão usaram métodos de identificação bacteriana por meio de análise do fragmento de genoma de microrganismos específicos (CORTELLI et al., 2008; JONES et al., 1994; PAOLANTONIO et al., 2008; PAOLANTONIO et al., 2009; PRIYANKA et al., 2015; QUERIDO et al., 2004; SINGH et al., 2009; SOEROSO et al., 2017; TIMMERMAN et al., 1996; VAN STEENBERGHE et al., 1993; VAN STEENBERGHE et al., 1996), o que facilitou a identificação e garantiu a fidelidade quanto à sua quantificação.

Os demais artigos reportaram a análise microbiológica como “números de sítios positivos” para determinado microrganismo, ou como contagem total de UFC ou porcentagem geral de carga microbiana, o que impediu a comparação entre si por falta de padronização.

#### 4.3.3 Efeitos adversos reportados

Nenhum dos estudos reportou eventos adversos oriundos de resposta advinda do fármaco em si. Porém, em relação ao tratamento periodontal, apesar da maioria dos estudos não ter relatado evento adverso grave, pequenos incômodos como dor e edema na gengiva, desconforto e irritação local foram relatados por Daneshmand et al. (2002) e Grisi et al. (2002).

Van Steenberghe et al. (1993), entretanto, relataram experiências clínicas adversas em 9 dos pacientes tratados com pomada de minociclina, como: abscessos gengivais, diarreia, edema gengival, equimose e dor de estômago. Já no grupo controle, foram relatados abscessos gengivais, irritação local, ulceração na boca e dor. Apesar disso, todas foram predominantemente leves a moderadas, não relacionadas ao medicamento, de curta duração e, com uma exceção, resolvidas sem tratamento. Os autores relataram ainda, só que agora em seu estudo de 1996, que as reações foram especificamente nos tecidos moles, no local da aplicação e se restringiam a vermelhidão, e foram relatadas em 3 pacientes tratados com minociclina e em 11 pacientes de controle.

Tabela 4. Características dos 19 estudos incluídos para avaliação qualitativa.

Primeiro autor, ano	Tipo de estudo	Sistema de entrega local	Detalhes do fármaco	Tempo de acompanhamento (meses)	Pacientes no grupo teste/grupo controle	Parâmetros clínicos	Parâmetros microbiológicos
Cortelli, 2008	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Microesferas	Cloridrato de Minociclina (HCl), 1mg - ARESTIN® (OraPharma, Inc., Warmister, PA, USA)	24 (T0, T3, T6, T9, T12, T24)	15 / 15	Profundidade de sondagem (PPD) e Índice de placa (PI)	PCR
Daneshmand, 2002	Estudo randomizado cego	Chip	Chip de Clorexidina 2.5mg (PerioChip, Astra Pharmaceuticals, West-borough, MA).	1 (T0, 2w e 4w)	13 pacientes com 13 sítios por grupo	PI, PPD, Sangramento à sondagem (BOP), e recessão gengival (GR)	Meios de cultura anaeróbica
Grisi, 2002	Estudo randomizado controlado simples-cego	Chip	Chip de Clorexidina 2.5mg (Perio-Chip, Astra-Zeneca, São Paulo, SP, Brazil)	9 (T0, T3, T6 e T9)	10 / 9	PI, BOP, PPD, supuração (S), GR e nível relativo de inserção (RAL)	Identificação dos microrganismos com o teste de BANA
Jain, 2012	Estudo randomizado controlado	Gel	Cloridrato de Minociclina (HCl) 2% em gel	9 (T0, T3, T6 e T9)	13 pacientes, 18 sítios cada grupo	Índice de sangramento (BI), PI, CAL e PPD	Microscopia de campo escuro
Jeong, 1994	Ensaio clínico randomizado	Gel	Gel de Tetraciclina (5%) e gel de tetraciclina com ácido cítrico (5%; 33%)	12 semanas (T0, em 2w, 4w, 8w, 12w)	16 pacientes, 64 sítios cada grupo	BOP, PPD, CAL, PI e mobilidade (M)	Microscópio de contraste de fase
John, 2015	Ensaio clínico controlado randomizado de boca dividida e simples-cego	Chip	Pericol CG (2.5mg de clorexidina – Pericol-CGTM, Eucare pharmaceuticals, Chennai, Índia)	11 semanas (T0, T11d, T11w)	20 pacientes, 20 sítios cada grupo	PPD, CAL, GI, PI	Contagem de unidades formadoras de colônias (UFC)
Jones, 1994	Estudo randomizado controlado	Microesferas	Pó de Minociclina microencapsulada em um polímero biodegradável. 4 mg/1 mg de minociclina base.	6 (T0, T1, T3, T6)	G1 somente M 12; G2 M+SRP 11; G3 SRP 6; G4 NoTx 10	PPD, BOP, CAL, PI e índice gengival (GI)	Contagem de UFC, sonda de DNA e anticorpos monoclonais, mas descreveu apenas as sondas de DNA

Mamajiwala, 2019	Ensaio clínico de centro único, três grupos, paralelo, randomizado, controlado por placebo	Gel	G1: gel de Ácido Bórico a 0.75% (preparado para o estudo); G2: gel de Clorexidina a 1% (Hexigel®)	6 (clínico em T0, T6; micro em T0, T3)	G1 BA gel 15; G2 CHX gel 15; G3 placebo 15	GI, índice de sangramento sulcular modificado (mSBI), PPD e CAL	Contagem de UFC
Mizrak, 2006	Estudo randomizado simples-cego	Chip	PerioChip®, Perio Products, Jerusalem, Israel.	6 (T0, T1, T3 T6)	17 / 17	PI, GI, PPD, CAL, índice de sangramento gengival (GBI), e quantificação da PGE2 no fluido crevicular	Biofilme corado e avaliado no microscópio de luz
Paolantonio, 2008	Estudo randomizado, simples-cego, controlado, boca dividida, multicêntrico	Chip	Periochip, Dexcel Pharma Technologies, Jerusalem, Israel.	6 (T0, T15d, T1, T3, T6)	116, com 116 bolsas cada grupo	PI, índice gengival modificado (mGI), PPD, RAL e BOP	Contagem total de bactérias (TBCs) e PCR
Paolantonio, 2009	Estudo randomizado, simples-cego, controlado, boca dividida, multicêntrico	Gel	Mistura de digluconato de Clorexidina e dicloridrato de CHX (na proporção 1:2), totalizando um gel à base de xantana com 2,5% de CHX.	6 (T0, T3, T6)	98, com 98 bolsas cada grupo	BOP, CAL, PI, mGI, GR e Análise da Fosfatase Alcalina (ALP) no Fluido Crevicular (GCF)	Contagem total de bactérias (TBCs)/UFC e PCR
Priyanka, 2015	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Gel	Gel contendo Satranidazol a 3% (Department of Pharmaceutics, Al-Ameen College of Pharmacy, Bengaluru, India)	6 (T0, T1, T3, T6)	32 / 32	PPD, CAL, PI, GI e análise da quantidade do fármaco no sítio de aplicação por HPLC	PCR
Puri, 2013	Ensaio randomizado, de boca dividida, clínico e microbiológico	Chip	Periochip (2.5 mg de gluconato de clorexidina), Dexcel Pharma Technologies, Jerusalem, Israel.	3 (T0, T1, T3)	15 pacientes, 15 bolsas cada grupo	PPD, RAL, PI e GI	Contagem de UFC e quantidade de sítios positivos

Querido, 2004	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Microesferas	Microesferas de Minociclina 1mg (Arestin <sup>®</sup> , OraPharma, Inc., Warmister, PA,USA)	3 (clínico: T0, T3); (micro: T0, T1, T4)	18 / 18	PPD e índice de Higiene Oral (OHI)	PCR
Singh, 2009	Estudo clínico simples-cego, randomizado, de grupos paralelos	GA: esponja; GB: fibra.	GA: 5% Metronidazol; GB: 2 mg Tetraciclina;	3 (T0, T1, T3)	36 no GA; 37 no GB / 35 no GC	PPD, CAL, PI, GI e GBI	PCR
Soeroso, 2017	Estudo prospectivo randomizado aberto cego	Gel	Gel de microcápsula contendo 2% de cloridrato de Minociclina (Perioclina, Sunstar, Osaka, Japão)	6 (clínico: T0, T21d, T2, T3, T6); (micro: T0, T2, T3, T6)	42 / 39	PPD, CAL e índice de sangramento da papila	PCR
Timmerman, 1996	Estudo comparativo, randomizado, duplo-cego, paralelo	Gel	Gel de cloridrato de Minociclina a 2%	18 (T0, T2w, T1, T3, T6, T9, T12, T15, T18)	10 pacientes, 71 sítios / 10 pacientes, 85 sítios	BOP, PPD, CAL, PI, GI e avaliação radiográfica	Micro por DMDx e meio de cultura
Van Steenberghe, 1993	Estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por veículo, multicêntrico	Pomada	Pomada de cloridrato de Minociclina a 2%.	3 (T0, T2w, T4w, T6w, T12w)	51 / 52	PPD, CAL e GBI	Sondas de DNA genômico
Van Steenberghe, 1999	Estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por veículo, multicêntrico	Pomada	Pomada de cloridrato de Minociclina a 2%.	15 (T0, T2w, T1, T3, T6, T9, T12, T15)	46 / 47	PPD, CAL, BOP, GI, PI e avaliação radiográfica	Sondas de DNA genômico

#### 4.4 Análise quantitativa

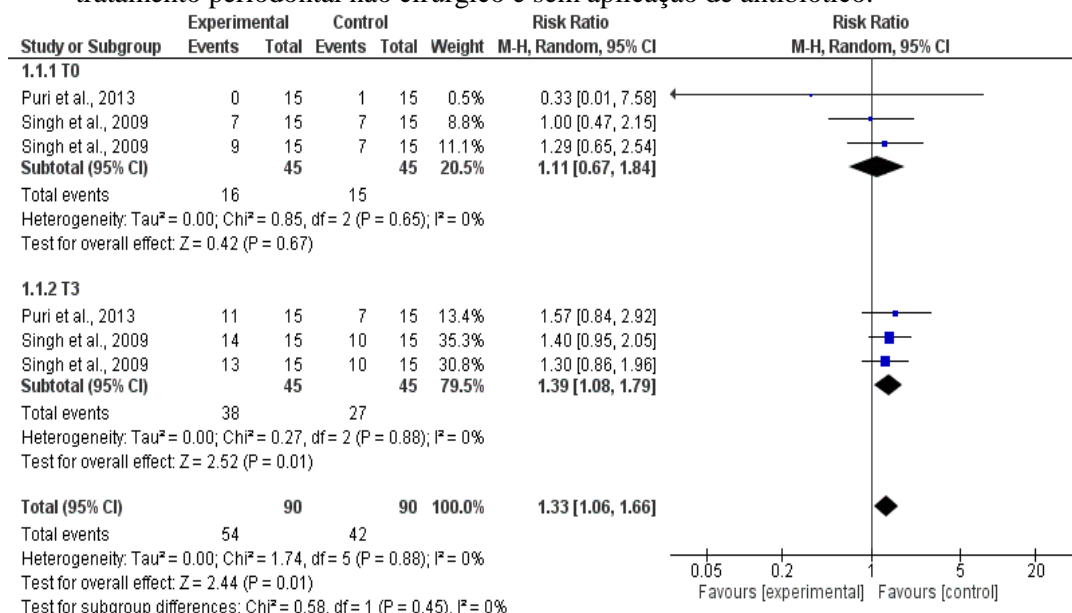
Os estudos foram agrupados em tempos iguais de acompanhamento de experimento e, dentro dessa classificação, os desfechos em comum foram combinados na meta-análise. Os resultados de cada combinação podem ser encontrados nas Figuras 4 a 18, mas, em suma, no *baseline* e aos 3 meses de acompanhamento, foram combinados: Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina), de Puri et al., (2013), com 2 mg tetraciclina em fibra e 5% metronidazol em esponja, que são, respectivamente, os grupos GA e GB do estudo de Singh et al., (2009), quanto à análise microbiana de *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, (figuras 4 e 5, respectivamente).

No *baseline*, 1 mês e aos 3 meses de acompanhamento, quanto ao Índice de Placa (Figura 6) e Profundidade de Sondagem (Figura 7), foram combinados Gel de Tetraciclina 5% e Gel de Tetraciclina 5% + Ácido Cítrico 33%, correspondente aos grupos G3 e G4 do estudo de Jeong et al., (1994), com Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina), do estudo de Puri et al., (2013).

No *baseline* e aos 6 meses de acompanhamento, as combinações da meta-análise de deram entre Gel de Ácido Bórico 0,75% e Gel de Clorexidina 1%, (G1 e G2 de Mamajiwala et al., 2019, respectivamente) com Gel de Satranidazol 3% (estudo de Priyanka et al., 2015), quanto aos parâmetros clínicos de: PPD, CAL, GI e PI (Figuras 8 a 11). No *baseline*, aos 3 e 6 meses, a análise microbiana de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, e *Eikenella corrodens* se deu pela comparação entre os estudos de Paolantonio et al., (2008;2009), que são os fármacos: Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5% (Figuras 12 a 18, respectivamente).

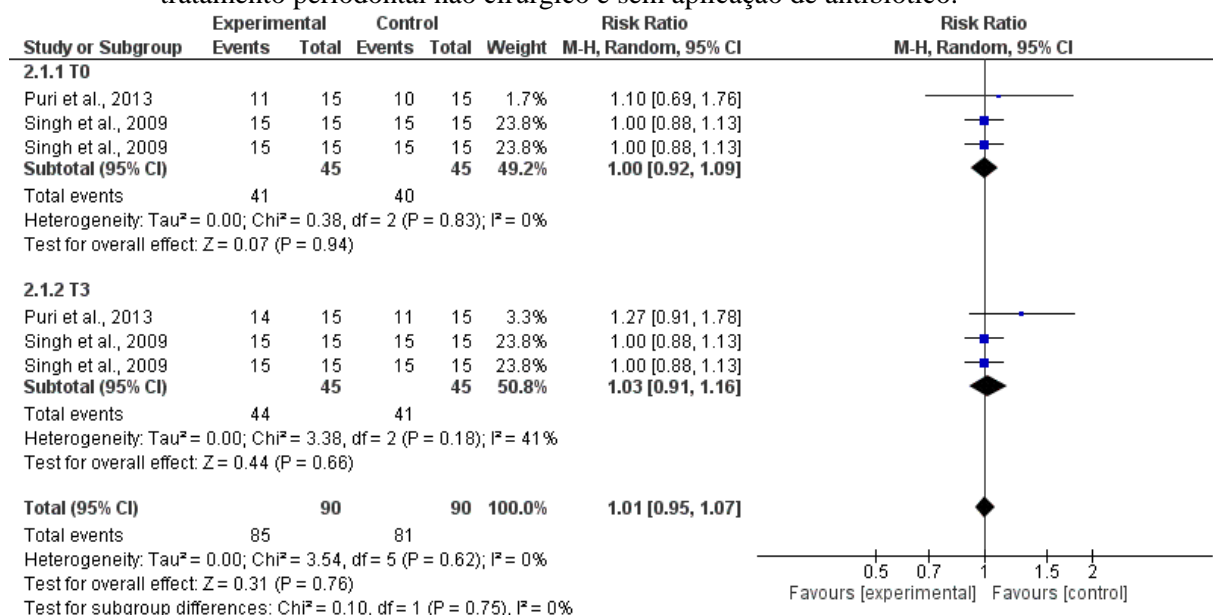
As quantidades de sítios negativos para os microrganismos avaliados em 3 meses de acompanhamento, tanto para *Porphyromonas gingivalis* quanto para *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, foram consideradas dicotômicas para a meta-análise. Os demais resultados, tanto clínico quanto microbiológico, foram considerados contínuos.

Figura 4: Gráfico de floresta avaliando os sítios negativos para *Porphyromonas gingivalis* no *baseline* e em 3 meses de acompanhamento entre Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina), 2 mg tetraciclina em fibra e 5% metronidazol em esponja, representados por cada linha do gráfico, respectivamente, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



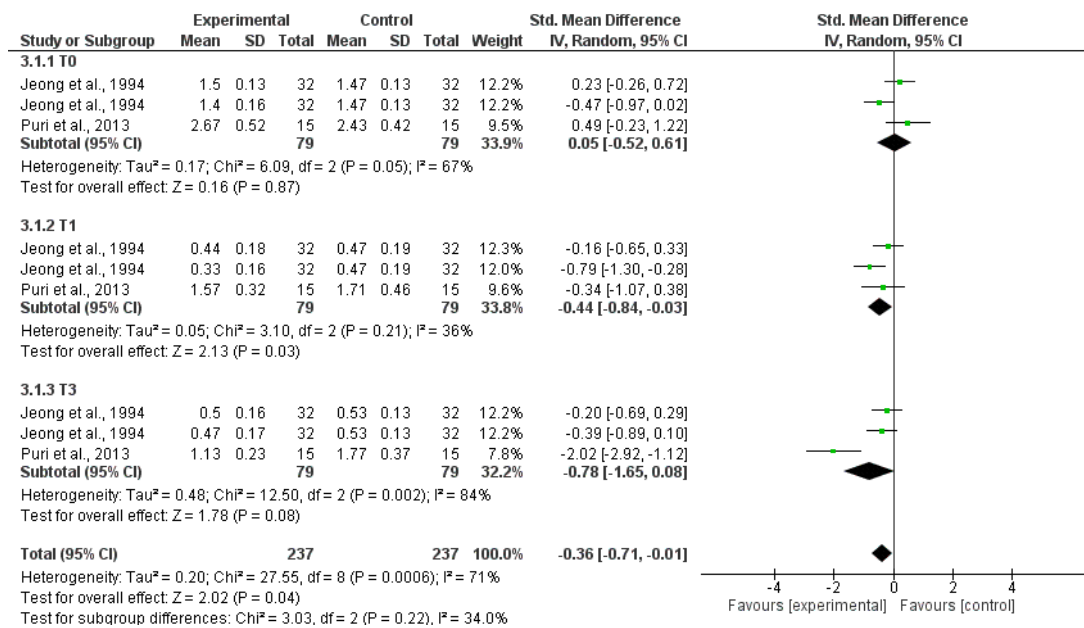
Segundo o resultado apresentado, pode-se dizer que houve homogeneidade entre os grupos nos tempos avaliados (P = 0.88; I<sup>2</sup> = 0%) e que, apesar do controle estar favorecido pela localização do losango, não houve diferença estatística entre os grupos (P = 0.45).

Figura 5: Gráfico de floresta avaliando os sítios negativos para *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* no *baseline* e em 3 meses de acompanhamento entre Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina), 2 mg tetraciclina em fibra e 5% metronidazol em esponja, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



Não houve heterogeneidade entre os grupos nos tempos avaliados ( $P = 0.62$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e não foi encontrada diferença estatística entre os grupos ( $P = 0.75$ ).

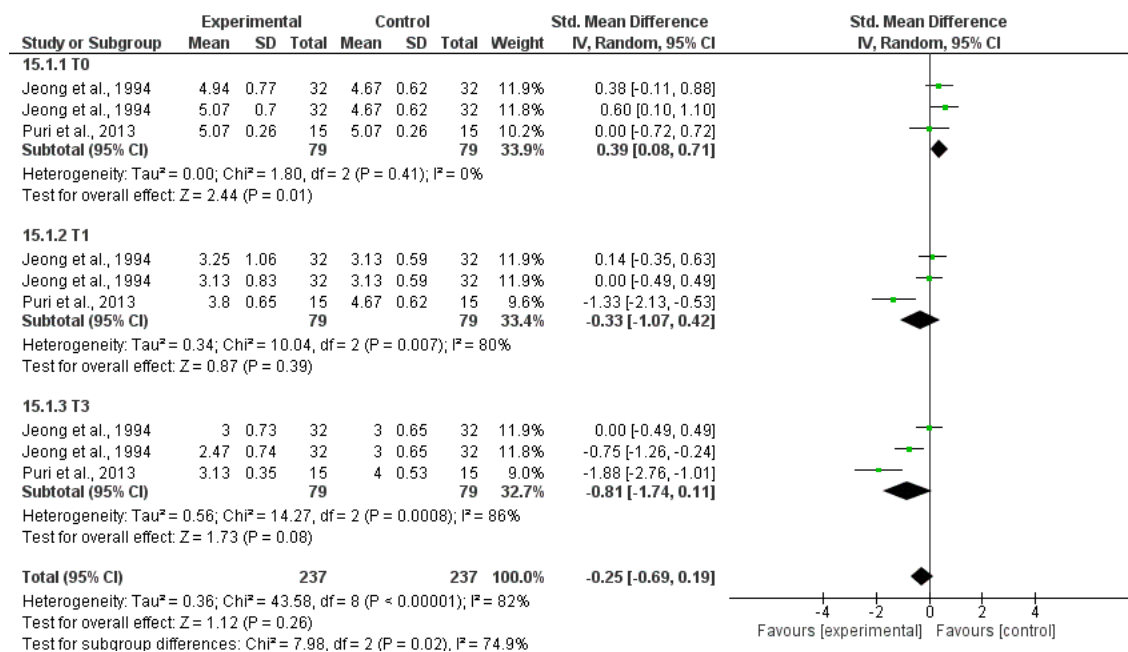
Figura 6: Gráfico de floresta avaliando o Índice de Placa no *baseline*, 1 mes e em 3 meses entre Gel de Tetraciclina 5%, Gel de Tetraciclina 5% + Ácido Cítrico 33% e Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina) representados por cada linha do gráfico contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



Pode-se dizer que houve heterogeneidade alta entre os grupos nos tempos avaliados ( $P < 0.05$ ;  $I^2 = 71\%$ ) e que apesar dos resultados dos tratamentos com os fármacos dos grupos testes terem sido favorecidos pela posição do losango no gráfico, não houve diferença estatística entre os grupos ( $P = 0.22$ ).

Analisando os grupos individualmente pela disposição das linhas no gráfico, e considerando que algumas atingiram a linha de nulidade, pode-se notar que na avaliação de um mês, o Gel de Tetraciclina 5% + Ácido Cítrico 33% foi melhor que os demais e, aos seis meses, o Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina) mostrou resultados mais favoráveis.

Figura 7: Gráfico de floresta avaliando a Profundidade de Sondagem no *baseline*, 1 mes e em 3 meses entre Gel de Tetraciclina 5%, Gel de Tetraciclina 5% + Ácido Cítrico 33% e Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina) representados por cada linha do gráfico contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.

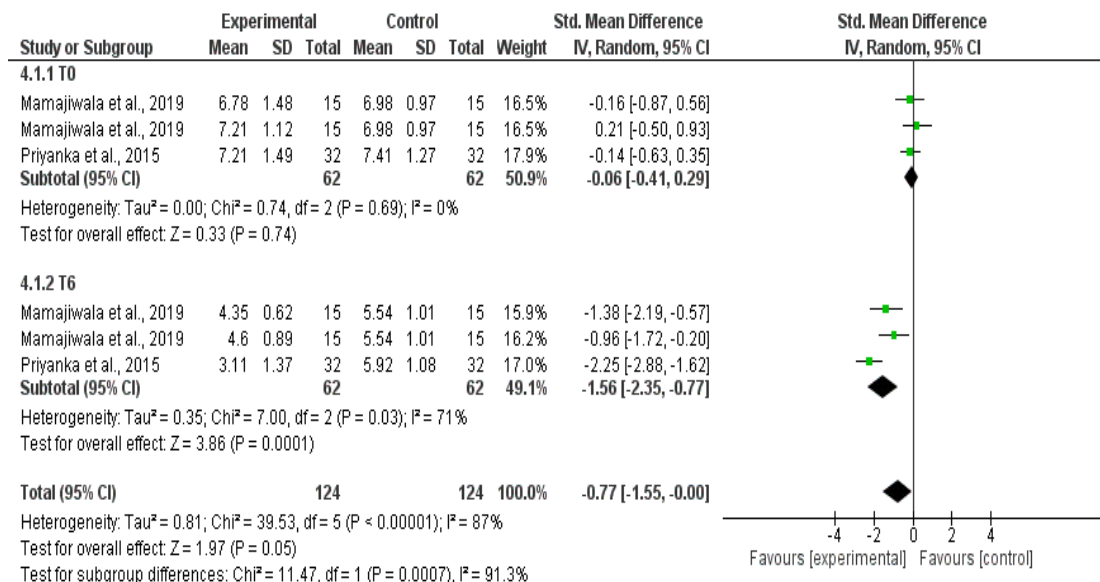


Pode-se dizer que houve heterogeneidade alta entre os grupos nos tempos avaliados ( $P < 0.05$ ;  $I^2 = 82\%$ ) e que os resultados dos tratamentos com os fármacos dos grupos testes foram favorecidos pela posição do losango no gráfico, com diferença estatística entre os grupos ( $P = 0.02$ ).

Analisando os grupos individualmente pela disposição das linhas no gráfico, e considerando que algumas atingiram a linha de nulidade, pode-se notar que na avaliação de um mês, o Gel de Tetraciclina 5% + Ácido Cítrico 33% foi melhor que os demais e, aos seis meses, tanto o Gel de Tetraciclina 5% + Ácido Cítrico 33% quanto o Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina) mostraram resultados mais favoráveis.

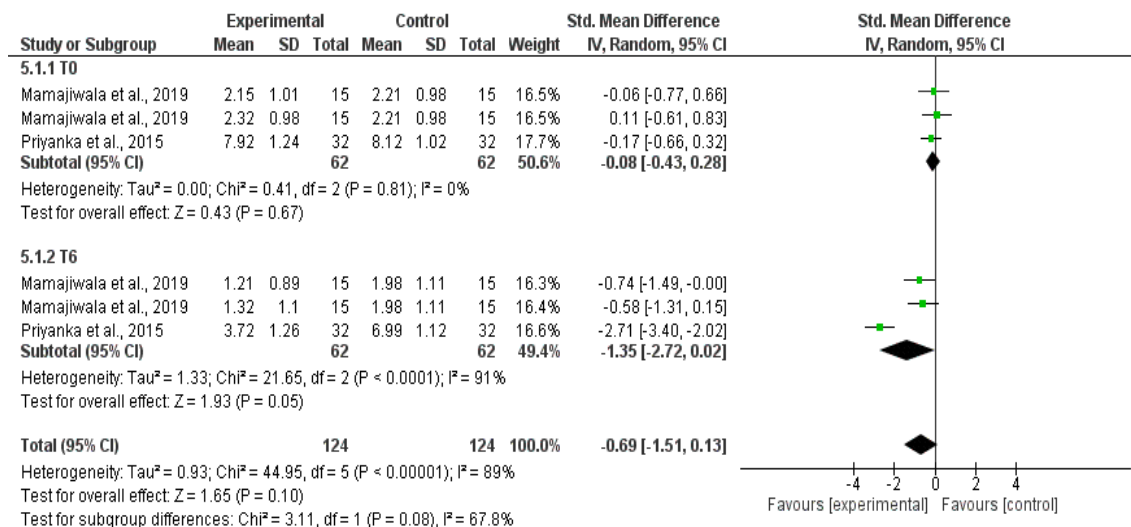


Figura 8: Gráfico de floresta avaliando a Profundidade de Sondagem no *baseline* e em 6 meses entre Gel de Ácido Bórico 0,75%, Gel de Clorexidina 1% e Gel de Satranidazol 3%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



Houve heterogeneidade alta entre os grupos nos tempos avaliados ( $P < 0.05$ ;  $I^2 = 87\%$ ) e os resultados das aplicações locais dos fármacos no tratamento periodontal foram significativamente melhores quando comparados aos seus controles ( $P < 0.05$ ), pois nenhum dos fármacos atravessou a linha de nulidade e também pela posição do losango no gráfico, com diferença estatística entre os grupos.

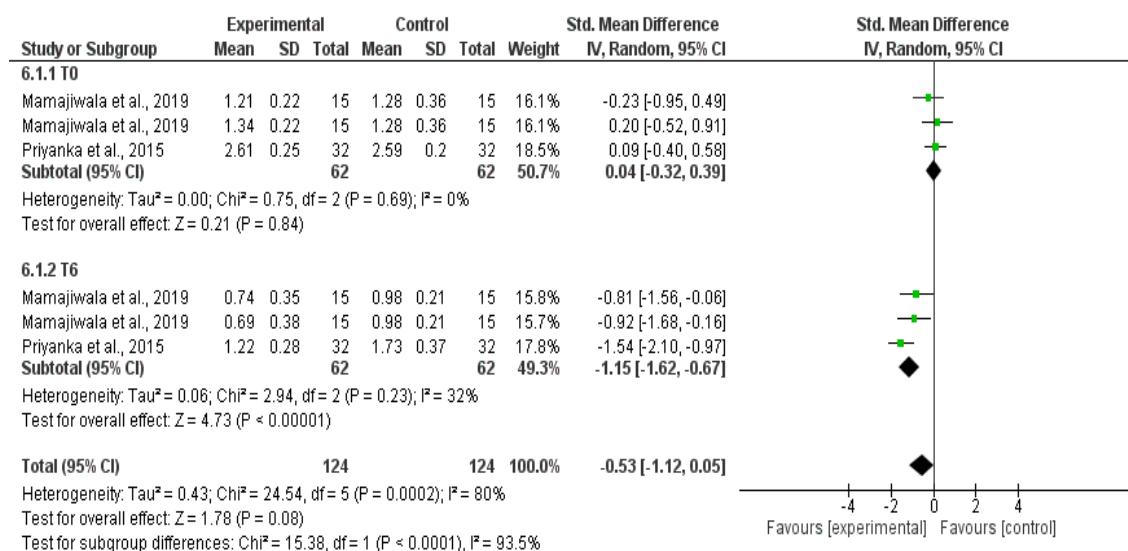
Figura 9: Gráfico de floresta avaliando Nível de Inserção Clínica no *baseline* e em 6 meses entre Gel de Ácido Bórico 0,75%, Gel de Clorexidina 1% e Gel de Satranidazol 3%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



Podemos ver que houve heterogeneidade alta entre os grupos ( $P < 0.05$ ;  $I^2 = 89\%$ ) e que os valores dos grupos testes foram favorecidos, mas sem diferença estatística entre eles ( $P = 0.08$ ).

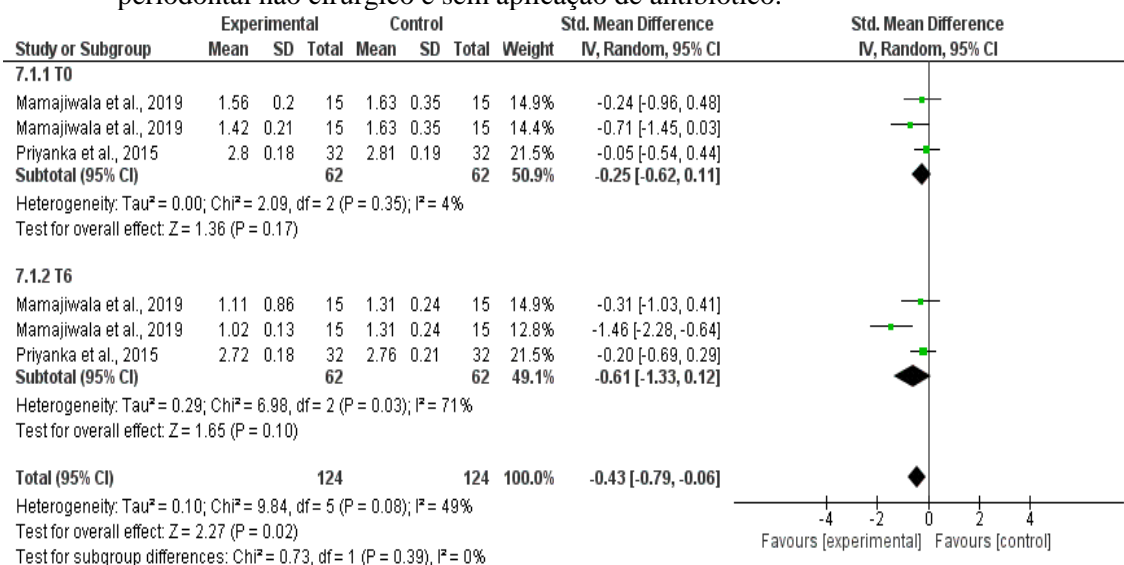
Analisando os grupos individualmente pela disposição das linhas no gráfico, pode-se notar que, na avaliação de seis meses, o Gel de Satranidazol 3% mostrou resultados mais favoráveis que os demais avaliados.

Figura 10: Gráfico de floresta avaliando o Índice Gengival no *baseline* e em 6 meses entre Gel de Ácido Bórico 0,75%, Gel de Clorexidina 1% e Gel de Satranidazol 3%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



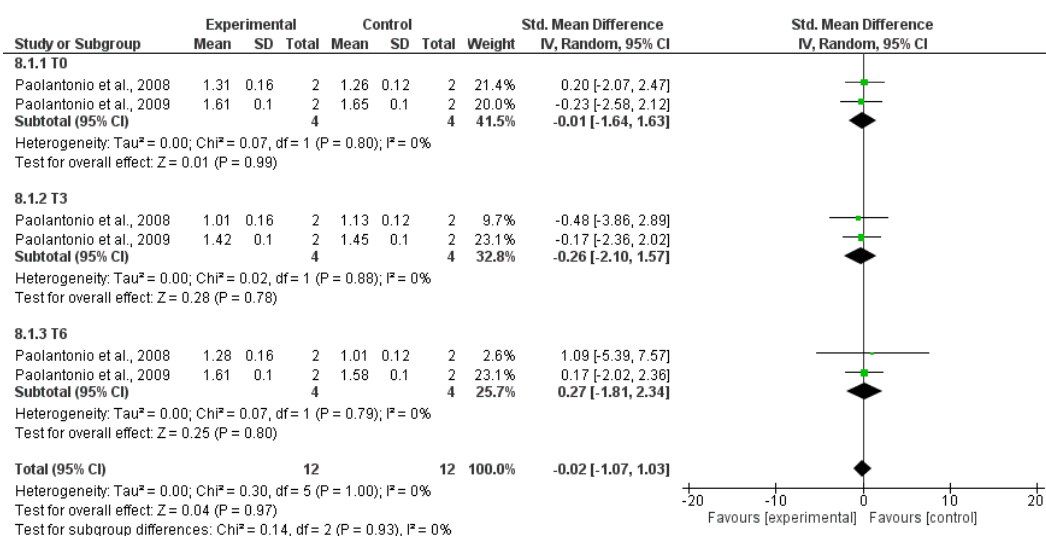
Houve heterogeneidade alta entre os grupos nos tempos avaliados ( $P < 0.05$ ;  $I^2 = 80\%$ ) e os resultados dos grupos testes foram favorecidos pela posição do losango no gráfico, com diferença estatística entre os grupos ( $P < 0.05$ ), evidenciando que o Gel de Clorexidina 1% e Gel de Satranidazol 3% mostraram resultados melhores que o Gel de Ácido Bórico 0,75%.

Figura 11: Gráfico de floresta avaliando o Índice de Placa no *baseline* e em 6 meses entre Gel de Ácido Bórico 0,75%, Gel de Clorexidina 1% e Gel de Satranidazol 3%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



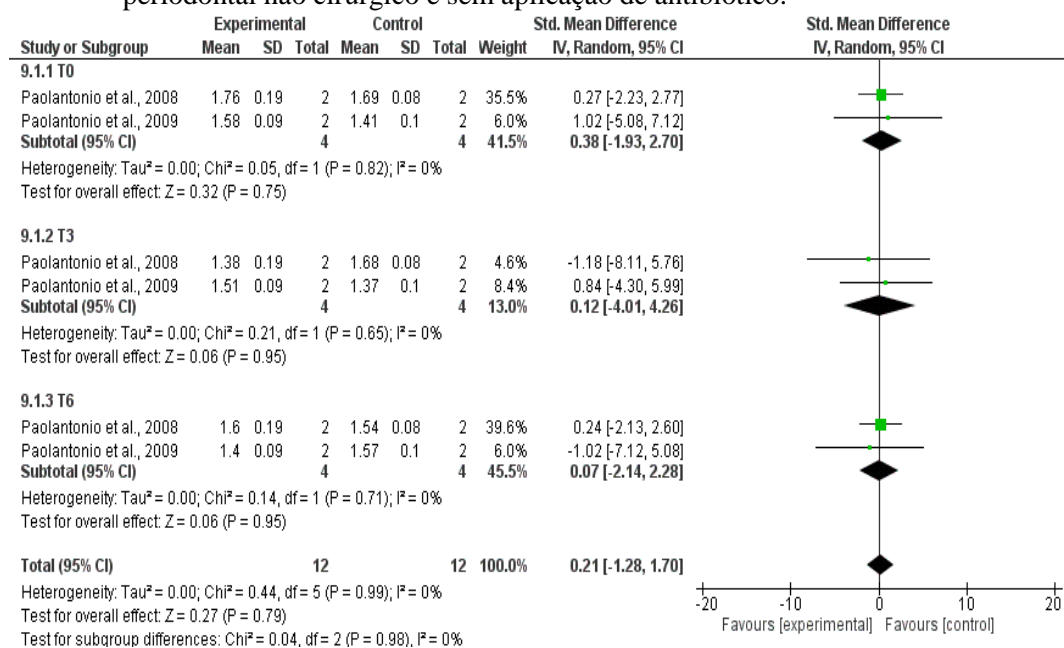
Houve heterogeneidade moderada entre os grupos nos tempos avaliados ( $P = 0.08$ ;  $I^2 = 49\%$ ) e os resultados dos fármacos usados nos grupos testes foram favorecidos, mas sem diferença estatística entre os grupos ( $P = 0.39$ ). Analisando os grupos individualmente pela disposição das linhas no gráfico, pode-se notar que, na avaliação de seis meses, o Gel de Clorexidina 1% mostrou resultados mais favoráveis que os demais avaliados, pois estes atravessaram a linha de nulidade do gráfico.

Figura 12: Gráfico de floresta avaliando a presença de *Porphyromonas gingivalis* no *baseline*, em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



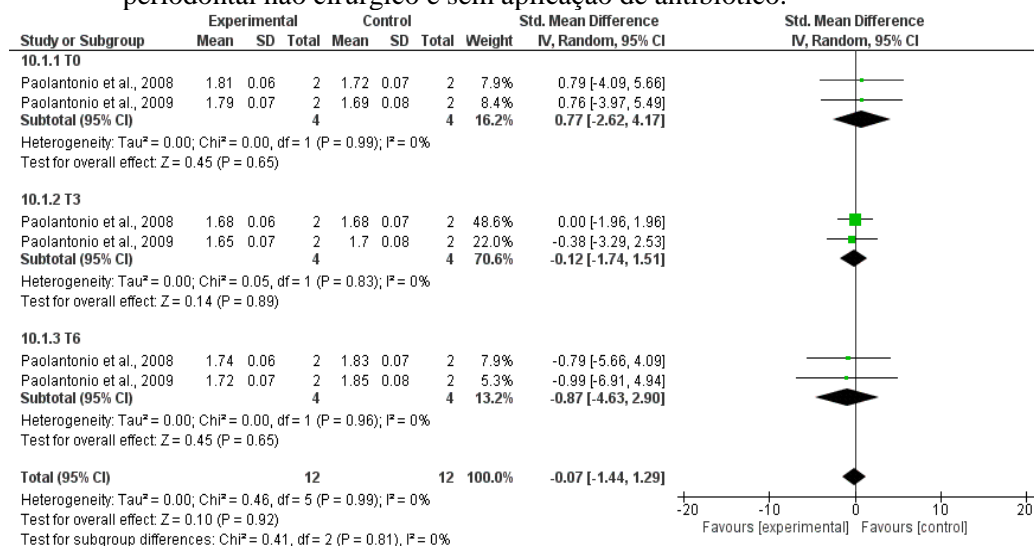
Não houve heterogeneidade entre os grupos nos tempos avaliados ( $P = 1.00$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e não foi encontrada diferença estatística entre os grupos ( $P = 0.93$ ).

Figura 13: Gráfico de floresta avaliando a presença de *Tannerella forsythia* no *baseline*, em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



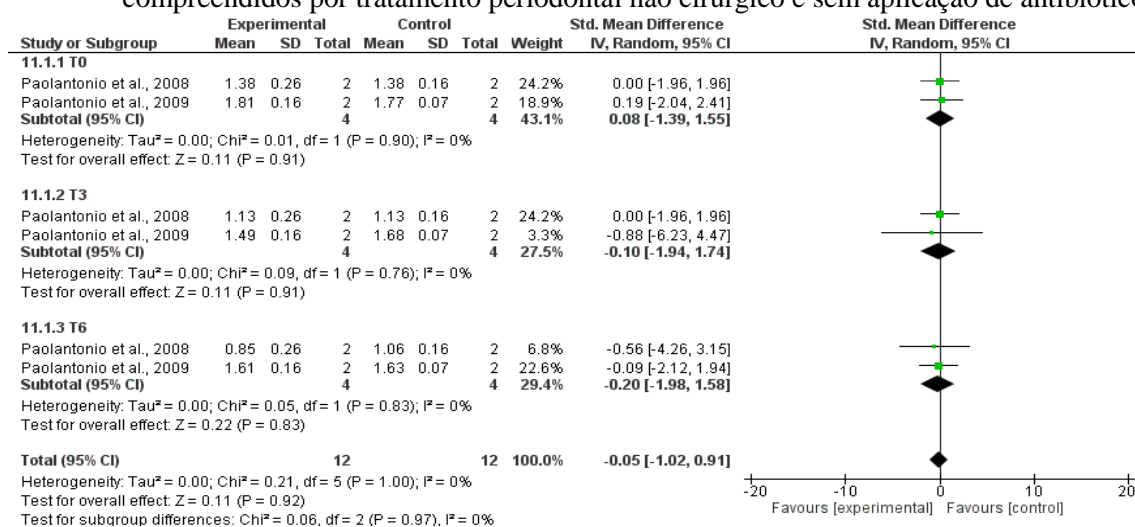
Houve homogeneidade entre os grupos nos tempos avaliados ( $P = 0.99$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e não foi encontrada diferença estatística entre os grupos ( $P = 0.98$ ).

Figura 14: Gráfico de floresta avaliando a presença de *Fusobacterium nucleatum* no *baseline*, em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



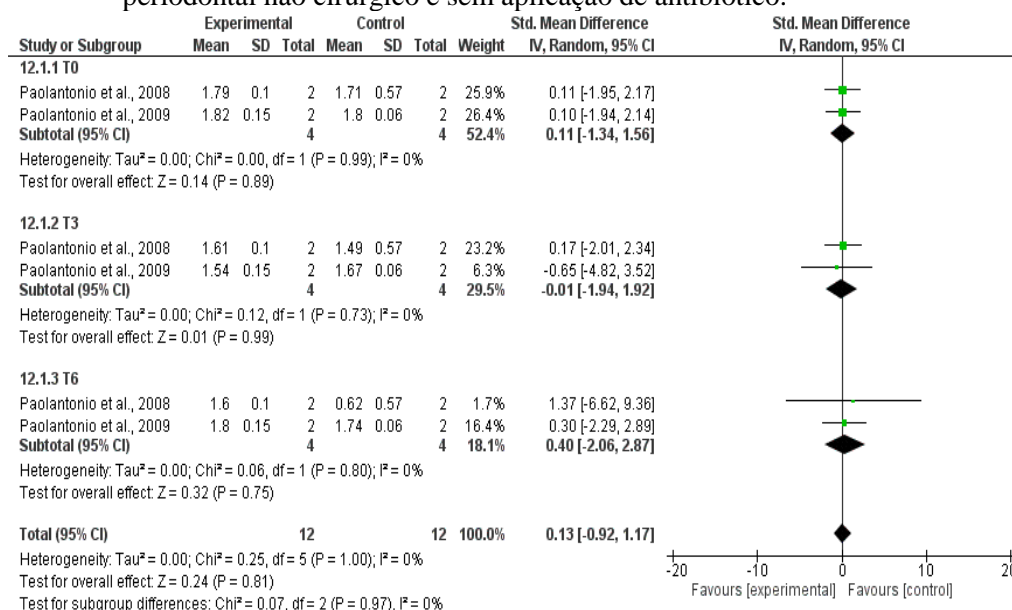
Houve homogeneidade entre os grupos nos tempos avaliados ( $P = 0.99$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e não foi encontrada diferença estatística entre os grupos ( $P = 0.81$ ).

Figura 15: Gráfico de floresta avaliando a presença de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* no *baseline*, em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



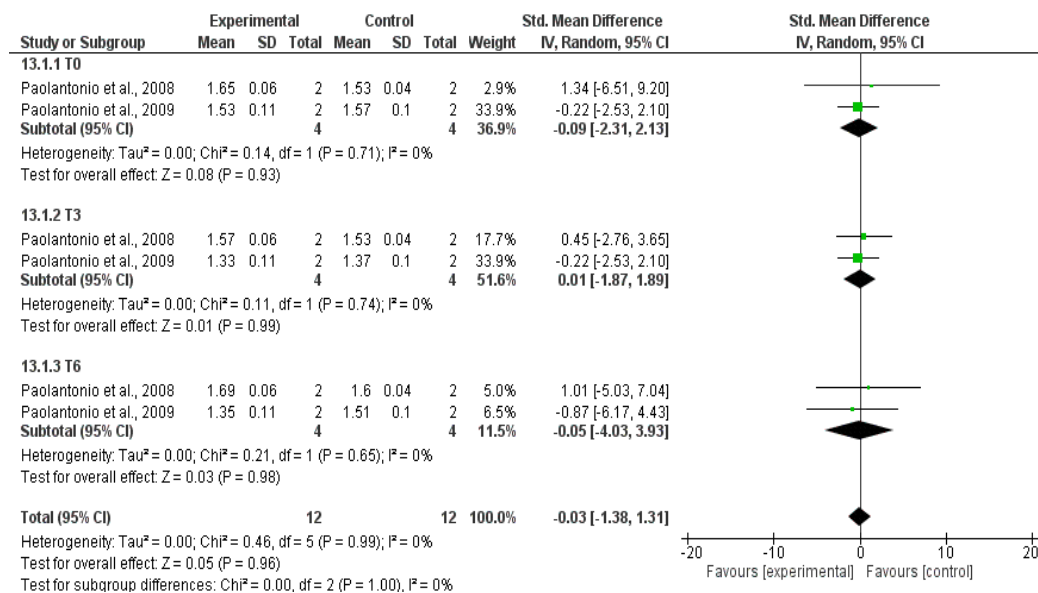
Houve homogeneidade entre os grupos nos tempos avaliados ( $P = 1.00$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e não foi encontrada diferença estatística entre os grupos ( $P = 0.97$ ).

Figura 16: Gráfico de floresta avaliando a presença de *Campylobacter rectus* no *baseline*, em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



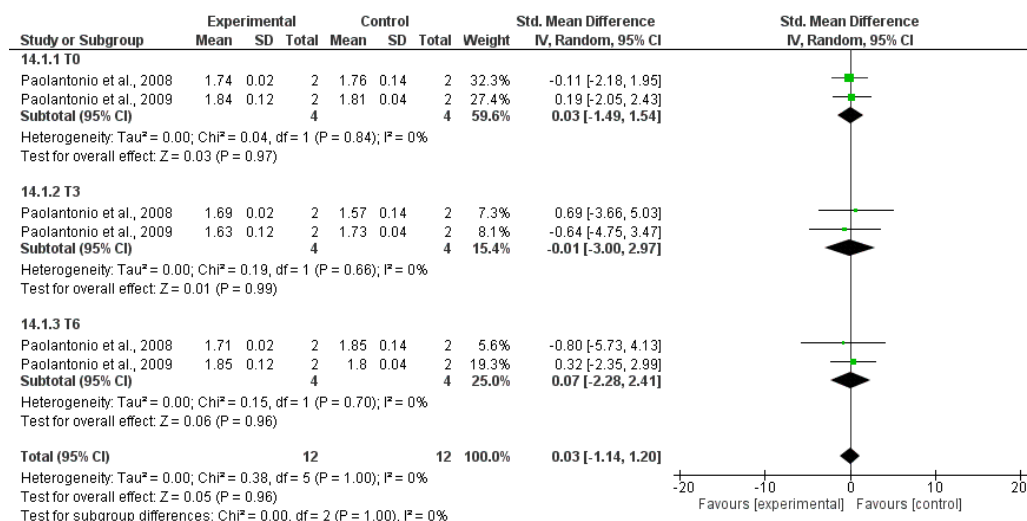
Houve homogeneidade entre os grupos nos tempos avaliados ( $P = 1.00$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e não foi encontrada diferença estatística entre os grupos ( $P = 0.97$ ).

Figura 17: Gráfico de floresta avaliando a presença de *Prevotella intermedia* no *baseline*, em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



Houve homogeneidade entre os grupos nos tempos avaliados ( $P = 0.99$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e não foi encontrada diferença estatística entre os grupos ( $P = 1.00$ ).

Figura 18: Gráfico de floresta avaliando a presença de *Eikenella corrodens* no *baseline*, em 3 e aos 6 meses entre Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%, representados por cada linha do gráfico, contra seus respectivos grupos controles, compreendidos por tratamento periodontal não cirúrgico e sem aplicação de antibiótico.



Houve homogeneidade entre os grupos nos tempos avaliados ( $P = 1.00$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e não foi encontrada diferença estatística entre os grupos ( $P = 1.00$ ).

*Discussão*

---





## 5. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com meta-análise teve o propósito de pesquisar a literatura disponível a respeito dos parâmetros clínicos e perfil microbiológico dos tratamentos periodontais realizados por meio de Raspagem e Alisamento Radicular associado ao uso local de fármaco, comparado ao tratamento periodontal sem o uso local de fármaco, ou seja, RAR sozinho ou RAR e placebo. Para tanto, apenas estudos que avaliaram os desfechos clínicos e a identificação ou quantificação microbiana foram incluídos.

Embora esta revisão tenha incluído dezenove estudos com as características exigidas para uma correta interpretação dos efeitos do tratamento nos desfechos clínicos e microbiológicos, e a certeza de evidência tenha sido alta, a análise dos resultados da revisão atual deve ser feita com muita cautela, pois a padronização dos resultados entre os artigos foi difícil de ser encontrada.

Cortelli et al., (2008) reportaram que a raspagem sub e supragengival foi feita apenas no *baseline*, mas no decorrer do texto, antes da análise microbiológica, os autores reportaram que removeram a placa supra com cureta estéril, o que se presume que foi feito raspagem supra antes dos tempos avaliados e isto pode ter gerado um falso negativo quanto aos parâmetros microbiológicos e também clínicos, visto que a remoção da placa supra é tratamento da gengivite e, esta quando tratada, evita que se evolua para periodontite, pois o fator inflamatório local foi removido (OLIVER; BROWN; LÖE, 1998).

Ainda no que diz respeito ao risco de viés dos resultados, Grisi et al., (2002) relataram, que além da instrução de higiene oral aos pacientes, mensalmente foi feito profilaxia supragengival, o que pode dar um falso negativo nos parâmetros clínicos. Acrescido a isto, se ainda tivesse bolsa  $\geq 5$ mm nas visitas de 3 ou 6 meses, era repetido o protocolo de tratamento (SRP ou SRP e chip de clorexidina 2.5mg). De semelhante modo, temos que Jain et al., (2012) fizeram raspagem supragengival a cada visita e a aplicação do gel de minociclina 2% se deu no *baseline* e mais duas vezes (na segunda e quarta semanas após o T0, conforme recomendado pelo fabricante). Jeong et al., (1994), John et al., (2015) e Paolantonio et al., (2008) realizaram Instrução de Higiene Oral (IHO), raspagem supragengival 2 semanas antes de iniciar o estudo e ao longo do experimento.

Mizrak et al., (2006) reportaram que, aos 3 meses, todas as bolsas de 5mm ou mais receberam nova RAR e um novo chip de clorexidina foi inserido nos grupos testes e eles discutem que os excelentes resultados se deveram a isso. Semelhantemente, Querido et al., (2004), também aos 90 dias, relatam que os grupos de teste e controle receberam uma aplicação

adicional do tratamento designado. Já Soeroso et al., (2017), Timmerman et al., (1996) e Van Steenberghe et al., (1993;1996) deixam claro que, tanto a raspagem supragengival quanto a aplicação dos medicamentos nos grupos testes se deram no início e ao longo de cada retorno para aferição dos parâmetros clínicos e microbiológicos, ou seja, aquelas bolsas estavam sempre medicadas e limpas, justificando a melhora do quadro clínico e microbiológico encontrado nestes estudos ao longo do tempo, pois, de acordo com Haffajee et al., (1997), parece haver um consenso de que o tratamento do componente infeccioso das doenças periodontais atinge seu benefício máximo de 3 a 6 meses após a terapia, e que quaisquer benefícios clínicos e microbiológicos se reverterem lentamente a partir de então. Esse argumento também explica o alto risco de viés detectado no estudo de Paolantonio et al., (2009), pois, apesar dos sítios experimentais terem sido raspados cuidadosamente por 5 min e as sessões de boca inteira duraram pelo menos 2h, na visita de 3 meses os autores relatam que uma segunda profilaxia supragengival de boca inteira foi realizada de acordo com as necessidades clínicas de cada paciente, ou seja, houveram bolsas que remanescentes e estas receberam tratamento.

Ao contrário dos autores supracitados, que demandaram várias sessões de RAR e aplicação local do medicamento no interior das bolsas, Jones et al., (1994) realizaram o tratamento periodontal inicialmente apenas no quadrante que seria estudado e os demais não receberam nenhum tipo de tratamento ao longo do estudo, e somente ao final do experimento é que a boca inteira foi tratada. Isto também é um problema que precisa de atenção, pois sabe-se que, em um estudo de boca dividida, onde uma metade da boca recebe tratamento periodontal e outra metade não recebe uma intervenção adequada, as bolsas sem tratamento podem continuar a proteger as bactérias e se agravar, potencialmente levando a uma reinfeção das bolsas periodontais tratadas na outra metade da boca e, com isso, culminar em falha no tratamento periodontal (HAFFAJEE et al., 1997; SOCRANSKY et al., 1998; KOSHY; CORBET; ISHIKAWA, 2004; QUIRYNEN et al., 2015; MANJUNATHA, 2022). Sendo, desse modo, o regime de desinfecção bucal completo o responsável pelas melhorias tanto nos parâmetros clínicos e microbiológicos, quanto no auxílio da manutenção a longo prazo de pacientes com periodontite (QUIRYNEN et al., 2015; MANJUNATHA, 2022), visto que a RAR tem a capacidade de desorganizar e alterar o microbioma subgengival, exercendo responsabilidade direta frente aos resultados clínicos positivos (FAVERI et al., 2006).

Das 19 investigações, apesar de todas terem algum desfecho clínico e microbiológico em comum, não foi possível a combinação de meta-análise para ambos os desfechos ao mesmo tempo. Isso se deve ao fato do uso de variadas metodologias para identificação/quantificação dos microrganismos e também como foram apresentados os

resultados dos parâmetros clínicos (em alguns artigos se encontram como cálculo das alterações entre os tempos avaliados, e outros em valores reais para seus respectivos tempos).

Das possíveis combinações da meta-análise, quanto aos sítios negativos para *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, avaliado no *baseline* e aos 3 meses de acompanhamento, feita a combinação entre Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina – PURI et al., 2013), com 2 mg tetraciclina em fibra e 5% metronidazol em esponja (SINGH et al., 2009), não houve homogeneidade em nenhuma das combinações dos microrganismos ( $P = 0.88$ ;  $I^2 = 0\%$  /  $P = 0.62$ ;  $I^2 = 0\%$ , respectivamente) e que, apesar do grupo controle estar favorecido pela localização do losango quanto a *Porphyromonas gingivalis*, não houve diferença estatística entre os grupos ( $P = 0.45$ ) e que frente a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, o losango ficou na linha de nulidade ( $P = 0.75$ ). Apesar da redução significativa do número de sítios com a presença desses microrganismos, não houve diferença estatística entre os resultados apresentados. A combinação se deu com o estudo de PURI et al., (2013) e SINGH et al., (2009), que não tiveram risco de viés reportados quanto aos resultados e essa melhora pode ser atribuída à metodologia empregada: raspagem sub e supra de boca toda junto ao emprego dos fármacos supracitados logo em seguida. Além disso, o tempo de acompanhamento de estudo de apenas 3 meses favoreceu o resultado das análises propostas pelos autores, visto que Haffajee et al., (1997) defendem que o tratamento periodontal atinge seu benefício máximo de 3 a 6 meses e que quaisquer benefícios clínicos e microbiológicos se reverterem lentamente a partir de então.

Quanto aos desfechos de Índice de Placa e Profundidade de Sondagem, no *baseline*, 1 mês e aos 3 meses de acompanhamento, com as combinações do Gel de Tetraciclina 5% e Gel de Tetraciclina 5% + Ácido Cítrico 33%, correspondente aos grupos G3 e G4 do estudo de Jeong et al., (1994), com Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina), do estudo de Puri et al., (2013), pôde-se observar que houve heterogeneidade alta entre ambos os grupos nos tempos avaliados ( $P < 0.05$ ;  $I^2 = 71\%$  /  $P < 0.05$ ;  $I^2 = 82\%$ , para os desfechos, respectivamente). Para o Índice de Placa, apesar dos resultados dos tratamentos com os fármacos dos grupos testes terem sido favorecidos pela posição do losango no gráfico, não houve diferença estatística entre os grupos ( $P = 0.22$ ), mas ao analisarmos os grupos individualmente pela disposição das linhas no gráfico, e considerando que algumas atingiram a linha de nulidade, pode-se notar que na avaliação de um mês, o Gel de Tetraciclina 5% + Ácido Cítrico 33% foi melhor que os demais e, aos seis meses, o Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina) mostrou resultados mais favoráveis. Já para a Profundidade de Sondagem, os resultados dos tratamentos com os fármacos dos grupos testes tiveram diferença estatística entre os grupos ( $P = 0.02$ ), dando ênfase

ao Gel de Tetraciclina 5% + Ácido Cítrico 33% em um mês ter sido melhor que os demais e, aos seis meses, tanto o Gel de Tetraciclina 5% + Ácido Cítrico 33% quanto o Periochip (2.5mg de gluconato de clorexidina) mostraram resultados mais favoráveis.

Esses achados podem ser resultados das repetidas instruções de higiene oral e raspagens feitas ao longo de cada experimento do estudo de Jeong et al., (1994), associado ao tratamento das faces radiculares através das RARs de forma minusciosa em ambos os grupos, proporcionando condições para cicatrização das bolsas e diminuição da profundidade de sondagem. A Tetraciclina, além de ser um antibiótico de amplo espectro, ainda possui propriedades antiinflamatórias. Sua ação antimicrobiana se dá pela inibição da síntese proteica ribossômicas bacterianas, dificultando a produção de novas proteínas essenciais para a sobrevivência das bactérias periodontopatogênicas (LAPLANTE et al., 2022). Quando misturada com ácido cítrico, o gel tem a capacidade de ser, além de antimicrobiano, também como um agente condicionador radicular, o que pode tornar as superfícies radiculares biocompatíveis pela remoção da smear layer, favorecendo a migração de células e a reinserção dos tecidos periodontais de suporte, justificando a melhora no quadro clínico reportado (FARDAHL; LOWENBERG, 1990). Já o chip de clorexidina foi defendido pelos próprios autores do experimento (PURI et al., 2013) que, ao constatarem que tanto as melhoras clínicas quanto as microbiológicas eram maiores no grupo teste, atribuíram os achados ao fármaco devido a sua conhecida capacidade de inibir proteases microbianas dos patógenos periodontais responsáveis pela destruição dos tecidos periodontais durante a progressão da doença periodontal.

Quanto a combinação da meta-análise no *baseline* e em 6 meses entre Gel de Ácido Bórico 0,75%, Gel de Clorexidina 1% e Gel de Satranidazol 3%, referente a Profundidade de Sondagem e Índice Gengival, os resultados das aplicações locais dos fármacos foram significativamente melhores quando comparados aos seus controles ( $P < 0.05$ ). Já para Nível Clínico de Inserção e Índice de Placa, pode-se afirmar que os valores dos grupos testes foram favorecidos pela posição da linha no gráfico, mas sem diferença estatística entre eles ( $P = 0.08$ ;  $P = 0.39$ , respectivamente). De modo geral, esses benefícios podem ser atribuídos aos fármacos utilizados. Priyanka et al., (2015) afirmam que as melhoras no quadro clínico se devam às respostas positivas do fármaco junto aos microrganismos, os quais causavam a destruição tecidual e, uma vez eliminados, os tecidos da bolsa tem a capacidade de se regenerarem. De semelhante modo, Mamajiwala et al., (2019) corroboram desta afirmação e dão ênfase à necessidade do uso de agentes com ação antiinflamatória e antioxidante, além de antimicrobiano e, para isto, testou-se em seu estudo a ação do ácido bórico e do gel de clorexidina. Eles

defendem ainda que o ácido bórico tem atividade osteoblástica, ajudando na recuperação dos tecidos de suporte e tem a capacidade de neutralizar outros agentes de espécies reativas de oxigênio, interrompendo o dano oxidativo adicional (INCE et al., 2010).

No *baseline*, aos 3 e 6 meses, durante a análise microbiana de *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *A. a.*, *C. rectus*, *P. intermedia*, e *E. corrodens* se deu pela comparação entre os estudos de Paolantonio et al., (2008;2009), que usaram os seguintes fármacos: Chip de Clorexidina 2,5mg e Gel de Clorexidina 2,5%. Não foi encontrada diferença estatística entre os grupos, para nenhum dos microrganismos avaliados ( $P > 0.05$ ), nem tão pouco houve homogeneidade entre os grupos nos tempos avaliados ( $P > 0.05$ ;  $I^2 = 0\%$ ) para qualquer desfecho. Talvez esse achado se deva à metodologia de higiene empregada pelos autores. Em ambos os estudos, os pacientes receberam uma raspagem supragengival de boca toda e IHO, 2 semanas antes do T0. No *baseline*, foi feita uma raspagem de boca toda e sítios experimentais foram raspados cuidadosamente por 5min cada, mas após 48h os pacientes receberam nova sessão e, na visita de 3 meses, uma segunda profilaxia supragengival de boca inteira foi realizada de acordo com as necessidades clínicas e as instruções de higiene oral foram reforçadas, o que pode introduzir alto risco de viés no estudo. Além do mais, os autores ainda afirmam que as reduções clínicas e microbiológicas foram significativamente maiores nos grupos testes, tanto no estudo de 2008 quanto de 2009, em especial aos 3 meses de acompanhamento. O que mais uma vez parece estar de acordo com as conclusões de Haffajee et al., (1997), onde vemos que o tratamento periodontal atinge seu benefício máximo em 3 meses e que os benefícios clínicos e microbiológicos se revertem lentamente a partir de então.

Vale a pena considerar ainda que, de acordo com a metodologia empregada em ambos os estudos, a estratégia de dividir a boca de cada paciente em uma bolsa de teste e uma bolsa de controle permite comparar diretamente os efeitos do tratamento entre os grupos. No entanto, é importante considerar as possíveis limitações dessa abordagem: como eles não usaram um curativo para manter o gel e o chip no interior da bolsa, essa falta de isolamento adequado entre as bolsas pode ter influenciado os resultados, uma vez que a presença do antibiótico em uma bolsa não tratada diretamente com o agente terapêutico pode ter efeitos indiretos nos resultados observados (efeito cruzado do *split-mouth*). Portanto, é importante levar em consideração essa limitação metodológica ao interpretar os achados microbiológicos dos estudos que usaram este desenho de estudo. É recomendável adicionalmente que, em futuras pesquisas, seja considerado o uso de curativos ou medidas adicionais, como separar os integrantes em grupos específicos e não usar o desenho de boca dividida, para garantir a adequada segregação entre as bolsas tratadas com o agente terapêutico e aquelas submetidas

apenas à RAR, a fim de evitar qualquer possível contaminação cruzada e garantir a validade dos resultados obtidos.

Ao discutir as informações sobre os eventos adversos, faz-se necessário destacar alguns pontos importantes. Primeiro, é significativo notar que nenhum dos estudos relatou eventos adversos provenientes diretamente do fármaco em si, o que sugere uma boa tolerância e segurança dos medicamentos utilizados localmente. Uma vez que o intuito do uso local de fármaco é eliminar os possíveis eventos colaterais em decorrência do uso de antibiótico sistêmico e também contornar os prováveis eventos maléficos, como a resistência bacteriana, pode-se inferir, com base na literatura estudada e resultados encontrados, que houve sucesso nesta modalidade de tratamento proposto. O tratamento periodontal em si promove desconforto, tendo sido mencionados relatos de dor, inchaço na gengiva, desconforto e irritação local. Esses efeitos são esperados em procedimentos periodontais, independentemente do uso do fármaco, e podem ser considerados como efeitos colaterais comuns inerentes ao tratamento, visto que durante o aplainamento radicular, há o uso de objetos pontiagudos e afiados, que, por sua vez, podem danificar os tecidos circundantes.

É interessante observar que um estudo específico realizado por Van Steenberghe et al. (1993) relatou experiências clínicas adversas em alguns pacientes tratados com a pomada de minociclina. Esses efeitos incluíram abscessos gengivais, diarreia, inchaço gengival, manchas roxas e dor de estômago. Vale ressaltar que essas reações foram predominantemente leves a moderadas e de curta duração, e a maioria delas se resolveu espontaneamente, sem a necessidade de tratamento adicional. Também é lícito mencionar que, no mesmo estudo, foram observadas reações similares no grupo de controle, que não recebeu a medicação em questão. Isso sugere que alguns desses efeitos podem estar relacionados ao procedimento do tratamento periodontal em si, e não exclusivamente ao fármaco utilizado.

Em um estudo posterior conduzido pelos mesmos autores em 1996, as reações adversas foram mais especificamente descritas como limitadas aos tecidos moles e ao local da aplicação, manifestando-se principalmente como vermelhidão. Essas reações foram relatadas tanto em pacientes tratados com a pomada de minociclina quanto no grupo de controle, o que, mais uma vez, corrobora com nossa discussão anterior. Em resumo, as informações discutidas indicam que, embora pequenos desconfortos e reações adversas leves possam ocorrer durante o tratamento periodontal, eles não parecem ser exclusivamente atribuíveis ao fármaco em questão. É crucial considerar a natureza geral do procedimento, a profundidade e localização das bolsas, e suas possíveis influências nos resultados observados. Além disso, é importante

destacar que a maioria das reações relatadas foi transitória e se resolveu espontaneamente, sem a necessidade de intervenção adicional.

As diferentes formas de sistemas de entrega local de medicamentos utilizados nos artigos desta revisão sistemática para o tratamento de bolsas periodontais foram: fibra, esponja, filmes, chips, géis, pomadas e micropartículas. Esses sistemas têm como objetivo fornecer uma liberação sustentada e controlada do medicamento na bolsa periodontal, ajudando a manter uma concentração terapêutica eficaz por um período prolongado (SHOLAPURKAR et al., 2021).

Ao enfatizarmos sobre as vantagens e desvantagens de cada sistema, temos que as fibras e esponjas são de fácil aplicação, além de garantir a liberação sustentada do medicamento devido ao seu formato de reservatório, fornecendo uma concentração terapêutica eficaz no local de tratamento (SINGH et al., 2009). Por outro lado, requer fixação com adesivo de cianoacrilato ou curativo periodontal, o que pode ser inconveniente. Além disso, pode ser necessário um procedimento adicional para remoção (SHOLAPURKAR et al., 2021), o que acreditamos pode dificultar a completa cicatrização da bolsa periodontal e provocar desconforto ao paciente e possível falta de adesão ao tratamento.

No que diz respeito aos filmes e chips, temos como vantagens a liberação controlada e sustentada do medicamento, é de fácil aplicação e não requer fixação adicional. Como são biodegradáveis, não necessitam de remoção. Porém, a liberação do medicamento pode ser influenciada pela dissolução ou erosão da matriz, o que pode afetar a eficácia do tratamento, além de ser difícil controlar a distribuição uniforme nas bolsas periodontais (DANESHMAND et al., 2002; GRISI et al., 2002; MIZRAK et al., 2006; PAOLANTONIO et al., 2008; JOHN et al., 2015; PURI et al., 2013).

Como vantagens dos géis e pomadas usados podemos citar: fácil aplicação com seringas de agulha de grosso calibre, permitindo uma distribuição igual do medicamento; a liberação controlada e sustentada do medicamento se dá pela dissolução gradual do sistema, o qual conta com uma matriz mucoadesiva que ajuda a manter a concentração terapêutica por um período prolongado. Já como desvantagens, nós temos que esta forma de apresentação pode ser facilmente lavada e degradada pela ação de enxágue do fluido gengival ou saliva, e, com isso, pode ser necessário reaplicar o gel periodicamente para manter a concentração terapêutica desejada (JAIN et al., 2012; JEONG et al., 1994; MAMAJIWALA et al., 2019; PAOLANTONIO et al., 2009; PRIYANKA et al., 2015; SOEROSO et al., 2017; TIMMERMAN et al., 1996; VAN STEENBERGHE et al., 1993; 1996).

O sistema de microesferas utilizado por Cortelli et al., (2008), Jones et al., (1994) e Querido et al., (2004) conta com uma proteção do medicamento contra o ambiente externo,

melhorando, desta maneira, a disponibilidade do fármaco e sua ação constante no interior da bolsa. No entanto, a distribuição uniforme do medicamento parece ser um fator que requer atenção, uma vez que a eficácia desse sistema parece depender não somente das características do fármaco, mas também da taxa de dissolução e do tamanho das micropartículas.

É importante ressaltar que a escolha do sistema de entrega local depende de vários fatores, como a gravidade da doença periodontal, a preferência do profissional em relação às vantagens e desvantagens que cada sistema possui e as necessidades e condições específicas de cada paciente.

=====

### **Contribuição Clínica desta Revisão Sistemática**

=====

Depreende-se a partir dos achados da presente revisão sistemática, a importância de se investir em fármacos em distintas e cômodas formas de apresentação, para a aplicação/entrega local (intrabolsa periodontal), com a finalidade de tentar contornar o problema de resistência microbiana aos atuais antibióticos de uso/ação sistêmica, com menos risco de efeitos adversos, objetivando complementar a clássica e eficiente medida clínica de raspagem e alisamento radicular. É importante ressaltar também que as melhorias nos parâmetros clínicos e microbiológicos regridem após 90 dias, o que significa que o tempo de retorno nas sessões de manutenção periodontal deva acontecer neste intervalo de 3 em 3 meses.



*Conclusão*

---



## 6. CONCLUSÃO

De posse dos resultados desta Revisão Sistemática e dos dados da Meta-Análise, é lícito concluir que:

1. Os estudos apresentaram heterogeneidade em diversos aspectos, porém na maior parte deles há uma notável vantagem do uso de sistemas de entrega local de fármacos associado à RAR, em comparação com apenas o ato clínico de RAR ou RAR associado a placebo;

2. Na maior parte dos estudos, foi uma notada melhora significativamente maior tanto nos parâmetros clínicos quanto microbiológicos nos grupos testes (independente do fármaco utilizado) comparado ao grupo controle, e houve uma diminuição na quantidade de microrganismos após o tratamento periodontal.

3. O uso de sistemas de entrega local de fármacos esteve pouco ou quase nada associado a eventos adversos nos estudos elegidos para esta Revisão Sistemática, o que indica uma boa segurança para seu emprego;

4. Os benefícios da terapia periodontal parecem diminuir após 3 meses, o que sugere que as consultas de manutenção periodontal, após o tratamento inicial, devam ocorrer neste intervalo de tempo.



## *Referências*

---



## 7. REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

1. ADRIAENS, P. A.; ADRIAENS, L. M. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. **Periodontol** **2000**, v. 36, n. 1, p. 121-45, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2004.03676.x>.
2. ALMEIDA, R. M.; BRAGA, N. M. A.; SOUZA, G. C. L. L.; SOARES, C. M. D.; ALVES, M. A.; MACEDO, V. C. M. Uso de antimicrobianos sistêmicos e locais no tratamento da Periodontite Agressiva. **Oral Sci.**, v. 6, n. 1, p. 4-9, 2014.
3. ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann Periodontol.**, v. 4, n. 1, p. 1-6, 1999. Doi: 10.1902/annals.1999.4.1.1.
4. BEREZOW, A. B.; DARVEAU, R. P. Microbial shift and periodontitis. **Periodontol** **2000**, v. 55, n. 1, p. 36-47, 2011. Doi: 10.1111/j.1600-0757.2010.00350.x.
5. CANAS, P. G.; KHOULY, I.; SANZ, J.; LOOMER, P. Effectiveness of systemic antimicrobial therapy in combination with scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a systematic review. **Jada**, v. 146, n. 3, p.150-163, 2015. Doi: 10.1016/j.adaj.2014.12.015.
6. CATON, J.; ARMITAGE, G.; BERGLUNDH, T.; CHAPPLE, I. L. C.; JEPSEN, S.; KORNMAN, K. S.; MEALEY, B. L.; PAPAPANOU, P. N.; SANZ, M.; TONETTI, M. S. A new classification scheme for periodontal and periimplant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. **J Clin Periodontol.**, v. 45, suppl 20, p. S1–S8, 2018. Doi: 10.1111/jcpe.12935
7. CHAPPLE, I. L. C. et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **J Periodontol.**, v. 89, suppl 1, p. S74-S84, 2018. Doi: 10.1002/JPER.17- 0719.
8. COBB, C. M. Lasers and the treatment of periodontitis: the essence and the noise. **Periodontol** **2000**. v. 75, n. 1, p. 205-95, 2017. Doi: 10.1111/prd.12137.
9. CORTELLI, J. R.; AQUINO, D. R.; CORTELLI, S. C.; CARVALHO-FILHO, J.; ROMAN-TORRES, C. V.; COSTA, F. O. A double-blind randomized clinical trial of subgingival minocycline for chronic periodontitis. **J Oral Sci.**, v. 50, n. 3, p. 259-65, 2008. Doi: 10.2334/josnusd.50.259. PMID: 18818460.

---

<sup>1</sup> UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. **Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP:** parte I (ABNT). 3.ed. rev. ampl. mod. São Paulo: SIBiUSP, 2016. 100p.

10. COSGAREA, R.; JUNCAR, R.; HEUMANN, C.; TRISTIU, R.; LASCU, L.; ARWEILER, N.; STAVROPOULOS, A.; SCULEAN, A. Non-surgical periodontal treatment in conjunction with 3 or 7 days systemic administration of amoxicillin and metronidazole in severe chronic periodontitis patients. A placebo-controlled randomized clinical study. **J Clin Periodontol.**, v. 43, n. 9, p. 767-77, 2016. Doi: 10.1111/jcpe.12559.
11. DANESHMAND, N.; JORGENSEN, M. G.; NOWZARI, H.; MORRISON, J. L.; SLOTS, J. Initial effect of controlled release chlorhexidine on subgingival microorganisms. **J Periodont Res.**, v. 37, n. 5, p. 375-9, 2002. Doi: 10.1034/j.1600-0765.2002.01003.x.
12. EASTHAM, J. E.; SEYMOUR, R. A. Local drug delivery in the management of periodontal diseases part 2: specific agents. **Dental Update**, v. 41, n. 9, p. 796–810, 2014. Doi: 10.12968/denu.2014.41.9.796.
13. FARDAHL, O.; LOWENBERG, B. F. A quantitative analysis of the migration, attachment, and orientation of human gingival fibroblasts to human dentin root surfaces in vitro. **J Periodontol.** v. 61, p. 529-535. 1990.
14. FAVERI, M.; FERES, M.; GURSKY, L. C.; MARTINS, V. N.; CAIXETA NETO, L. S.; FIGUEIREDO, L. C. Supragingival plaque control on non-surgery periodontal therapy. *Rev Odontol UNESP.* v. 35, p. 4, p. 313-318. 2006.
15. FERES, M.; FIGUEIREDO, L. C.; SILVA, G. M.; FAVERI, M. Systemic Antibiotics in the Treatment of Periodontitis. **Periodontology** 2000, v. 67, n. 1, p. 131-86, 2015. Doi: 10.1111/prd.12075.
16. FERES, M.; SOARES, G. M.; MENDES, J. A.; SILVA, M. P.; FAVERI, M.; TELES, R. et al. Metronidazole Alone or With Amoxicillin as Adjuncts to Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis: A 1-year Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. **Journal of clinical periodontology**, v. 39, n. 12, p. 1149-58, 2012. Doi: 10.1111/jcpe.12004.78.
17. FINE, D. H.; PATIL, A. G.; LOOS, B. G. Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. **J Periodontol.**, v, 89, suppl. 1, p. S103-S119, 2018. Doi: 10.1002/JPER.16-0712. PMID: 29926947.
18. FRENCKEN, J. E. et al. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review. **J Clin Periodontol.**, v. 44, n. 18, p. S94-S105, 2017. Doi: 10.1111/jcpe.12677.
19. GOODSON, J. M.; HAFFAJEE, A.; SOCRANSKY, S. S. Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. **J. Clin. Periodontol.**, v. 6, n. 2, p. 83-92, 1979. Doi: 10.1111/j.1600-051x.1979.tb02186.x.



20. GOODSON, J. M.; HOLBOROW, D.; DUNN, R. L.; HOGAN, P.; DUNHAM, S. Monolithic tetracycline containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets. **J. Periodontol**, v. 54, n. 10, p. 575-79, 1983. Doi: 10.1902/jop.1983.54.10.575.
21. GRISI, D. C.; SALVADOR, S. L.; FIGUEIREDO, L. C.; SOUZA, S. L. S.; NOVAES, A. B. JR.; GRISI, M. F. M. Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters of periodontal syndrome. **J Clin Periodontol.**, v. 29, n. 10, p. 875–881, 2002. Doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.291001.x.
22. HAAS, A. N.; GAIO, E. J.; WAGNER, M. C.; RIOS, F. S.; COSTA, R. S.; ROSING, C. K. et al. A Population-Based Cohort Study of Oral Health in South Brazil: The Porto Alegre Study. **Brazilian journal of epidemiology**, v. 18, n. 2, p. 515-9, 2015. Doi: 10.1590/1980-5497201500020018.
23. HAFFAJEE, A. D.; CUGINI, M. A.; DIBART, S.; SMITH, C.; KENT JR, R. L.; SOCRANSKY, S. S. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. **J Clin Periodontol.**, v. 24, n. 5, p. 324-34, 1997. Doi: 10.1111/j.1600-051x.1997.tb00765.x.
24. HAJISHENGALLIS, G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and hostresponse. **Trends Immunol.**, v. 35, n. 1, p. 3-11, 2014. Doi: 10.1016/j.it.2013.09.001.
25. HAJISHENGALLIS, G.; LAMONT, R. J. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. **Mol Oral Microbiol.**, v. 27, n. 6, p. 409-419, 2012. Doi: 10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x.
26. HAJISHENGALLIS, G; CHAVAKIS, T; LAMBRIS. J. D. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. **Periodontol 2000**, v. 84, n. 1, p. 14-34, 2020. Doi: 10.1111/prd.12331.
27. HARVEY, J. D. Periodontal Microbiology. **Dental clinics of North America**, v. 61, n. 2, p. 253-269. 2017. Doi: 10.1016/j.cden.2016.11.005.
28. HERRERA, D.; MATESANZ, P.; MARTÍN, C.; OUD, V.; FERES, M.; TEUGHEL, W. Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. **J Clin Periodontol.** v. 47, suppl. 22, p. 239-256, 2020. Doi: 10.1111/jcpe.13230. PMID: 31912531.
29. HOLZHAUSEN, M.; FRANÇA, B. N.; GASPARONI, L. M.; REBEIS, E. S.; SARAIVA, L.; VILLAR, C. C.; PANNUTI, C. M.; ROMITO, G. A. Sistema de classificação das doenças e condições periodontais [Internet]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2019.

30. IKRAM, S.; HASSAN, N.; RAFFAT, M. A.; MIRZA, S.; AKRAM, Z. Systematic review and metaanalysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. **J Investig Clin Dent.**, v. 9, n. 3, p. e12338, 2018. Doi: 10.1111/jicd.12338.
31. INCE, S.; KUCUKKURT, I.; CIGERCI, I. H.; FATIH FIDAN, A.; ERYAVUZ, A. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. **J Trace Elem Med Biol.** v. 24, p. 161-4. 2010.
32. ISHIKAWA, I.; AOKI, A.; TAKASAKI, A. A.; MIZUTANI, K.; SASAKI, K. M.; IZUMI, Y. Application of lasers in periodontics: true innovation or myth? **Periodontol 2000**, v. 50, p. 90-126, 2009. Doi: 10.1111/j.1600-0757.2008.00283.x.
33. JAIN, R.; MOHAMED, F.; HEMALATHA, M. Minocycline containing local drug delivery system in the management of chronic periodontitis: A randomized controlled trial. **J Indian Soc Periodontol.**, v. 16, n. 2, p. 179-83, 2012. Doi: 10.4103/0972-124X.99259.
34. JEONG, S. N.; HAN, S. B.; LEE, S. W.; MAGNUSSON, I. Effects of tetracycline-containing gel and a mixture of tetracycline and citric acid-containing gel on non-surgical periodontal therapy. **J Periodontol.** v. 65, n. 9, p. 840-71, 1994. Doi: 10.1902/jop.1994.65.9.840. PMID: 7990020.
35. JOHN, P.; LAZARUS, F.; GEORGE, J. P.; SELVAM, A.; PRABHUJI, M. L. Adjunctive Effects of A Piscean Collagen-Based Controlled-Release Chlorhexidine Chip in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Clinical and Microbiological Study. **J Clin Diagn Res.**, v. 9, n. 5, p. ZC70-4, 2015. Doi: 10.7860/JCDR/2015/11534.5965.
36. JONES, A. A.; KORNMAN, K. S.; NEWBOLD, D. A.; MANWELL, M. A. Clinical and microbiological effects of controlled-release locally delivered minocycline in periodontitis. **J Periodontol.**, v. 65, n. 11, p. 1058-66, 1994. Doi: 10.1902/jop.1994.65.11.1058. PMID: 7853130.
37. JORGENSEN, M. G.; SLOTS, J. Practical antimicrobial periodontal therapy. **Compend Contin Educ Dent.**, v. 21, n. 2, p. 111-4, 2000. PMID: 11199692.
38. KERRY, L.; LAPLANTE, A.; ABHA, Y.; DHAND. B.; KELLY WRIGH, T. C. E.; MELANIE, L. Restabelecendo a utilidade dos antibióticos da classe das tetraciclina paradessaos com resistência a antibiótic. **Annals of Medicine.** v. 54, n. 1, p. 1686–1700. 2022. Doi.org/10.1080/07853890.2022.2085881.
39. KIRKWOOD, K. L.; CIRELLI, J. A.; ROGERS, J. E.; GIANNOBILE, W. V. Novel host response therapeutic to treat periodontal diseases. **Periodontol 2000**, v. 43, p. 294-315, 2007. Doi: 10.1111/j.1600-0757.2006.00166.x.

40. KOSHY, G.; CORBET, E. F.; ISHIKAWA, I. A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy--prevention of reinfection from bacterial reservoirs. **Periodontol** 2000. v. 36, p. 166-78. 2004. Doi: 10.1111/j.1600-0757.2004.03678.x. PMID: 15330948.
41. KUMAR, P. S. Microbial dysbiosis: The root cause of periodontal disease. **J Periodontol.**, v. 92, n. 8, p. 1079-1087, 08 2021. Doi: 10.1002/JPER.21-0245.
42. LANG, N. P.; BARTOLD, P. M. Periodontal health. **J Clin Periodontol.**, v. 45, suppl. 20, p. S9-16, 2018. Doi: 10.1111/jcpe.12936. PMID: 29926485.
43. LANG, N. P.; ADLER, R.; JOSS, A.; NYMAN, S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. **J Clin Periodontol.**, v. 17, n. 10, p. 714-21, 1990. Doi: 10.1111/j.1600-051x.1990.tb01059.x.
44. LOE, H.; ANERUD, A.; BOYSEN, H.; SMITH, M. The natural history of periodontal disease in man. The rate of periodontal destruction before 40 years of age. **J Periodontol.**, v. 49, n. 12, p. 607-20, 1978. Doi: 10.1902/jop.1978.49.12.607.
45. LOESCHE, W. J.; GROSSMAN, N. S. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. **Clin Microbiol Rev.**, v. 14, n. 4, p. 727-52, 2001. doi: 10.1128/CMR.14.4.727-752.2001.
46. MAMAJIWALA, A.; SETHI, K. S.; MAHALE, S. A.; RAUT, C. P.; KARDE, P. A.; KALE, A. M. Comparative evaluation of boric acid gel versus chlorhexidine gel in the treatment of chronic periodontitis: Randomized, placebo-controlled clinical study. **Contemp Clin Dent**, v. 10, n. 3, p. 457-64, 2019. Doi: 10.4103/ccd.ccd\_752\_18.
47. MANJUNATHA, V. A. Full-mouth disinfection-A literature update. **International Dental Journal of Student's Research**. v. 10, n. 1, p. 1-4. 2022. Doi.org/10.18231/j.idjsr.2022.0012394-708X.
48. MIANI, P. K.; DO NASCIMENTO, C.; SATO, S.; FILHO, A. V.; DA FONSECA, M. J.; PEDRAZZI, V. In vivo evaluation of a metronidazole-containing gel for the adjuvant treatment of chronic periodontitis: preliminary results. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.**, v. 31, n. 7, p. 1611-8, 2012. Doi: 10.1007/s10096-011-1484-7.
49. MIZRAK, T.; GÜNCÜ, G. N.; CAGLAYAN, F.; BALCI, T. A.; AKTAR, G. S.; IPEK, F. Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters and prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid. **J Periodontol.**, v. 77, n. 3, p. 437-43, 2006. Doi: 10.1902/jop.2006.050105. PMID: 16512758.

50. MOMBELLI, A. Microbial Colonization of the Periodontal Pocket and Its Significance for Periodontal Therapy. **Periodontology** **2000**, v. 76, n. 1, p. 85-96, 2018. Doi: 10.1111/prd.12147.
51. MUNIZ, F. W. M. G.; OLIVEIRA, C. C.; CARVALHO, R. S.; MOREIRA, M. M. S. M.; MORAES, M. E. A.; MARTINS, R. S. Azithromycin: a new concept in adjuvant treatment of periodontitis. **Eur J Pharmacol.**, v. 705, n. 1-3, p. 135- 9, 2013.
52. OLIVER, R. C.; BROWN, L. J.; LÖE, H. Periodontal diseases in the United States population. **J Periodontol.**, v. 69, n. 2, p. 269-278, 1998. Doi: 10.1902/jop.1998.69.2.269.
53. PALLASCH, T. J. Global antibiotic resistance and its impact on the dental community. **J Calif Dent Assoc.**, v. 71, n. 2, p. 14-5, 2000. PMID: 11324056.
54. PAOLANTONIO, M.; D'ANGELO, M.; GRASSI, R. F.; PERINETTI, G.; PICCOLOMINI, R.; PIZZO, G.; ANNUNZIATA, M.; D'ARCHIVIO, D.; D'ERCOLE, S.; NARDI, G.; GUIDA, L. Clinical and microbiologic effects of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip in the treatment of periodontitis: a multicenter study. **J Periodontol.**, v. 79, n. 2, p. 271-82, 2008. Doi: 10.1902/jop.2008.070308. PMID: 18251641.
55. PAOLANTONIO, M.; D'ERCOLE, S.; PILLONI, A.; D'ARCHIVIO, D.; LISANTI, L.; GRAZIANI, F.; FEMMINELLA, B.; SAMMARTINO, G.; PERILLO, L.; TETÈ, S.; PERFETTI, G.; SPOTO, G.; PICCOLOMINI, R.; PERINETTI, G. Clinical, microbiologic, and biochemical effects of subgingival administration of a Xanthan-based chlorhexidine gel in the treatment of periodontitis: a randomized multicenter trial. **J Periodontol.**, v. 80, n. 9, p. 1479-92, 2009. Doi: 10.1902/jop.2009.090050. PMID: 19722799.
56. PAPAPANOU PN, SANZ M, BUDUNELI N, DIETRICH T, FERES M, FINE DH, ET AL. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **J Periodontol.**, v. 89, suppl. 1, p. S173-s82, 2018. Doi: 10.1002/JPER.17-0721.
57. PAPAPANOU, P. N.; SUSIN, C. Periodontitis Epidemiology: Is Periodontitis UnderRecognized, Over-Diagnosed, or Both? **Periodontology** **2000**, v. 5, n. 1, p. 45-51, 2017. Doi: 10.1111/prd.12200.
58. POTEPA, J.; MYDEL, P.; KOZIEL, J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nat Rev Rheumatol.**, v. 13, n. 10, p. 606-620, 2017. Doi: 10.1038/nrrheum.2017.132.
59. PRADEEP, A. R.; BAJAJ, P.; AGARWAL, E.; RAO, N. S.; NAIK, S. B.; KALRA, N.; PRIYANAKA, N. Local drug delivery of 0.5% azithromycin in the treatment of chronic

- periodontitis among smokers. **Aust. Dent. J.**, v. 58, n. 1, p. 34-40, 2013. Doi: 10.1111/adj.12019.
60. PRADEEP, A. R.; SAGAR, S. V.; DAISY, H. Clinical and Microbiologic Effects of Subgingivally Delivered 0.5% Azithromycin in the Treatment of Chronic Periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 79, n. 11, p. 2125-35, 2008. Doi: 10.1902/jop.2008.070589.
61. PRESHAW, P. M. Definitions of periodontal disease in research. **J Clin Periodontol.**, v. 36, n. 1, p. 1-2, Jan 2009. Doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01320.x.
62. PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which include searches of databases and registers only. From: PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ** 2021; 372: n71. Doi: 10.1136/bmj.n71.
63. PRIYANKA, N.; KALRA, N.; SAQUIB, S.; KUDYAR, N.; MALGAONKAR, N.; JAIN, H.; et al. Clinical and microbiological efficacy of 3% satranidazole gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. **Contemp Clin Dent.**, v. 6, n. 3, p. 364-70, 2015. Doi: 10.4103/0976-237X.161891.
64. PURI, K.; DODWAD, V.; BHAT, K.; PURI, N. Effect of controlled-release Periochip™ on clinical and microbiological parameters in patients of chronic periodontitis. **J Indian Soc Periodontol.**, v. 17, n. 5, p. 605-11, 2013. Doi: 10.4103/0972-124X.119299.
65. PURUCKER, P.; MERTES, H.; GOODSON, J. M.; BERNIMOULIN, J. Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. **J. Periodontol**, v. 72, n. 9, p. 1241-5, 2001. Doi: 10.1902/jop.2000.72.9.1241.
66. QUERIDO, S. M.; CORTELLI, S. C.; ARAÚJO, M. W.; CORTELLI, J. R. Clinical and microbial evaluation of dental scaling associated with subgingival minocycline in chronic periodontitis subjects. **Braz Oral Res.**, v. 18, n. 2, p. 110-5, 2004. Doi: 10.1590/s1806-83242004000200004. Epub 2004 Aug 5. PMID: 15311312.
67. QUIRYNEN, M.; BOLLEN, C. M.; VANDEKERCKHOVE, B. N.; DEKEYSER, C.; PAPAIOANNOU, W.; EYSEN, H. Full vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. **J Dent Res.** v. 74, n. 8, p. 1459-67. 1995. Doi: 10.1177/00220345950740080501. PMID: 7560400.
68. ROSLING, B.; HELLSTRÖM, M. K.; RAMBERG, P.; SOCRANSKY, S. S.; LINDHE, J. The use of PVP-iodine as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis. **J Clin Periodontol.**, v. . 28, n. 11, p. 1023-31, Nov 2001. Doi: 10.1034/j.1600-051x.2001.281106.x.

69. SALEH, A.; RINCON, J.; TAN, A.; FIRTH, M. Comparison of adjunctive azithromycin and amoxicillin/metronidazole for patients with chronic periodontitis: preliminary randomized control trial. **Aust Dent J.**, v. 61, n. 4, p. 469-481, 2016. Doi: 10.1111/adj.12415.
70. SATO, S.; FONSECA, M. J.; CIAMPO, J. O.; JABOR, J. R.; PEDRAZZI, V. Metronidazole-containing gel for the treatment of periodontitis: an in vivo evaluation. **Braz Oral Res.**, v. 22, n. 2, p. 145-50, 2008. Doi: 10.1590/s1806-83242008000200009.
71. SGOLASTRA, F.; PETRUCCI, A.; GATTO, R.; MONACO, A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **J Periodontol.**, v. 83, n. 10, p. 1257-69, 2012. Doi: 10.1902/jop.2011.110432.
72. SHOLAPURKAR, A.; SHARMA, D.; GLASS, B.; MILLER, C.; NIMMO, A.; JENNINGS, E. Professionally Delivered Local Antimicrobials in the Treatment of Patients with Periodontitis – A Narrative Review. **Dent. J.**, v. 9, n. 1, p. 2, 2021. Doi: 10.3390/dj9010002.
73. SINGH, S.; ROY, S.; CHUMBER, S. K. Evaluation of two local drug delivery systems as adjuncts to mechanotherapy as compared to mechanotherapy alone in management of chronic periodontitis: A clinical, microbiological, and molecular study. **J Indian Soc Periodontol.** v. 3, n. 3, p. 126-32, 2009. Doi: 10.4103/0972-124X.60224.
74. SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.; CUGINI, M. A.; SMITH, C.; KENT, RL. JR. Microbial complexes in subgingival plaque. **J Clin Periodontol.**, v.25, n. 2, p. 134-44, 1998. Doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x.
75. SOEROSO, Y.; AKASE, T.; SUNARTO, H.; KEMAL, Y.; SALIM, R.; OCTAVIA, M.; VIANDITA, A.; SETIAWAN, J.; BACHTIAR, B. M. The risk reduction of recurrent periodontal pathogens of local application minocycline HCl 2% gel, used as an adjunct to scaling and root planing for chronic periodontitis treatment. **Ther Clin Risk Manag.**, v. 10, n. 13, p. 307-314, 2017. Doi: 10.2147/TCRM.S130257. PMID: 28331333; PMCID: PMC5354525.
76. STABHOLZ, A.; SOSKOLNE, W. A.; SHAPIRA, L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. **Periodontol 2000**, v. 53, p. 138-53, 2010. Doi: 10.1111/j.1600-0757.2010.00340.x.
77. STEFFENS, J. P.; MARCANTONIO, R. A. C. Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018: guia Prático e Pontos-Chave. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 47, n. 4, p. 189-197, 2018. Doi: 10.1590/1807-2577.04704.
78. TIMMERMAN, M. F.; VAN DER WEIJDEN, G. A.; VAN STEENBERGEN, T. J.; MANTEL, M. S.; DE GRAAFF, J.; VAN DER VELDEN, U. Evaluation of the long-term efficacy and

- safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. **J Clin Periodontol.**, v. 23, n. 8, p. 707-16, 1996. Doi: 10.1111/j.1600-051x.1996.tb00599.x. PMID: 8877655.
79. TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **J Clin Periodontol.** v. 45, suppl. 20, p. S149-61, 2018. Doi: 10.1111/jcpe.12945. PMID:29926495.
80. TRIBBLE, G. D.; LAMONT, R. J. Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. **Periodontol 2000**, v. 52, n. 1, p. 68-83, Feb 2010. Doi: 10.1111/j.1600-0757.2009.00323.x.
81. VAN DYKE, T. E.; BARTOLD, P. M.; REYNOLDS, E. C. The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. **Front Immunol.**, v. 11, p. 511, 2020. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00511.
82. VAN STEENBERGHE, D.; BERCY, P.; KOHL, J.; DE BOEVER, J.; ADRIAENS, P.; VANDERFAEILLIE, A.; ADRIAENSSEN, C.; ROMPEN, E.; DE VREE, H.; MCCARTHY, E. F.; et al. Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study. **J Periodontol.**, v. 64, n. 7, p. 637-44, 1993. Doi: 10.1902/jop.1993.64.7.637. PMID: 8396177.
83. VAN STEENBERGHE, D.; ROSLING, B.; SÖDER, P. O.; LANDRY, R. G.; VAN DER VELDEN, U.; TIMMERMAN, M. F.; MCCARTHY, E. F.; VANDENHOVEN, G.; WOUTERS, C.; WILSON, M.; MATTHEWS, J.; NEWMAN, H. N. A 15-month evaluation of the effects of repeated subgingival minocycline in chronic adult periodontitis. **J Periodontol.**, v. 70, n. 6, p. 657-671999. Doi: 10.1902/jop.1999.70.6.657. PMID: 10397521.
84. ZANDBERGEN, D.; SLOT, D. E.; COBB, C. M.; WEIJDEN, V. D. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicilin and metronidazole: a systematic review. **J Periodontol.**, v. 84, n. 3, p.332-351, 2013. Doi: 10.1902/jop.2012.120040.





*Anexo*

---



# ANEXO A – PROTOCOLO PRÓSPERO

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



UNIVERSITY *of York*  
Centre for Reviews and Dissemination

## Systematic review

A list of fields that can be edited in an update can be found [here](#)

### 1. \* Review title.

Give the title of the review in English

Effect of local antibiotics associated with non-surgical periodontal therapy on microbial profile: a systematic review

### 2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

### 3. \* Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

01/04/2022

### 4. \* Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

30/04/2023

### 5. \* Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

#### 6. \* Named contact.

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

hian parize

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

DDS, MSc Parize

#### 7. \* Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

hian.parize@gmail.com

#### 8. Named contact address

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Department of Prosthodontics, University of São Paulo

#### 9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

#### 10. \* Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Department of Dental Materials and Prosthodontics, School of Dentistry of Ribeirão Preto, University of São

Paulo

Organisation web address:

**11. \* Review team members and their organisational affiliations.**

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.**

Ms Millena Rocha. Department of Dental Materials and Prosthesis, School of Dentistry of Ribeirão Preto, University of São Paulo

Ms Tatiane Dotta. Department of Dental Materials and Prosthesis, School of Dentistry of Ribeirão Preto, University of São Paulo

Mr Hian Parize. Department of Prosthodontics, University of São Paulo

Mr Fellipe Figueiredo. Department of Dental Materials and Prosthesis, School of Dentistry of Ribeirão Preto, University of São Paulo

Professor Vinicius Pedrazzi. Department of Dental Materials and Prosthesis, School of Dentistry of Ribeirão Preto, University of São Paulo

**12. \* Funding sources/sponsors.**

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

None.

**Grant number(s)**

State the funder, grant or award number and the date of award

**13. \* Conflicts of interest.**

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

**14. Collaborators.**

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

**15. \* Review question.**

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

Does the association of local antibiotics on non-surgical therapy influence the microbial profile of periodontal patients?

**16. \* Searches.**

## PROSPERO International prospective register of systematic reviews

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, and Cochrane databases will be searched. Additionally, Google Scholar, experts, and hand searches of bibliographies from included studies will be assessed. No language or time restriction will be applied.

### 17. URL to search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search results.

[https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/343367\\_STRATEGY\\_20220630.pdf](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/343367_STRATEGY_20220630.pdf)

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

### 18. \* Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Periodontitis is characterized as an inflammatory lesion of an infectious nature, which presents, among other clinical signs, loss of the conjunctival attachment, presence of periodontal pocket, and loss of alveolar bone.

The classic treatment consists of mechanical debridement (scaling and root planing) of the periodontopathogenic biofilm. However, in cases of deep pockets and severe infections, systemic or local antibiotics have been used in association with mechanical treatment, to reduce the amount of bacteria present in the biofilm, which is mainly characterized by gram-negative microorganisms. This systematic review aims to access the articles that used antibiotics along with mechanical debridement and correlate them with the amount and types of microorganisms present in the biofilm before and after treatment.

### 19. \* Participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

~~Inclusion: Patients with periodontitis (diseases that affect periodontal health);~~

2) Patients with autoimmune or/and inflammatory diseases, other than periodontitis, of the oral cavity, and pregnant or lactating women; 3) Heavy smoker and peri-implantitis patients.

**20. \* Intervention(s), exposure(s).**

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

~~Exclusion: 4) Surgical periodontal therapy; 5) Association with local antibiotics; 6) Use of systemic antibiotics; 7) Diode LASER therapy; 8) Probiotics; 9) Therapy with natural extracts.~~

**21. \* Comparator(s)/control.**

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

~~Inclusion: Healthy teeth biofilm or mechanical periodontal treatment not associated with local antibiotic therapy (e.g. Studies that did not include the comparison with biofilm in healthy patients or healthy sites or placebo and studies that did not evaluate the association of local antibiotic therapy with mechanical periodontal treatment.~~

**22. \* Types of study to be included.**

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

~~Exclusion: 1) Studies that did not characterize the biofilm formation quantitatively or qualitatively; 12) In vitro studies; review articles, letters, conference abstract, personal opinions, case reports, technique articles; case series with 10 patients; animal models; 13) Studies with missing data and not provided by the author. 14) Studies not available online.~~

**23. Context.**

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

We will include randomized controlled clinical trials, without language and time restriction, that evaluate the effect of antibiotics on the bacterial profile of teeth with chronic or aggressive periodontitis compared to healthy teeth.

**24. \* Main outcome(s).**

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Primary outcome: biofilm characterization (microbial counts, biofilm microscopic analysis, biofilm surface area, and/or bacterial species identification and/or microbial cell viability.)



### Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

Odds ratio

### 25. \* Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

None.

### Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

### 26. \* Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

~~The reviewers (1R and 2R) will select the included articles. In phase one, titles and abstracts will be read, and eligibility criteria will be applied. In phase two, the full-text reading will be performed. In both phases, all the information found will be cross-checked="checked" value="1" by the expert and by subcoordinator (1E and SC). If any disagreement remains on eligibility, it will be discussed between the team and the reviewers. If necessary, the coordinator (C) will decide about the final article selection, that will be always based on the full-text reading of the publication.~~

Data collection process:

The reviewers (1R and 2R) will collect data (e.g. study design; inclusion and exclusion criteria; follow-up period; sample size; type of treatments; microbiological outcomes etc) from the selected articles to excel sheet file. Once selected, the retrieved information will be cross-check with the expert and subcoordinator (1E and SC). Any disagreement will be discussed between them and the coordinator (C). If necessary, the experts (1E and 2E) will be involved in the final decision.

### 27. \* Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.



The reviewers (1R and 2R) will separately perform the risk of bias evaluation any discordance will be discussed with the coordinator (C). The methodological quality of the included RCTs will be evaluated through the Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). Figures will be generated using software RevMan 5.3 (Review Manager 5.3, The Cochrane Collaboration).

#### 28. \* Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

Certainty of evidence will be assessed by "The Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation" (GRADE). If quantitative synthesis is appropriate, a method of meta-analysis will be performed using Review Manager 5.3 (RevMan 5.3, The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark). Heterogeneity will be calculated by inconsistency indexes ( $I^2$ ), and a value greater than 50% will be considered an indicator of substantial heterogeneity between studies. The significance level will be set at 5.0%. (Deeks et al., 2011)

#### 29. \* Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach. Different types of local antibiotics systems will be divided into subgroups and outcomes compared to the control groups.

#### 30. \* Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

##### Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

Yes

Living systematic review

No

Meta-analysis

No

Methodology

No

Narrative synthesis

No

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Review of reviews

No

Service delivery

No

Synthesis of qualitative studies

No

Systematic review

Yes

Other

No

**Health area of the review**

Alcohol/substance misuse/abuse

No

Blood and immune system

No

Cancer

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

No

Cardiovascular

No

Care of the elderly

No

Child health

No

Complementary therapies

No

COVID-19

No

Crime and justice

No

Dental

Yes

Digestive system

No

Ear, nose and throat

No

Education

No

Endocrine and metabolic disorders

No

Eye disorders

No

General interest

No

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

No

International development

No

Mental health and behavioural conditions

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

No

Musculoskeletal

No

Neurological

No

Nursing

No

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

No

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

No

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine

No

Urological

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

No

Wounds, injuries and accidents

No

Violence and abuse

No

### 31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is not an English language summary

### 32. \* Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

### 33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

### 34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Add web link to the published protocol.

[https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/343367\\_PROTOCOL\\_20220630.pdf](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/343367_PROTOCOL_20220630.pdf)

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

**No I do not make this file publicly available until the review is complete**

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

### 35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

Give brief details of plans for communicating review findings.?

Presentation at a congress and publication in a peer-reviewed journal.

### 36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

periodontitis; periodontal microorganisms; anti-bacterial agents, local antibiotics.

### 37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

### 38. \* Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date

Review\_Ongoing

### 39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

### 40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.