



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**APLICAÇÃO TÓPICA DA CLOROHEXIDINA COMO
COADJUVANTE NO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO
CIRÚRGICO – REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho submetido por
CÍNTIA MIRELA GUIMARÃES NOBRE
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**APLICAÇÃO TÓPICA DA CLOROHEXIDINA COMO
COADJUVANTE NO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO
CIRÚRGICO – REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho submetido por
Cíntia Mirela Guimarães Nobre
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Ricardo Castro Alves
e coorientado por
Mestre Paulo Mascarenhas

Setembro 2020

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à toda minha família que me apoiou em todos os momentos.

Meu carinho muito obrigada!

“Não tente fazer, faça ou não faça.”

-Yoda

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer ao meu orientador Professor Ricardo Castro Alves por me aceitar como orientanda e ter dado todo o apoio, conselhos, disponibilidade e imensa compreensão durante a orientação deste trabalho.

Ao meu coorientador Professor Paulo Sobral Mascarenhas, que mesmo durante a atual situação de isolamento social gerada pela pandemia, se dispôs a ensinar e a ajudar através de reuniões online semanais na elaboração desta meta-análise. Pude aprender imenso sobre o tema com o senhor.

Ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, que soube conduzir de uma bela maneira todas as atividades acadêmicas durante este momento de isolamento.

Aos meus pais, que sempre me apoiaram e me encorajaram, mesmo estando distante. As palavras de carinho e incentivo me motivaram bastante nesse último ano.

À minha sogrinha, que nos ajudou nas tarefas domésticas, proporcionando que eu conseguisse focar nos meus estudos.

Ao meu marido, que aceitou mudar totalmente de vida, saindo do nosso conforto na Alemanha e vir para Portugal durante este ano para que eu pudesse validar meu diploma e trabalhar com o que eu realmente gosto que é a periodontia e o cuidado da saúde. Seu carinho e incentivo durante este período foram essenciais para eu conseguir finalizar este processo.

Aos meus dois gatinhos, que tornaram esse ano muito mais leve com seu amor incondicional.

Ao pessoal da equivalência que se manteve unido até o fim desta nossa trajetória. Essa partilha de conhecimentos e experiências foi maravilhosa e conseguimos percorrer um bom caminho juntos.

Finalmente, a todos aqueles que contribuíram para a conclusão deste trabalho.

Obrigada!

RESUMO

A doença periodontal (DP) é uma doença inflamatória crônica multifatorial que afeta os tecidos de suporte e sustentação dentários, sendo o biofilme o agente etiológico primário. A remoção do biofilme pela raspagem e alisamento radicular (RAR) é considerada o tratamento padrão, no entanto apresenta algumas limitações. Têm sido propostos diversos tratamentos coadjuvantes para melhorar os resultados clínicos, contudo com eficácia variável. **Objetivo:** Avaliar o efeito das diversas formas de aplicação tópica de CHX como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico. **Metodologia:** Foi efectuada uma pesquisa nas bases de dados Medline/PubMed, Cochrane Library e Scielo com as palavras chave MESH: “drug delivery systems”, “chlorhexidine”; e não-MESH: “subgingival antibiotic therapy”, “local drug delivery”, “scaling root and planing”, “chlorhexidine gel”, “chlorhexidine chip, “non-surgical periodontal adjunct treatment” e termos variados destes. Foram incluídos estudos clínicos randomizados realizados em humanos desde 2010 até março de 2020, com follow-up de pelo menos 3 meses, e avaliação dos parâmetros periodontais profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NCI). **Resultados:** Foram incluídos 20 artigos para análise qualitativa e 12 para análise quantitativa. Observou-se que existem resultados divergentes na literatura em relação à eficácia do gel e do chip de cloro-hexidina. A meta-análise mostra que o tratamento chip+RAR apresenta uma eficácia significativamente superior ($p < 0.001$) comparativamente à RAR isolada no tratamento da DP. Apesar de não ser confirmado estatisticamente por esta meta-análise, alguns autores observaram melhorias nos parâmetros periodontais quando o gel à base de xantano foi utilizado como coadjuvante. **Conclusão:** A utilização do chip de CHX associado à RAR resulta numa melhoria adicional nos parâmetros periodontais (IP, HS, PS, NCI), podendo ajudar a ultrapassar algumas das limitações do tratamento convencional. Relativamente ao gel de clorexidina, devido às evidências analisadas não serem sempre concordantes, são necessários mais estudos para avaliar a sua eficácia no tratamento da DP.

Palavras-chave: Cloro-hexidina; Sistema de administração local de medicamentos; Doença periodontal; Antissépticos.

Topical application of chlorhexidine as adjuvant in non-surgical periodontal treatment – a systematic review

ABSTRACT

Periodontal disease (PD) is a multifactorial chronic inflammatory disease in tooth-supporting tissues, with biofilm as the primary etiological agent. The removal of biofilm by scaling and root planing (SRP) is considered the standard treatment, however it has some limitations. Several treatments have been proposed in order to improve the clinical results; however, their effectiveness varies. Objective: To evaluate the effect of different methods of topical application of CHX as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. Methodology: A search was made in the databases Medline/PubMed, Cochrane Library and Scielo with the MESH keywords: “drug delivery systems”, “chlorhexidine”; and non-MESH keywords: "subgingival antibiotic therapy", "local drug delivery", "scaling root and planing", "chlorhexidine gel", "chlorhexidine chip," non-surgical periodontal adjunct treatment" and different terms of these. Randomized clinical trials carried out in humans from 2010 to March 2020, with follow-up of at least 3 months, and evaluation of the following periodontal: parameters probing depth (PS) and clinical level of insertion (NCI) were included. Results: 20 articles were included for qualitative analysis and 12 for quantitative analysis. It was observed that there are divergent results in the literature regarding the effectiveness of the gel and the chlorhexidine chip. The meta-analysis shows that the chip+RAR treatment is significantly more effective ($p < 0.001$) compared to RAR alone in the treatment of PD. Despite not being statistically confirmed by this meta-analysis, some authors observed improvements in periodontal parameters when the xanthan-based gel was used as an adjuvant. Conclusion: The use of the CHX chip associated with RAR results in a further improvement in periodontal parameters (IP, HS, PS, NCI), which may help to overcome some of the limitations of conventional treatment. Regarding the chlorhexidine gel, further studies are needed to evaluate its effectiveness in the treatment of PD.

Keywords: Drug Delivery Systems, Chlorhexidine, Periodontal Disease, Anti-Bacterial Agents.

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	3
ÍNDICE.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
LISTA DE SIGLAS	11
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 Doença Periodontal.....	15
2.1.1. <i>Desenvolvimento da Doença Periodontal</i>	16
2.2 Tratamento da Doença Periodontal.....	17
2.3 Clorhexidina.....	18
2.3.1 <i>Clorhexidina em gel</i>	20
2.3.2 <i>Chip de Clorhexidina</i>	22
3. OBJETIVOS.....	25
4. METODOLOGIA	27
4.1 Questão de interesse.....	27
4.2 Estratégia de pesquisa	28
4.3 Seleção dos Estudos.....	28
4.3.1 <i>Crítérios de Inclusão</i>	29
4.3.2 <i>Crítérios de Exclusão</i>	29
4.4 Colheita e Processamento de Dados	29
4.5 Avaliação de Qualidade do Artigo e risco de viés.....	29
4.6 Pré Meta-análise	30
4.6.1 <i>Magnitudes de efeito e variâncias associadas</i>	30

4.7 Meta-Análise.....	31
5. RESULTADOS.....	33
5.1 Pesquisa e seleção de artigos	33
5.2 Descrição dos Artigos	35
5.3 Risco de Enviesamento	38
5.4 Síntese dos Resultados dos Estudos.....	40
5.5 Pré Meta-análise	43
5.5.1 <i>Magnitudes de efeito e variâncias associadas</i>	43
5.6 Meta-Análise.....	45
5.6.1 <i>Diagrama de rede</i>	45
5.6.2 <i>Gráfico de Funil</i>	46
5.6.3 <i>Rank da magnitude de efeito</i>	47
5.6.4 <i>Forest Plot</i>	50
6. DISCUSSÃO.....	53
7. CONCLUSÃO	61
8. BIBLIOGRAFIA.....	63
9. ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagem representativa da molécula de clorohexidina - https://www.selleckchem.com/products/chlorhexidine.html	19
Figura 2. (A) Chip de clorohexidina Periochip®; (B) Demonstração da colocação do chip de clorohexidina dentro da bolsa periodontal após RAR. A imagem foi uma cortesia do Professor Polepalle (Medaiah et al., 2014).....	23
Figura 3. Fluxograma representativo da inclusão de artigos neste estudo.....	34
Figura 4. Gráfico com dados em percentagem representativo da avaliação de risco de viés para os 20 artigos incluídos na análise qualitativa.....	38
Figura 5. Diagrama em rede dos estudos incluídos nesta meta-análise tendo como referencia o tratamento RAR+Placebo (A) O diagrama em rede mostra a comparação de informações entre os tratamentos com Chip e gel de clorohexidina com a RAR ou RAR+placebo; (B) Neste diagrama, o tratamento realizado com gel de clorohexidina foi dividido em dois subgrupos: gel com presença de xantano (XanGel) e gel sem xantano (Gel).....	45
Figura 6. Gráfico em Funil para avaliação da qualidade dos estudos versus efeito, quando a PS foi utilizada como outcome.....	46
Figura 7. Gráfico em Funil para avaliação da qualidade dos estudos versus efeito, quando o NCI foi utilizado como outcome.....	47
Figura 8. Gráfico empilhado do Rank da magnitude de efeito de cada tratamento. Neste gráfico observamos que para a profundidade de sondagem (A) o chip de clorohexidina pertence ao maior Rank (4), enquanto que o gel de clorohexidina está no Rank 2 e ambos os tratamentos controlo de RAR estão no Rank 1. Já para o Nível clínico de Inserção (B), o chip de clorohexidina também pertence ao maior Rank (4) e o gel de clorohexidina está no Rank 2. Porém aqui temos que enquanto o controlo associado ao placebo pertence ao Rank 1, o tratamento feito apenas com RAR está no Rank 3.....	48
Figura 9. Gráfico empilhado do Rank da magnitude de efeito de cada tratamento, com a divisão do grupo gel em dois subgrupos de acordo com a presença de xantano em sua composição. (A) Neste gráfico observamos que o chip de clorohexidina pertence ao Rank 5, o gel de clorohexidina sem xantano está no Rank 4, a RAR está no Rank 3, o gel de clorohexidina com xantano está no Rank 2, e tratamentos controlo de RAR+placebo está no Rank 1. (B) Para o nível clínico de inserção, observa-se que o chip de clorohexidina pertence ao Rank 5, o gel de clorohexidina sem xantano está no Rank 2, a RAR está no	

Rank 3, o gel de clorhexidina com xantano está no Rank 2, e tratamentos controlo de RAR+placebo está no Rank 1..... 49

Figura 10. Diagramas Forest Plot representativos da eficácia dos tratamentos com base na magnitude de efeito (ME). (A) e (C): Forest Plot ajustado à terapia de controlo de raspagem e alisamento radicular (RAR), no qual o número zero representa a referência RAR. (B) e (D): Forest Plot ajustado à RAR associada a um agente placebo. O número zero representa a referência RAR+placebo. Quanto mais distante o ponto estiver do zero para a esquerda, maior o efeito deste tratamento. IC: Intervalo de confiança..... 51

Figura 11. Diagramas Forest Plot representativos da eficácia dos tratamentos com base na magnitude de efeito (ME) contendo a divisão em subgrupos do tratamento com gel de clorhexidina. (A) e (C): Forest Plot ajustado à terapia de controlo de raspagem e alisamento radicular (RAR). (B) e (D): Forest Plot ajustado à RAR associada a um agente placebo. IC: Intervalo de confiança..... 52

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia de busca realizada nas seguintes bases de dados: Pubmed, Cochrane e Lilacs. Resultado total: artigos (RCT) publicados até 2020. Resultado parcial: artigos (RCT) publicados nos últimos 10 anos (2010 e 2020).....	33
Tabela 2. Características dos artigos incluídos.....	36
Tabela 3. Avaliação do risco de viés com a ferramenta RoB 2 (Sterne et al., 2019).....	39
Tabela 4. Dados clínicos apenas dos estudos incluídos para meta-análise referentes parâmetros periodontais avaliados pelos autores entre o baseline (0) e 3 meses (3m) após o tratamento coadjuvante periodontal selecionado (chip ou gel de clorhexidina) em comparação com o tratamento controlo de raspagem e alisamento radicular. IP: índice de placa; IG: índice gengival; HS: hemorragia à sondagem; PS: profundidade de sondagem; NCI: nível clínico de inserção.....	41
Tabela 5. Tabela contendo a magnitude de efeito (ME) e a variância (VAR) entre o baseline e 3 meses para o grupo controlo e grupo teste para a profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NCI).....	44
Tabela 6. PRISMA check-list.....	Anexos

LISTA DE SIGLAS

CHX	Clorohexidina
DP	Doença periodontal
EPS	Matriz extracelular polimérica
FDM	Full mouth disinfection
FMSRP	Full mouth scaling and root planning
h	Horas
HS	Hemorragia a sondagem
IG	Índice gengival
IP	Índice de placa
ml	Mililitros
mm	Milímetros
n	Número da amostra
NCI	Nível clínico de inserção
nm	Nanómetros
PS	Profundidade de sondagem
RCTs	Estudo clínico randomizados
RAR	Raspagem e alisamento radicular
µg	Micrograma
XAN	Xantano

1. INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é uma doença inflamatória crônica multifatorial que afeta os tecidos de suporte e sustentação do dente, conhecido como periodonto (Steffens & Marcantonio, 2018). Os sinais clínicos característicos da DP são a perda de inserção, a perda óssea e a formação de bolsas periodontais. Apesar de ser uma doença multifatorial, o início e progressão da DP está intimamente associado à presença de patógenos periodontais no biofilme oral (Mombelli, 2018). O tratamento periodontal tem como objetivo travar a destruição do periodonto através da redução ou eliminação destes patógenos periodontais por meio da orientação de higiene oral e da raspagem e alisamento radicular (RAR), sendo este considerado o tratamento padrão da DP (Mombelli, 2018).

O tratamento da DP ainda é considerado um grande desafio. A literatura mostra que a eficácia e sucesso da remoção do cálculo pelo profissional de medicina dentária é limitada pela destreza do operador, assim como pela profundidade da bolsa periodontal, do tipo de dente/superfície, assim como da anatomia dentária (Lecic et al., 2016; Heitz-Mayfield & Lang, 2013). Bolsas mais profundas tornam a remoção do cálculo dentário mais desafiadora. Diversos estudos demonstram que existe uma maior porcentagem de cálculo residual subgingival em bolsas periodontais com profundidade maior que 6 mm, assim como a persistência da presença de patógenos periodontais, os quais podem levar a uma recolonização e consequente destruição do tecido periodontal (Mombelli, Schmid, Rutar & Lang, 2000; Mayfield & Lang, 2013).

Conseqüentemente, essa dificuldade levou à utilização coadjuvante de antimicrobianos, assumindo que os efeitos terapêuticos destes medicamentos compensariam as limitações da instrumentação manual, prevenindo a recolonização precoce de microrganismos e garantindo a melhoria clínica (Cosyn & Wyn, 2006). A administração dos antimicrobianos pode ser feita de forma local ou sistêmica. A utilização por via sistêmica pode causar diversos efeitos adversos, como hipersensibilidade, náuseas, distúrbios gástricos, além da possibilidade de levar a resistência microbiana, levando à emergência de estirpes resistentes e superinfecções (Prakash, Bhatnagar, Nath, Pulikkotil & Prajapati, 2017). Por outro lado, a literatura mostra que a utilização de sistemas de aplicação local de antimicrobianos permite alcançar a saúde periodontal sem a necessidade de utilizar técnicas mais invasivas, como a cirurgia periodontal (Kranti, Seshan & Sameer, 2010). Portanto, o uso de agentes antimicrobianos aplicados

diretamente na bolsa periodontal tem sido utilizado de forma a auxiliar a supressão dos patógenos periodontais, funcionando como um tratamento coadjuvante à terapia periodontal mecânica tradicional (John, Lazarus, George, Selvam & Prabhuji, 2015). É essencial que o agente antimicrobiano tenha uma concentração adequada durante um determinado período para ter um efeito eficaz sobre o biofilme periodontal (Zhao & Zhao, 2020; John et al., 2015). Embora os antibióticos de uso sistêmico e tópico se tenham revelado eficazes, o risco de resistência bacteriana é uma contraindicação para a sua utilização rotineira (Cosyn & Wyn, 2006; Szulc, Zakrzewska & Zborowski, 2018).

Dentre os agentes antimicrobianos utilizados na prática clínica, destaca-se a clorhexidina, um dos antissépticos mais estudados. O digluconato de clorhexidina (CHX) é eficaz contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, vírus e fungos, e não apresenta toxicidade (James et al., 2017). A CHX é considerada o *gold standard* do tratamento coadjuvante da DP. Além de controlar a formação do biofilme, também pode reduzir os índices de inflamação gengival, biofilme e hemorragia gengival (James et al., 2017).

Nos últimos anos, a aplicação local de clorhexidina (CHX) diretamente nas bolsas periodontais afetadas tem sido cada vez mais utilizada como coadjuvante à raspagem e alisamento radicular, de forma a otimizar o restabelecimento da saúde periodontal (Szulc et al., 2018; Zhao & Zhao, 2020). Entretanto, quando aplicada em forma de solução no ambiente subgengival, devido à alta taxa de depuração do fluido crevicular gengival, a sua concentração local diminui rapidamente (Lecic et al., 2016). Na tentativa de contornar este problema, a CHX foi incorporada em outros veículos de administração local, com por exemplo o gel e o chip de clorhexidina. Inúmeros estudos reportam a efetividade do gel e do chip de CHX como tratamento coadjuvante da raspagem e alisamento radicular. Porém, resultados contrários também estão descritos na literatura, mostrando que ainda há controvérsias nesse tema e ausência de evidências fortes que suportem a aplicação subgengival de CHX (Cosyn & Sabzevar, 2005; Cosyn & Wyn, 2006; Lecic et al., 2016; Zhao & Zhao, 2020).

A presente revisão sistemática e meta-análise tem o objetivo de realizar uma síntese da literatura recente sobre a aplicação direta da CHX na bolsa periodontal para avaliar os benefícios seja do chip ou do gel de CHX como coadjuvante ao tratamento periodontal não-cirúrgico, e comparar os resultados obtidos com o tratamento convencional de RAR.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Periodontal

De acordo com a nova classificação das doenças periodontais de 2018 a periodontite é definida como “*doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparelho de inserção dentário*” (Steffens & Marcantonio, 2018). A destruição do tecido periodontal de suporte é a principal característica da doença periodontal, manifestada pela perda clínica de inserção, presença de bolsas periodontais e hemorragia gengival. A doença periodontal caracteriza-se clinicamente pela perda de inserção clínica em duas ou mais localizações interproximais não adjacentes; ou pela perda de inserção clínica de 3 mm ou mais na região vestibular, lingual ou palatina em pelo menos 2 dentes. Esta perda de inserção não pode ser devido a trauma, cáries, mau posicionamento dentário, lesões endoperio ou fraturas radiculares verticais (Steffens & Marcantonio, 2018; Papapanou et al., 2018).

Atualmente, a periodontite é classificada de acordo com a sua severidade, complexidade e extensão (Estágio I, II, III e IV); assim como pelo seu potencial de progressão (Grau A, B e C), o qual pode sofrer modificações com fatores de risco, como a diabetes e o tabagismo (Papapanou et al., 2018; Tonetti, Greenwell & Kornman, 2018). O estágio e grau fornecem uma avaliação individual do paciente, identificando a complexidade de cada caso de acordo com os fatores de risco envolvidos. Deste modo, é possível planejar um tratamento individualizado, gerindo os fatores de risco e a previsibilidade do tratamento periodontal.

Em 2015 foi publicado pela Direção-Geral da Saúde (DGS) o último inquérito Nacional de Saúde Oral Português, no qual foi relatado que a prevalência da doença periodontal em adultos foi de 10,8% e 15,3% em idosos (Calado, Ferreira, Nogueira & Melo, 2015). Devido à elevada prevalência, a doença periodontal é considerada um sério problema de saúde pública. A destruição progressiva do periodonto é a principal causa de perda dentária, o que leva a um impacto negativo direto na qualidade de vida do indivíduo, pois afeta não somente a estética, como também a função mastigatória. O agravamento da periodontite pode levar a problemas de saúde generalizados (Papapanou et al., 2018).

Tratar e prevenir a doença periodontal é um desafio enfrentado diariamente pelos clínicos. Atualmente, as opções de tratamento são várias, mas a raspagem e alisamento

radicular continua a ser a intervenção padrão, podendo ser ou não associada a métodos coadjuvantes, como a utilização da clorhexidina (Smiley et al., 2015). Entender e reconhecer o papel das bactérias na formação do biofilme é essencial para escolher o melhor tratamento (Mombelli, 2018).

2.1.1. Desenvolvimento da Doença Periodontal

O biofilme dentário é o principal fator etiológico da doença periodontal. Porém, o início e a progressão da periodontite dependem de alterações ecológicas e, conseqüentemente, do desequilíbrio da microbiota do biofilme oral (Mombelli, 2018). A formação do biofilme é um processo dinâmico que ocorre em várias etapas: formação da película salivar, fixação bacteriana inicial, crescimento e multiplicação e, por último, adsorção sequencial para formar um biofilme complexo e maduro. Essa comunidade microbiana é incorporada em uma matriz extracelular polimérica (EPS), que fornece proteção, estabilização e os nutrientes necessários para o desenvolvimento do biofilme (Berger, Rakhimova, Pollack & Loewy, 2018).

A formação do biofilme numa superfície começa imediatamente após a exposição desta ao ambiente intraoral, quando as proteínas da saliva se ligam à superfície do material, formando um filme condicionador: a película adquirida (Hannig, 1999). Essa camada proteica é definida como um filme acelular e livre de bactérias e é composta por moléculas salivares, como proteínas, glicoproteínas, mucinas, imunoglobulinas, lípidos, componentes bacterianos e outras macromoléculas (Hannig & Hannig, 2009; Hannig, 1999; Hannig & Joiner, 2006). A ultra-estrutura da película é organizada em duas camadas. A primeira é a camada basal, electrodensa, que está em contato com a superfície do material e possui uma espessura de aproximadamente 10-20 nm. A segunda é a camada externa, que apresenta uma aparência granular e dispersa, com uma espessura que varia entre 1000-1300 nm após 24 h (Hannig, 1999; Hannig & Joiner, 2006). A película pode atuar como uma barreira protetora e tem uma função lubrificante, no entanto, também altera a energia livre da superfície do dente e a carga da superfície. Além disso, existem proteínas que servem como recetores específicos para adesinas bacterianas, as quais fornecem locais para a fixação bacteriana (Hannig & Joiner, 2006).

No estágio seguinte da formação do biofilme, as bactérias aderem a esta primeira camada, através de uma adesão reversível que ocorre através de uma interação físico-química fraca e de longo alcance (forças de van der Waals). Em seguida, uma ligação

irreversível é criada por forças específicas de curto alcance (interações recetor-adesinas) (Hannig & Joiner; Marsh, 2006). Os colonizadores iniciais são principalmente estreptococos gram-positivos (*S. sanguis*, *S. oralis*, *S. mitis*) (Marsh, 2006). Após a formação desta camada bacteriana inicial, ocorre a coagregação de outros microrganismos, colonizadores tardios. Se o desenvolvimento da placa bacteriana não for perturbado, diversas bactérias continuam a unir-se, formando micro-colônias. O crescimento continua e a complexidade e heterogeneidade da comunidade bacteriana aumentam com o tempo, com mais espécies gram-negativas e anaeróbias estritas, o que contribui para a patogenicidade do biofilme (Marsh, 2006).

As bolsas periodontais proporcionam um ambiente húmido, quente, nutritivo e anaeróbico, ideal para colonização e propagação microbiana (Verma et al., 2012). Apesar de mais de 500 microrganismos diferentes podem estar presentes nessa complexa microbiota subgingival, apenas um número limitado de espécies bacterianas tem sido fortemente associados à periodontite. Estas espécies são conhecidas como patógenos periodontais, como por exemplo o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia* (Matesanz et al., 2013; Mombelli, 2018).

2.2 Tratamento da Doença Periodontal

O tratamento da doença periodontal tem como objetivo reduzir ou erradicar os patógenos periodontais presentes no biofilme. O tratamento mecânico através da raspagem e alisamento radicular (RAR) é a intervenção padrão juntamente com a escovagem dentária para controlar a formação de biofilme e manter a saúde periodontal. A RAR compreende a remoção do biofilme pelo profissional e deve estar sempre associada a orientações para a higiene oral, assim como a uma eficiente escovagem e limpeza interdentária realizadas pelo paciente (Invernici et al., 2018; Arweiler, Auschill & Sculean, 2018).

Todavia, o tratamento de raspagem alisamento radicular por si só pode falhar em eliminar por completo a microbiota subgingival em áreas de difícil acesso aos instrumentos periodontais, como por exemplo em zonas de bolsas profundas, defeitos periodontais, áreas de furca em dentes multirradiculares e regiões interproximais. Além disso, a recolonização e reinfeção nos locais tratados é um achado comum (Invernici et al., 2018; Mombelli, 2018; Nicolini, Grisa, Muniz, Rosing & Cavagni, 2019).

Adicionalmente, observa-se que alguns pacientes são incapazes de atingir um nível aceitável de higiene oral, seja por falta de destreza, seja por falta de motivação (James et al., 2017; Arweiler et al., 2018).

Frequentemente, em situações mais avançadas o tratamento inicial necessita ser complementado com o tratamento cirúrgico. Este fornece uma melhor acessibilidade às superfícies radiculares, ajudando na redução ou eliminação de bolsas. No entanto, certas condições sistêmicas não permitem o recurso a tais procedimentos invasivos, assim como muitos pacientes temem uma abordagem cirúrgica (Verma et al 2012).

A utilização de coadjuvantes ao tratamento mecânico poderia ajudar a ultrapassar algumas das suas limitações contribuindo para uma melhoria dos resultados clínicos e evitar procedimentos cirúrgicos. Diversas estratégias coadjuvantes para impedir a formação de biofilme foram propostas nos últimos anos. O uso local e sistêmico de antibióticos foi bastante estudado, na tentativa de compensar as limitações mecânicas da RAR e prevenir a recolonização pelos microrganismos. Porém, devido à possibilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana, a administração de antibióticos atualmente é realizada apenas em situações pontuais quando realmente necessária (World Health Organization, 2014). Até à presente data, a clorhexidina é o antisséptico de primeira escolha para o tratamento complementar da RAR (James et al., 2017).

2.3 Clorhexidina

O digluconato de clorhexidina, mais conhecido como clorhexidina (CHX), faz parte da Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS). A clorhexidina é um dos antissépticos mais investigados, e é considerada o padrão-ouro dos antissépticos utilizados em medicina dentária, sendo a solução mais utilizada para o controlo do biofilme oral. A sua utilização na medicina iniciou-se na década de 1950 como um creme antisséptico para a pele. Na medicina dentária, a clorhexidina é utilizada principalmente em forma de solução, mas também em outras formulações, como géis, sprays e vernizes (James et al., 2017). Além de sua capacidade comprovada de controlar a formação do biofilme intraoral, o uso adequado da clorhexidina também reduz os índices de inflamação gengival, de biofilme e de hemorragia gengival, auxiliando, portanto, na manutenção da saúde oral (James et al., 2017; Varoni, Tarce, Lodi & Carrassi, 2012).

A CHX é uma bisbiguanida catiónica. O digluconato é o sal comumente utilizado na formulação dos produtos comerciais (Figura 1). A CHX possui uma actividade antibacteriana de largo espectro, comprovadamente eficaz tanto contra bactérias Gram-positivas como contra bactérias Gram-negativas (James et al., 2017; Varoni et al., 2012).

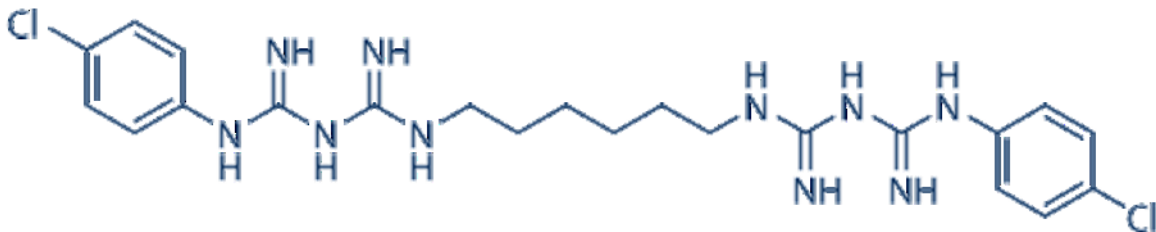


Figura 1. Imagem representativa da molécula de cloroheixidina
<https://www.selleckchem.com/products/chlorhexidine.html>

A cloroheixidina pode atuar como agente bacteriostático ou bactericida, dependendo da dosagem. Quando aplicada em altas concentrações (0,12-0,2%), a CHX tem um efeito bactericida, enquanto que em baixas concentrações (0,02-0,06%) apresenta um efeito bacteriostático (Varoni et al., 2012). Em baixas concentrações, a ligação entre a molécula de CHX (carga positiva) e a parede celular bacteriana (carga negativa) resulta no rompimento da membrana celular, alterando o equilíbrio osmótico e aumentando a permeabilidade no interior da célula bacteriana, resultando na perda de componentes de baixo peso molecular. Por outro lado, em concentrações mais altas, a cloroheixidina desencadeia uma cascata de eventos celulares que culminam em danos celulares irreversíveis e morte celular por citólise (James et al., 2017; Varoni et al., 2012).

A CHX também é conhecida pela sua substantividade, sendo esta característica uma grande mais valia desta bisbiguanida. Segundo Bonesvoll, aproximadamente 30% da substância ativa permanece adsorvida na mucosa oral, devido à sua capacidade de interação com as mucinas, que são proteínas presentes na película salivar que cobrem a superfície dos tecidos intraorais (Bonesvoll, 1977). Além disso, a absorção de CHX pela mucosa é mínima, devido às suas propriedades catiónicas. Esses fatores contribuem para uma atividade prolongada que perdura até 12 horas após a sua aplicação. Adicionalmente, a literatura indica que a utilização a longo prazo desta substância não conduz ao

aparecimento de resistências bacterianas ou à proliferação de estirpes oportunistas da flora oral (Solderer et al., 2019; Varoni et al., 2012).

A utilização prolongada desta substância está associada a vários efeitos colaterais que devem ser considerados. O efeito adverso mais comum é uma pigmentação acastanhada dos dentes, da mucosa, da língua e de materiais restauradores. Outros efeitos colaterais descritos na literatura são: alterações transitórias do paladar, sensação de ardor ou queimadura e aumento da formação de cálculo supragengival. Em casos raros a utilização de CHX pode estar associada ao desenvolvimento de parestesia facial, sialadenite, hipersensibilidade, eritema e lesões descamativas da gengiva e mucosa oral (James et al., 2017; Solderer et al., 2019; Varoni et al., 2012). Entretanto, apesar desses efeitos indesejáveis, a CHX é o principal colutório antibacteriano utilizado em medicina dentária como auxiliar no tratamento de raspagem e alisamento radicular.

Bolsas periodontais profundas (>6 mm) são regiões desafiadoras para a solução de clorhexidina, pois devido à sua rápida libertação e solubilidade esta estará presente em concentrações subterapêuticas no ambiente subgengival, e apenas por um curto período de tempo após sua aplicação, reduzindo ou impedindo que o seu efeito farmacológico seja atingido (Zhao & Zhao, 2020).

Para que a CHX tenha efeito antibacteriano no ambiente subgengival, é importante a permanência prolongada com uma concentração adequada (Lecic et al., 2016). Em 1982, Friedman e Golomb desenvolveram pela primeira vez uma forma de clorhexidina de aplicação tópica e libertação contínua, que demonstrou eficácia na redução da profundidade de sondagem, redução da hemorragia à sondagem e redução da perda de inserção (Friedman e Golomb, 1982). Na tentativa de otimizar estes resultados e aplicar efetivamente a clorhexidina na bolsa periodontal, diferentes formas de aplicação local de CHX foram desenvolvidas ao longo dos anos, por exemplo a clorhexidina em gel e chip de clorhexidina.

2.3.1 Clorhexidina em gel

Devido às limitações da utilização da solução de clorhexidina nas bolsas periodontais, foi desenvolvida uma formulação em gel da CHX que pode conter concentrações de 5 a 15 vezes maior que a clorhexidina líquida (Zhao et al., 2020). Os géis à base de clorhexidina possuem composições diversas no mercado, mas geralmente todos contêm substâncias gelificantes e muco-adesivas, que são capazes de manter o

produto no local desejado e evitar que seja engolido (Fiorillo, 2019). Na literatura podemos encontrar a utilização subgingival da clorhexidina em gel em diferentes concentrações, como 0,5% (Lecic et al., 2016), 1% (Fonseca, 2015; Santos et al., 2013; Prakash et al., 2017) ou 1,5% (Faramarzi, Shirmohammadi, Chitsazi, Shamami & Ghanitab, 2017; Phogat, Rana, Prasad & Baiju, 2014; Jain et al., 2013; Chitsazi et al., 2013; Chauhan, Bains, Gupta, Singh & Patil, 2013; Matesanz et al., 2013; Verma et al., 2012; Kranti et al., 2010).

Pensa-se que a maior viscosidade presente nessa apresentação em gel proporcione uma libertação mais lenta do seu princípio ativo, promovendo ainda mais os efeitos farmacoterapêuticos da clorhexidina (Cosyn & Sabzevar, 2005). Todavia, a viscosidade parece não ser o fator decisivo para uma maior permanência dos efeitos da clorhexidina em gel dentro da bolsa periodontal. O fluxo constante do fluido crevicular para o meio intraoral de 20 ml/h, e uma taxa de substituição do fluido da bolsa de 40 vezes por hora acaba por eliminar o gel da região subgingival. Para contornar este problema, torna-se necessário a aplicação repetida do gel de clorhexidina, sendo indicada a aplicação por três vezes dentro de um intervalo de 10 minutos para obter uma redução significativa da microflora subgingival (Oosterwaal et al., 1991; Cosyn & Sabzevar, 2005). Mesmo assim, os efeitos adicionais do gel como veículo de clorhexidina são reduzidos, não sendo um bom veículo para ser utilizado no meio subgingival (Cosyn & Sabzevar, 2005)

Posteriormente, foi desenvolvido em Itália uma nova formulação de um gel com 1.5% de clorhexidina (Chlosite[®] - Ghimas, Italy). Trata-se de um gel biodegradável à base de xantano, contendo uma mistura de digluconato de clorhexidina a 0.5% e dicloridrato de clorhexidina a 1%, que combina a ação de libertação rápida do primeiro com a libertação duradoura do último. O digluconato de clorhexidina é uma molécula pequena libertada em altas concentrações imediatamente após a colocação do produto dentro da bolsa periodontal e é capaz de atingir concentrações maiores que 100 µg/ml, que é mantida por uma média de 6-9 dias, sendo esta superior à concentração inibitória mínima para clorhexidina (0,10 µg / ml). O dicloridrato de clorhexidina é uma molécula maior e mais complexa que é libertada lentamente nos dias seguintes num nível consistente, mantendo as concentrações bacteriostáticas e bactericidas por pelo menos duas semanas, prevenindo a recolonização bacteriana. Portanto, quando associados um ao outro, há um grande efeito desinfetante inicial causado pelo digluconato de clorhexidina que é mantido posteriormente pelo dicloridrato de clorhexidina. Além disso, a presença de uma matriz de gel natural (goma xantano) torna-o um gel escoável

capaz de penetrar em áreas inacessíveis de bolsas periodontais complexas. Tanto a clorhexidina quanto a matriz de gel têm propriedades muco-adesivas e não são facilmente removidas pelo fluido gengival ou saliva. O produto degrada-se espontaneamente no local da aplicação em 15 a 30 dias e é bem tolerado, não induzindo fenômenos de resistência bacteriana. O gel de CHX a 1,5% à base de xantano é fornecido em seringa (0,5 ml) com uma agulha especial com ponta romba e abertura lateral o que facilita a aplicação sem traumatizar ou danificar os tecidos periodontais (Rusu, Benta & Necker, 2005; Jain et al., 2013).

2.3.2 Chip de Clorhexidina

O uso de um dispositivo não degradável para a liberação lenta de CHX foi inicialmente utilizado na década de 80, mas devido ao desconforto e necessidade de remover o dispositivo, foi desenvolvida uma segunda geração de chips de clorhexidina biodegradáveis. O PerioChip® (Peri Products Ltd., Jerusalém & Dexcel Pharma, Edison, N.J.) é uma pequena membrana biodegradável, composta por gelatina de origem bovina hidrolisada e reticulada contendo 2,5 mg de digluconato de clorhexidina como substância ativa (Figura 2) (Lecic et al., 2016; Cosyn & Wyn, 2006).

Ao ser introduzido diretamente na bolsa periodontal, o chip liberta lentamente a clorhexidina, enquanto é biodegradado simultaneamente. O PerioChip® tem a capacidade de se manter por um período de aproximadamente 7 a 10 dias, com uma concentração média de clorhexidina no fluido crevicular de 125 mg/ml. A literatura relata que esta seria a concentração inibitória mínima capaz de inibir 99% das bactérias isoladas das bolsas periodontais (Cosyn & Wyn, 2006; Lecic et al., 2016). Devido aos custos e disponibilidade do PerioChip, mais recentemente foi introduzido no mercado o PerioCol (PerioCol-CGTM, farmacêuticos Eucare, Chennai, Índia), um chip de clorhexidina também degradável à base de colágeno derivado de peixe de água doce. Esta é uma proteína natural, não alergénica e promove a quimiotaxia de fibroblastos (John et al., 2015). Assim como o PerioChip, o PerioCol contém 2,5 mg de clorhexidina.

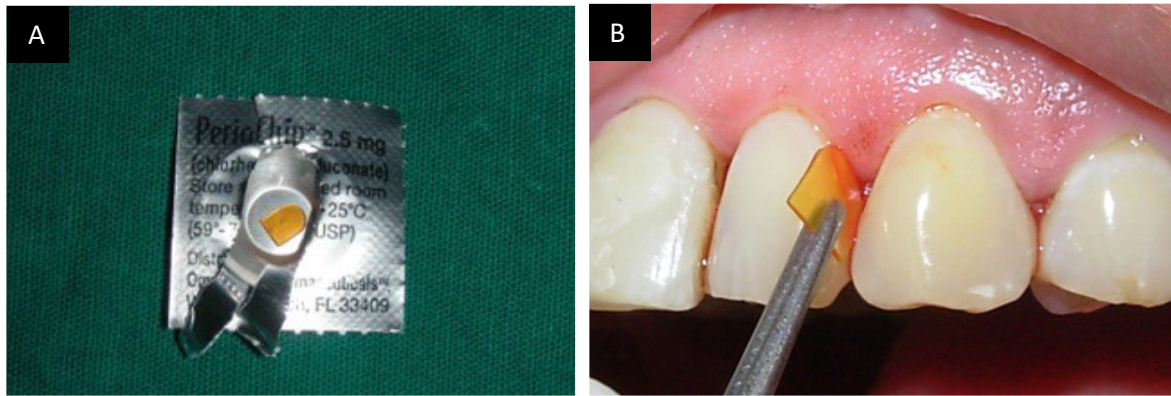


Figura 2. (A) Chip de clorhexidina Periochip®; (B) Demonstração da colocação do chip de clorhexidina dentro da bolsa periodontal após RAR. A imagem foi uma cortesia do Professor Polepalle (Medaiah et al., 2014).

3. OBJETIVOS

Esta revisão sistemática e meta-análise tem como objetivo avaliar a eficácia clínica dos dispositivos de libertação lenta de clorhexidina como tratamento coadjuvante da raspagem e alisamento radicular em pacientes com doença periodontal.

Os dispositivos avaliados neste estudo compreendem o gel e o chip de clorhexidina. Para além da avaliação individual da sua eficácia pretende-se comparar essas duas metodologias com a finalidade de indicar qual a mais vantajosa do ponto de vista clínico.

As questões de interesse foram elaboradas de acordo com a metodologia PICO e encontram-se descritas na secção dos materiais e métodos.

4. METODOLOGIA

Esta revisão sistemática e meta-análise teve como referência o relatório PRISMA para meta-análises (PRISMA) (Moher, Altman, Liberati & Tetzlaff, 2011). No check-list PRISMA (Anexo 1, Tabela 6), são verificados os pontos fundamentais que devem estar presentes numa meta-análise.

4.1 Questão de interesse

A questão de interesse foi formulada utilizando a estratégia PICO, que representa o acrônimo para **P**aciente, **I**ntervenção, **C**omparação e “**O**utcome”, do inglês, indicando o desfecho da pesquisa. A seguir, encontram-se descritos os parâmetros PICO utilizados neste estudo.

Participantes/População	Pacientes com doença periodontal e que apresentem bolsas periodontais profundas.
Intervenção	Aplicação local de clorhexidina na forma de gel e na forma de chip como tratamento coadjuvante à raspagem e alisamento radicular (RAR).
Comparação/Controlo	Tratamento periodontal feito apenas através da limpeza mecânica com a RAR.
Outcome avaliado	Melhoria dos parâmetros periodontais, com foco na profundidade de sondagem e nível clínico de inserção antes e depois dos tratamentos realizados.

A partir da estratégia PICO, levantámos as seguintes questões de interesse:

- A utilização subgingival de produtos à base de clorhexidina como tratamento coadjuvante à raspagem e alisamento radicular traz benefícios adicionais aos pacientes com doença periodontal crónica?

Uma segunda questão que o presente trabalho tentará responder é:

- Qual dispositivo de liberação lenta à base de clorhexidina com aplicação subgingival que apresenta maior eficácia na melhoria dos parâmetros periodontais?

4.2 Estratégia de pesquisa

Inicialmente, foi feita uma pesquisa estratégica de estudos clínicos randomizados em humanos que compararam o uso tópico de clorhexidina com um controlo como tratamento auxiliar à raspagem e alisamento radicular. A pesquisa foi feita nas seguintes bases de dados: PubMed, LILACS e Cochrane utilizando os descritores “subgingival antibiotic therapy”, “drug delivery systems”, “local drug delivery”, “chlorhexidine”, “scaling root and planing”, “chlorhexidine gel”, “chlorhexidine chip”, “non-surgical periodontal adjunct treatment”. A estratégia de busca utilizada está citada abaixo:

((periodontitis OR “periodontal disease”) OR (subgingival OR “subgingival curettage” OR “scaling and root planing” OR “full mouth disinfection”)) AND (chlorhexidine OR “chlorhexidine gluconate” OR chlorhexidine gel OR chlorhexidine chip OR “drug delivery systems” OR “local drug delivery”))

A busca de artigos compreendeu o período de janeiro de 2010 até março de 2020. Para complementar a pesquisa eletrónica, foi efectuada uma pesquisa manual em revistas de referência na área da Periodontologia.

4.3 Seleção dos Estudos

Numa primeira fase foi avaliada a elegibilidade dos artigos de acordo com o seu título. Posteriormente foi realizada uma nova triagem com a leitura dos resumos. Todos os artigos que cumpriam os critérios de inclusão foram admitidos para revisão do texto completo. Nesta fase, foi feita uma leitura minuciosa dos artigos em texto completo, na qual foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, os quais estão descritos abaixo.

4.3.1 Critérios de Inclusão

- Estudo clínico randomizados (RCTs)
- Comparação entre a RAR com ou sem placebo e o uso de clorohexidina tópica após RAR
- Acompanhamento de pelo menos 3 meses após o tratamento
- Avaliação dos seguintes parâmetros clínicos periodontais: profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NCI)
- Artigos em português, inglês e espanhol.

4.3.2 Critérios de Exclusão

- Publicações duplicadas
- Acompanhamento inferior a 3 meses
- Ausência de avaliação dos parâmetros clínicos periodontais
- Estudos em animais
- Idiomas diferentes do português, inglês ou espanhol
- Ausência de tratamento controle

4.4 Colheita e Processamento de Dados

Os dados referentes aos resultados clínicos encontrados em cada artigo foram organizados numa tabela de extração de dados. Esta inclui: o design do estudo, número de pacientes, dados demográficos, critérios de inclusão, tipo de dispositivo à base de clorohexidina aplicada, metodologia e tempo de acompanhamento (Tabela 2).

Para a meta-análise também foram incluídos dados como o número e género dos pacientes, a média e desvio padrão das idades dos pacientes, além do local (continente e latitude) onde o estudo foi efetuado.

Quando os dados necessários não estavam presentes nos artigos, foi enviado um e-mail aos autores e coautores na tentativa de conseguir obter estes dados ausentes.

4.5 Avaliação de Qualidade do Artigo e risco de viés

A qualidade da metodologia de cada artigo foi analisada com recurso à ferramenta da Cochrane para análise de risco de viés para estudos randomizados (RoB 2) (Sterne et al., 2019). A RoB-2 permite avaliar o risco de enviesamento através de cinco categorias que cobrem todos os tipos de viés que podem afetar os resultados dos estudos

randomizados. As cinco categorias para ensaios randomizados de acordo com a ferramenta RoB 2 da Cochrane são:

- (1) viés decorrente do processo de randomização
- (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas
- (3) viés devido à falta de dados de resultados
- (4) viés na mensuração do resultado
- (5) viés na seleção do resultado relatado

Cada categoria é composta por várias perguntas, tendo a capacidade de estimar o impacto do risco de viés nos resultados gerais, qualificando o artigo em cada etapa como apresentando risco baixo, alto ou obscuro de viés. Portanto, cada artigo foi julgado com um dos seguintes resultados: baixo risco de viés, risco de viés obscuro e alto risco de viés. Se o estudo randomizado não estivesse de acordo com os critérios de randomização e ocultação, este era excluído da análise quantitativa, pois a baixa qualidade devido ao alto risco de viés poderia estar a comprometer os resultados e conclusão (Sterne et al., 2019).

4.6 Pré Meta-análise

Com a finalidade de iniciar a meta-análise, é necessário em primeiro lugar calcular as magnitudes de efeito a partir dos parâmetros avaliados (*outcome measures*), neste caso, o nível clínico de inserção (NCI) e a profundidade de sondagem (PS).

4.6.1 Magnitudes de efeito e variâncias associadas

Foi utilizada a magnitude de efeito “diferença de médias estandardizada” (d de Cohen) entre os 0 e os 3 meses, para o NCI e PD. Para o cálculo da sua variância, é necessário ter em conta a correlação que existe entre as duas médias, visto terem sido obtidas da mesma amostra (medidas repetidas em tempos diferentes). Assim, inicialmente foram calculados os coeficientes de correlação (r) entre os valores das médias do baseline e 3 meses utilizando a fórmula abaixo (Higgins et al., 2019):

$$r = \frac{SD_{baseline}^2 + SD_{3m}^2 - SD_{diferença\ 0-3m}^2}{2 \times SD_{baseline} \times SD_{3m}}$$

SD: desvio padrão (do inglês, *standard deviation*)

r: coeficiente de correlação

3m: 3 meses

A seguir, as magnitudes de efeito (ME) para a diferença de médias estandardizadas (d de Cohen) entre o *baseline* e os 3 meses foram calculadas pelo método “*raw score standardization*” para medidas repetidas na mesma população (Lakens, 2013).

A variância do d de Cohen só foi possível ser calculada em alguns artigos (Jose et al., 2016; John et al., 2015; Pattnaik et al., 2015; Faramarzi et al., 2017), naqueles em que não foi possível, utilizou-se o “r médio” para calcular esta variância associada (Var (d)). Portanto, duas fórmulas foram utilizadas para o cálculo das magnitudes de efeito *standard* e a variância associada, as quais estão descritas a seguir (Lakens, 2013):

Para medidas repetidas:

$$d \text{ de Cohen} = \frac{M_{\text{diferença 0-3m}}}{(SD)}$$

SD: desvio padrão (do inglês, *standard deviation*) do baseline

$M_{\text{diferença 0-3m}}$: média da diferença entre 0 e 3 meses

$$Var(d) = \frac{2(1-r)}{n} + \frac{d_r^2}{2 \times n}$$

Var (d): variância associada a magnitude de efeito d de Cohen

r: coeficiente de correlação

n: número de amostra

4.7 Meta-Análise

Com as magnitudes de efeito e respectivas variâncias calculadas, demos início à meta-análise. Foi necessário realizar uma meta análise em rede, pois pretendemos comparar mais de dois grupos de tratamento.

Os cálculos estatísticos foram realizados com o auxílio do website do GeMTC (gemtc.drugis.org), o qual permite executar a síntese de evidências com base num modelo de efeitos aleatórios multinível bayesiano, após o *upload* do conjunto de dados do estudo (GeMTC Manual; Morettin & Bussab, 2010). Para ter um suporte estatístico associado ao resultado do gráfico “*Forest Plot*”, realizou-se um teste Z a partir da magnitude de efeito e do erro padrão. O teste Z é feito aos pares e foi usado para fazer

inferências, ou seja, determinar se a diferença entre a média da amostra e da população é grande o suficiente para ser estatisticamente significativa (Morettin & Bussab, 2010). Logo, quando obtemos um valor inferior a 0.05, significa que existe uma diferença estatisticamente significativa entre os dois subgrupos do Forest Plot avaliado.

5. RESULTADOS

5.1 Pesquisa e seleção de artigos

Após uma pesquisa estratégica realizada em três bases de dados, foram encontrados um total de 1095 artigos; 241 artigos no PubMed, 154 na LILACS, 691 na Cochrane (Tabela 1). Adicionalmente, nove artigos foram selecionados através da pesquisa manual realizada observando os títulos dos artigos presentes na secção das referências bibliográficas dos artigos selecionados. Após identificar estudos duplicados, 762 artigos foram incluídos para serem escrutinados com base no título e resumo. Destes, 716 artigos foram excluídos e apenas 46 artigos foram selecionados para leitura completa. Ao avaliar os critérios de inclusão e exclusão, 21 artigos foram incluídos na análise qualitativa. Finalmente, 15 artigos foram selecionados para a análise quantitativa após avaliação final dos resultados apresentados e da qualidade da metodologia utilizada. A Figura 3 mostra o fluxograma representativo desta etapa de seleção, inclusão e exclusão de artigos.

Tabela 1. Estratégia de busca realizada nas seguintes bases de dados: Pubmed, Cochrane e Lilacs. Resultado total: artigos (RCT) publicados até 2020. Resultado parcial: artigos (RCT) publicados nos últimos 10 anos (2010 e 2020).

Termos Utilizados	Base de dados					
	Pubmed		Cochrane		Lilacs	
	Resultado total	Resultado parcial	Resultado total	Resultado parcial	Resultado total	Resultado parcial
1. Chlorhexidine	1624	722	4442	2485	151	102
2. Chlorhexidine Gel	177	80	229	127	12	12
3. Chlorhexidine Chip	23	3	36	12	-	-
4. drug delivery systems OR local drug delivery	7870	2699	6936	3739	60	40
5. periodontitis OR periodontal disease	4441	2162	9894	5765	4.153	2.523
6. subgingival curettage OR scaling and root planning OR full mouth disinfection	739	357	626	394	4	4
1 AND 4	61	15	61	31	368	176
1 AND 5	458	178	965	553	33	22
1 AND 6	94	42	112	68	5	5
1 AND 5 AND 6	92	40	101	59	1	1
1 AND 4 AND 5 AND 6	10	4	4	3	-	-
2 AND 5	64	28	138	91	8	4
2 AND 5 AND 6	17	7	23	17	8	-
3 AND 5	22	3	48	16	-	-
3 AND 5 AND 6	8	1	1	-	-	-
(1 OR 2 OR 3 OR 4) AND (5 OR 6)	612	241	1179	691	298	154

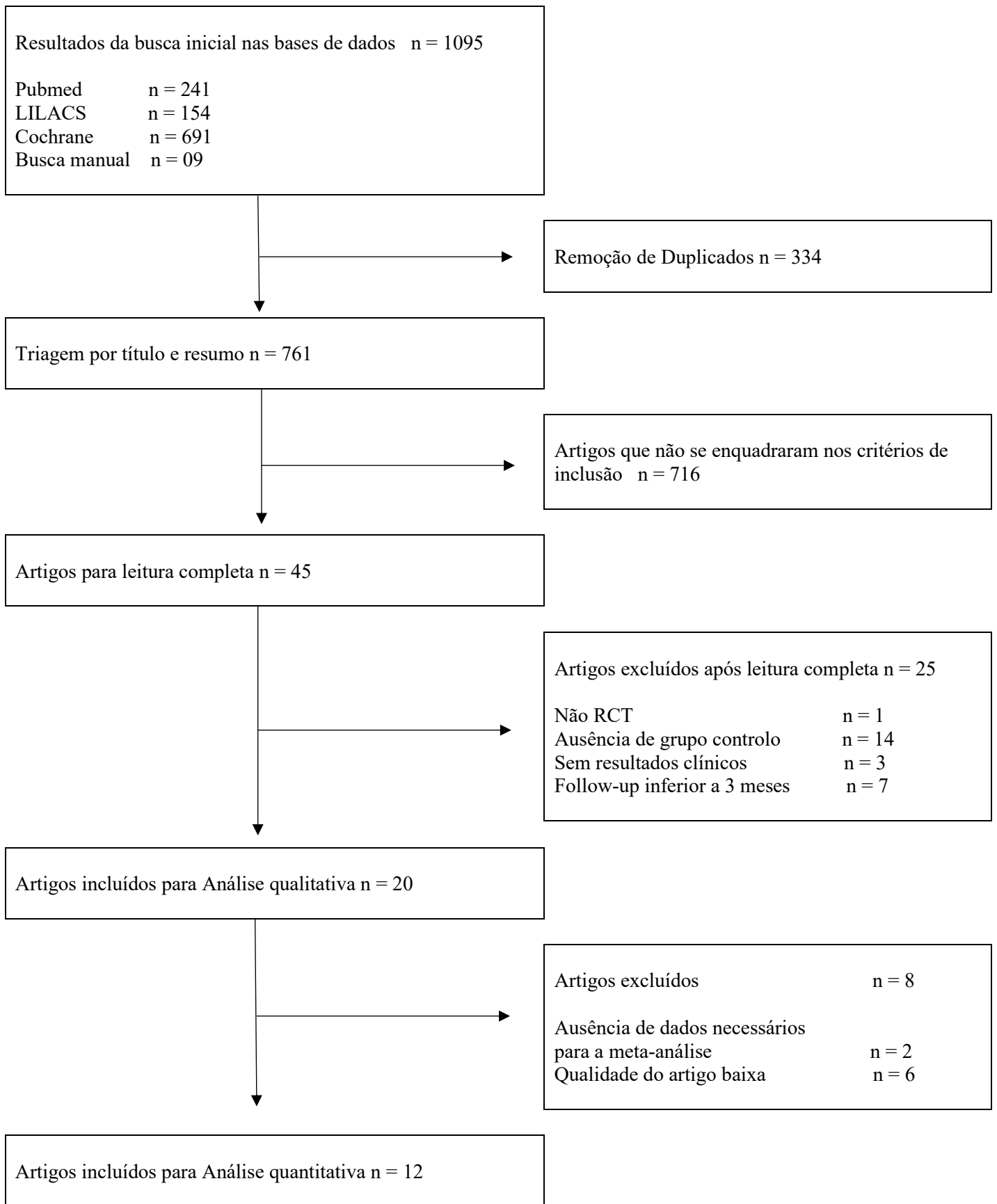


Figura 3. Fluxograma representativo da inclusão de artigos neste estudo.

5.2 Descrição dos Artigos

A tabela 2 resume os artigos incluídos na análise qualitativa e quantitativa. Todos os artigos incluídos trazem informações estatísticas relativas às diferenças nos parâmetros clínicos periodontais após a aplicação local na bolsa periodontal do gel ou chip de clorhexidina.

Ao todo, 20 artigos foram selecionados para a análise qualitativa, dos quais 11 comparavam a utilização de um gel de clorhexidina com a RAR (Faramarzi et al., 2017; Fonseca et al., 2015; Phogat et al., 2014; Jain et al., 2013; Chitsazi et al., 2013; Chauhan et al., 2013; Matezans et al., 2013; Santos et al., 2013; Verma et al., 2012; Kranti et al., 2010; Vadiati Saberi, Radafshar, Khanjani & Fathi, 2015); 8 utilizaram o chip de CHX como terapia coadjuvante (Singh, Sridhar, Shrihatti, & Mandloy, 2017; Jose et al., 2016; Medaiah et al., 2014; John et al., 2015; Sakellari, Ioannidis, Antoniadou, Slini & Konstantinidis, 2010; Kumar, Reddy & Chava, 2014; Pattnaik et al., 2015; Gonzales et al., 2011); e um artigo comparou os 3 tratamentos: chip, gel e RAR (Lecic et al., 2016). Oito estudos são do tipo paralelo (intergrupo), e 12 são do tipo *split-mouth*. Destes, apenas três utilizaram um placebo associado ao controlo (RAR). De entre os 12 estudos envolvendo o uso de gel de clorhexidina, 8 aplicaram um gel de CHX à base de xantano com concentração de 1.5%, os outros 4 estudos reportaram o uso de géis contendo 0.2%, 0.5% e 1% de CHX, sem xantano na sua composição. O número de amostras variou desde 5 a 46 pacientes por grupo.

O momento e frequência da aplicação tanto do gel como do chip de clorhexidina teve variação entre os estudos (tabela 2). Alguns estudos incluíram pacientes com fatores que alteram o desenvolvimento da doença periodontal como Diabetes *mellitus* tipo 2 (Faramarzi et al., 2017; Santos et al., 2013) e fumadores (Sakellari et al., 2010; Matezans et al., 2013; Fonseca et al., 2015).

Tabela 2. Características dos artigos incluídos.

Tipo de Terapia coadjuvante	Estudo	Participantes N (C/T)	Critérios de Inclusão	Metodologia		Acompanhamento (meses)
				Tipo de CHX	Modo de aplicação	
CHX Gel	Famarzi et al. (2017)	68 (34/34) Estudo intergrupo	Pelo menos 8 dentes com PS 4-8mm	1.5% gel de XAN-CHX	Uma vez após segunda RAR e 2 semanas após RAR	3 e 6
	Lecic et al. (2016)	5 (5/5) Split-mouth	Pelo menos dois dentes bilaterais com PS \geq 5mm	0.5% gel de CHX	3 vezes dentro de 10 min	1 e 3
	Fonseca et al. (2015)	30 (15/15) Estudo intergrupo	Periodontite moderada a severa e pelo menos 18 dentes naturais	1% gel de CHX	Uma vez no <i>baseline</i>	3 e 6
	Phogat et al. (2014)	30 (30/30) Split-mouth	Pelo menos 3 sítios interproximais não adjacentes com PS 4-8 mm	1.5% gel de XAN-CHX	Uma vez no <i>baseline</i> , 10 e 20 dias depois	1 e 3
	Jain et al. (2013)	30 (30/30) Split-mouth	2 localizações no mesmo quadrante com PS 5-7 mm	1.5% gel de XAN-CHX	Uma vez no <i>baseline</i>	1.5, 3, 6
	Chitsazi et al. (2013)	20 (20/20) Split-mouth	Uma localização por quadrante com PS \geq 4 mm e HS positivo	1.5% gel de XAN-CHX	Uma vez no <i>baseline</i>	1 e 3
	Chauhan et al. (2013)	40 (20/20) Estudo intergrupo	Pelo menos 8 dentes com PS 4-8 mm	1.5% gel de XAN-CHX	Uma vez no <i>baseline</i>	1 e 3
	Matesanz et al. (2013)	22 (12/10) Estudo intergrupo	Pelo menos 16 dentes, sendo pelo menos 3 dentes por quadrante com 4-10 localizações com PS > 4 mm e HS positivo	1.5% gel de XAN-CHX	Uma vez no <i>baseline</i>	1, 3 e 6
	Santos et al. (2013)	37 (18/19) Estudo intergrupo	Pelo menos 15 dentes, 30% dos sítios com PS e NCI > 4 mm	1% gel de CHX	3 vezes dentro de 10 min no <i>baseline</i>	3, 6 e 12
	Verma et al. (2012)	46 (46/46) Split-mouth	Pelo menos duas localizações interproximais não adjacentes com PS 5-8mm e HS positivo	1.5% gel de XAN-CHX	Uma vez 1 mês após RAR.	1 e 3
Kranti et al. (2010)	10 (10/10) Split-mouth	Pelo menos 4 sítios com PS 5-8 mm	1.5% gel de XAN-CHX	Uma vez no <i>baseline</i>	3 e 6	

	Vadiati Saberi et al. (2017)	31 (31/31) Split-mouth	Pelo menos 4 sítios com PS 4-6 mm	0.2% gel de CHX	Uma vez no <i>baseline</i>	2, 3 e 6
CHX Chip	Singh et al. (2017)	40 (40/40) Split-mouth	Pelo menos 3 localizações com PS 5-8 mm	Periocol-CG	Uma vez no <i>baseline</i>	1 e 3
	Lecic et al. (2016)	5 (5/5) Split-mouth	Pelo menos dois dentes bilaterais com PS \geq 5mm	Periochip®	Uma vez no <i>baseline</i>	1 e 3
	Jose et al. (2016)	15 (15/15) Split-mouth	Pelo menos 15 dentes e um sítio por quadrante com PS 5-7 mm	Periocol –CG	Uma vez no <i>baseline</i>	1 e 3
	Medaiah et al. (2014)	15 (15/15) Split-mouth	Pelo menos três sítios com PS 5-8 mm e 4 dentes por quadrante	Periochip®	Uma vez no <i>baseline</i>	1 e 3
	John et al. (2015)	20 (20/20) Split-mouth	Pelo menos uma localização por sextante com PS 6-7 mm e HS positivo	Periocol –CG	Uma vez no <i>baseline</i>	3
	Sakellari et al. (2010)	50 (25/25) intergrupo	Pelo menos 20 dentes e 4 localizações com PS 5-7 mm	Periochip®	Uma vez no <i>baseline</i>	1, 3 e 6
	Gonzales et al. (2011)	24 (12/12) intergrupo	Pelo menos 12 dentes com uma localização com PS \geq 5 mm e HS positivo	Chip de CHX	Uma vez no <i>baseline</i> após profilaxia e novamente após 10 dias, depois da RAR.	1, 3 e 6
	Kumar et al. (2014)	20 (10/10) intergrupo	Pelo menos uma localização em molares com PS \geq 5 mm	Periocol –CG	Uma vez no <i>baseline</i>	1 e 3
	Pattnaik et al. (2015)	20 (20/20) Split-mouth	Presença de primeiros molares maxilares com dentes adjacentes a mesial e distal e que apresentem PS > 6 mm e HS positivo	Periocol –CG	Uma vez no <i>baseline</i>	1 e 3

N: total de participantes; C: total no grupo controlo; T: total no grupo teste, PS: profundidade a sondagem, HS: hemorragia à sondagem, CHX: clorhexidina, min: minutos, XAN-CHX: gel de clorhexidina imerso em xantano.

5.3 Risco de Enviesamento

O risco de enviesamento na meta-análise foi analisado para todos os artigos selecionados para a análise qualitativa. Todos os estudos eram estudos clínicos randomizados. Seis estudos não descreveram adequadamente como foi realizada a randomização e alocação dos participantes (Vadiati Saberi et al., 2015; Phogat et al., 2014; Chauhan et al., 2013; Jain et al., 2013; Verma et al., 2012; Kumar et al., 2014). Além disso, 5 estudos não esclareceram em detalhes os métodos utilizados para ocultação dos voluntários, profissionais a executar o tratamento e dos examinadores dos parâmetros clínicos (Vadiati Saberi et al., 2015; Phogat et al. 2014; Chauhan et al. 2013; Jain et al 2013; Kumar et al., 2014).




No geral, dos 20 artigos, seis foram avaliados como apresentando alto risco de viés, sendo excluídos da análise quantitativa devido à possibilidade de comprometer os resultados avaliados (Kumar et al., 2014; Vadiati Saberi et al., 2015; Phogat et al., 2014; Chauhan et al., 2013; Jain et al., 2013; Verma et al., 2012). No final, 14 estudos foram considerados como apresentando um baixo risco de viés, sendo incluídos na análise quantitativa. O resumo desta análise de qualidade encontra-se representado na Figura 4 e na Tabela 3.



Figura 4. Gráfico com dados em percentagem representativo da avaliação de risco de viés para os 20 artigos incluídos na análise qualitativa.

Tabela 3. Avaliação do risco de viés com a ferramenta RoB 2 (Sterne et al., 2019).

Estudo	Teste	Controle	C1	C2	C3	C4	C5	Viés Global	
Singh 2017	RAR + Chip	RAR	+	+	+	+	+	+	
Jose 2016	RAR + CHIP	RAR	+	+	+	+	+	+	
John 2015	RAR + CHIP	RAR	+	+	+	+	+	+	
Pattnaik 2015	RAR + CHIP	RAR	+	+	+	+	+	+	
Kumar 2014	RAR + CHIP	RAR	+	?	+	-	+	-	Excluído
Medaiah 2014	RAR + CHIP	RAR	+	+	+	+	+	+	
Gonzales 2011	RAR + CHIP	RAR	+	+	+	+	+	+	
Sakellari 2010	RAR + CHIP	RAR	+	+	+	+	+	+	
Faramarzi 2017	RAR + GEL	RAR	+	+	+	+	+	+	
Lecic 2016	RAR + GEL	RAR + Solução de CHX	+	+	+	+	+	+	
Saberi 2015	RAR + GEL	RAR	?	-	+	?	+	-	Excluído
Fonseca 2015	FMD + GEL	FMD	+	?	+	+	+	+	
Phogat 2014	RAR + GEL	RAR	?	?	+	-	+	-	Excluído
Chauhan 2013	RAR + GEL	RAR	?	?	+	-	+	-	Excluído
Chitazi 2013	RAR + GEL	RAR	+	?	+	+	+	+	
Jain 2013	RAR + GEL	RAR	?	-	+	+	+	-	Excluído
Matesanz 2013	RAR + GEL	RAR + Placebo	+	+	+	+	+	+	
Santos 2013	FMSRP + GEL	FMSRP + Placebo	+	+	+	?	+	+	
Verma 2012	RAR + GEL	RAR	?	-	?	-	+	-	Excluído
Kranti 2010	RAR + GEL	RAR + Placebo	+	+	+	+	+	+	

 : Baixo risco
  : Algumas preocupações
  : Alto risco

C1: Processo de randomização

C2: Desvios das intervenções pretendidas

C3: Ausência de dados de resultados

C4: Mensuração do resultado

C5: Seleção do resultado relatado

5.4 Síntese dos Resultados dos Estudos

Todos os artigos demonstram, após 3 meses, melhorias significativas dentro do mesmo grupo em todos os parâmetros periodontais (IP, IG ou HS, PS e NCI), independentemente de ter sido realizado apenas RAR ou ter sido utilizado um agente coadjuvante; exceto o NCI no estudo de Lecic et al. (2016) e a PS no estudo de Singh et al. (2017) (Tabela 4). Todavia, quando a comparação estatística entre o grupo teste (chip ou gel de clorohexidina) e controle (RAR com ou sem placebo) foi realizada, de uma forma geral, não houve consenso entre os autores sobre a eficácia clínica da utilização de gel ou chip à base de clorohexidina como coadjuvante à RAR.

Ao avaliar a utilização do gel de clorohexidina, após 3 meses, foi observada uma melhoria significativa na PS por vários autores ao compararem o grupo teste e controle (Kranti et al., 2010; Verma et al., 2012; Jain et al., 2013; Chauhan et al., 2013; Fonseca et al., 2015; Vadiati Saberi et al., 2015). Porém, alguns autores não observaram nenhuma diferença entre os grupos (Lecic et al., 2016; Santos et al., 2013). Outros autores observaram uma melhoria maior na PS e nos outros parâmetros periodontais quando o gel foi utilizado, mas sem diferença significativa com o controle (Faramarzi et al., 2017; Matezans et al., 2013). Chitsazi et al. (2013) observaram uma redução significativa entre os grupos apenas na hemorragia à sondagem após 3 meses (Chitsazi et al., 2013).

Em relação ao uso do chip de clorohexidina, a literatura também mostra resultados diversos independente da formulação/marca do chip utilizado. Enquanto que cinco artigos mostram diferenças significativas para a PS entre a utilização de chip e o uso de apenas raspagem radicular (Singh et al., 2017; Lecic et al. 2016, Jose et al., 2016; Pattnaik et al., 2015; John et al., 2015), quatro observaram que todos os parâmetros periodontais (IP, IG ou HS, PS e NCI) melhoram em ambos os tratamentos (RAR e RAR + chip), mas sem diferenças significativas entre eles (Kumar et al., 2014; Gonzales et al., 2011; Medaiah et al., 2014; Sakellari et al., 2010).

Diferenças significativas entre o grupo teste e grupo controle em relação ao ganho de nível clínico de inserção foram observadas em apenas três estudos que utilizaram o chip de CHX como terapia coadjuvante (Singh et al., 2017; Jose et al., 2016; Pattnaik et al., 2015).

Tabela 4. Dados clínicos dos estudos incluídos na meta-análise referentes aos parâmetros periodontais avaliados pelos autores entre o baseline (0) e 3 meses (3m) após o tratamento coadjuvante periodontal selecionado (chip ou gel de clorexidina) em comparação com o tratamento controlo de raspagem e alisamento radicular. IP: índice de placa; IG: índice gengival; HS: hemorragia à sondagem; PS: profundidade de sondagem; NCI: nível clínico de inserção.

Índices periodontais

Tipo de Terapia Coadjuvante	Estudo (ano)	IP		IG		HS		PS		NCI		
		0	3m	0	3m	0	3m	0	3m	0	3m	
CHX Gel	Faramarzi et al. (2017)	Controlo	62±14	16±10	1.65±0.65	0.83±0.55	-	-	5.41±0.76	3.67±0.83	4.67±0.54	3.90±0.74
		Teste	58±24	12±6	1.85±0.84	0.96±0.65	-	-	5.41±0.80	3.48±0.56	5.06±0.67	4.19±0.79
	Lecic et al. (2016)	Controlo	1.38 ± 0.23	0.41 ± 0.11	1.80 ± 0.41	0.70 ± 0.47	-	-	5.25±0.55	3.25±0.55	4.05±1.35	3.20±0.76
		Teste	1.30±0.27	0.41 ± 0.05	1.70 ± 0.47	0.40 ± 0.50	-	-	5.05 ± 1.00	2.95±0.75	3.75±1.20 ^x	3.40±0.82 ^x
	Fonseca et al. (2015)	Controlo	38.90±20.61	28.40±12.77	31.84±23.17	11.07±14.21	-	-	2.27±0.60	2.09±0.52	2.39±0.99	2.17±0.77
		Teste	45.11±22.15	26.28±14.86	28.37±24.69	6.5±5.78	-	-	2.10± 0.50	1.50±0.38	2.84 ± 0.95	2.48±0.81
	Chitsazi et al. (2013)	Controlo	-	-	-	-	90±12.56	21.25±9.1	4.9±0.78	3.25±0.65	3.9±0.58	3.4±0.60
		Teste	-	-	-	-	95±10.25	5±10.2	5.05±0.75	3.75±0.79	4.15±0.67	3.67±0.65
	Matesanz et al. (2013)	Controlo	0.37±0.07	0.27±0.07	-	-	0.37±0.06	0.25±0.06	3.73±0.13	3.54±0.13	4.72±0.36	4.60±0.36
		Teste	0.26±0.08	0.31±0.08	-	-	0.56±0.06	0.33±0.06	3.58±0.15	3.32±0.15	4.31±0.31	4.12±0.31
Santos et al. (2013)	Controlo	-	-	-	-	31.3±22.4	15.7±11.3	3.7±0.8	3.0±0.5	4.4±0.99	3.9±0.87	
	Teste	-	-	-	-	33.9±18.2	17.4±14.9	3.4±0.5	2.9 ±0.4	4.1±0.85	3.7±0.92	
CHX Chip	Singh et al. (2017)	Controlo	1.58±0.78	0.80±0.56	1.64±0.58	1.21±0.42	-	-	3.99±0.54 ^x	3.90±0.64^x	4.09±0.56	3.99±0.66
		Teste	1.58±0.79	0.76±0.56	1.71±0.54	1.14±0.45	-	-	4.04±0.55	2.84±0.42	4.11±0.53	2.84±0.43
	Lecic et al. (2016)	Controlo	1.19 ± 0.33	0.44 ± 0.04	1.40 ± 0.50	0.60 ± 0.50	-	-	5.25±1.01	3.40±0.75	3.90±1.02	2.95±1.05
		Teste	1.26 ± 0.36	0.45 ± 0.04	1.65 ± 0.48	0.26 ± 0.56	-	-	5.70±0.97	2.75±0.96	3.70±1.41	2.70±1.75

Jose et al. (2016)	Controlo	2.03±0.16	0.73±0.41	2.13±0.23	0.82±0.51	-	-	6.07±0.80	4.60±0.74	11.47±1.40	10.0±1.06
	Teste	2.07±0.24	0.60±0.16	2.12±0.27	0.78±0.36	-	-	6.00±0.85	3.33±0.90	11.53±1.24	8.87±0.92
John et al. (2015)	Controlo	2.20±0.45	1.44±0.36	2.60±0.43	1.80±0.23	-	-	6.2±0.79	5.10±0.99	6.50±1.08	5.50±1.43
	Teste	2.07±0.39	1.22±0.30	2.52±0.42	1.07±0.50	-	-	6.5±0.53	4.60±0.52	6.90±0.74	5.00±0.94
Pattnaik et al. (2015)	Controlo	-	-	1.92±0.48	0.99±0.48	-	-	6.52±1.15	4.94±1.03	6.27±1.22	4.97±1.10
	Teste	-	-	1.79±0.43	0.84±0.43	-	-	6.42±1.04	4.07±0.64	6.28±1.01	3.98±0.98
Medaiah et al. (2014)	Controlo	-	-	-	-	-	-	6.06±0.79	3.26±1.09	6.06±0.79	3.26±1.09
	Teste	-	-	-	-	-	-	5.93±0.59	3.33±1.23	6.13±0.63	3.60±1.35
Sakellari et al. (2010)	Controlo	-	-	-	-	0.66±0.3	0.25±0.24	5.69±0.67	3.80±1.02	6.38 ± 1.0	5.15±1.47
	Teste	-	-	-	-	0.59±0.35	0.48±0.29	5.62 ± 0.92	3.79±0.69	6.47 ± 0.85	5.46±1.06

Negrito: Há diferença significativa entre o grupo teste e o grupo controlo para o parâmetro avaliado.

* sobrescrito: não há diferença significativa entre os parâmetros avaliados intragrupo no período de 0 a 3 meses.

“-” representa dados não fornecidos pelo artigo.

5.5 Pré Meta-análise

Uma análise quantitativa foi realizada incluindo os artigos com follow-up até 3 meses e que continham todos os dados necessários envolvendo PS e NCI. Dentro dos 14 artigos selecionados para avaliação quantitativa, nem todos os artigos continham os dados necessários para realizar a meta-análise. Portanto, quando haviam dados ausentes, um e-mail foi enviado para cada autor solicitando os dados em falta. Apenas um autor facultou os dados necessários para efetuar as estatísticas da meta-análise (Fonseca et al., 2015). Não obtivemos respostas de 2 autores (Gonzales et al., 2011; Kranti et al., 2010). Devido à ausência de dados importantes, esses dois últimos estudos foram excluídos da meta-análise. Assim, 12 artigos foram incluídos na meta análise em rede com a finalidade de comparar a eficácia dos diferentes tratamentos. Entretanto, um desses artigos (Lecic et al., 2016) comparou tanto o chip de CHX com a RAR, como também o Gel de CHX com a RAR, totalizando 13 estudos comparativos.

5.5.1 *Magnitudes de efeito e variâncias associadas*

Com os valores da magnitude de efeito e variância resultantes da pré meta-análise foi elaborada a Tabela 5 abaixo. Para entender o significado destes valores, deve-se saber que um valor negativo indica que houve uma melhoria no parâmetro avaliado. Nesse caso, o valor negativo indica tanto um ganho de nível clínico de inserção (NCI), como também uma redução da profundidade de sondagem (PS), ou seja, quanto mais negativo o valor apresentado, maior a redução da PS e maior o ganho de NCI, logo maior a eficácia do tratamento. Observa-se que, em média, a magnitude de efeito do chip é mais negativa que as outras duas modalidades, logo mostrou ter uma eficácia superior.

Tabela 5. Tabela contendo a magnitude de efeito (ME) e a variância (VAR) entre o baseline e 3 meses para o grupo controle e grupo teste para a profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NCI).

Tipo de Terapia Coadjuvante	Estudo (ano)	Grupo	n	PS		NCI	
				ME	VAR	ME	VAR
CHX Gel	Faramarzi et al. (2017)	RAR	34	-2,289	0,104	-1,426	0,062
		XanGel	34	-2,412	0,121	-1,299	0,054
	Lecic et al. (2016)	RAR	5	-3,636	1,722	-0,630	0,209
		Gel	5	-2,1	0,841	-0,292	0,177
	Fonseca et al. (2015)	RAR	15	-0,3	0,136	-0,222	0,058
		Gel	15	-1,2	0,181	-0,379	0,061
	Chitsazi et al. (2013)	RAR	20	-2,115	0,211	-0,862	0,061
		XanGel	20	-1,733	0,175	-0,716	0,055
	Matesanz et al. (2013)	RAR+Placebo	10	-1,461	0,218	-0,333	0,161
		XanGel	12	-1,733	0,306	-0,613	0,086
	Santos et al. (2013)	RAR+Placebo	19	-0,875	0,125	-0,505	0,051
		Gel	18	-1	0,138	-0,471	0,053
CHX Chip	Singh et al. (2017)	RAR	40	-0,166	0,028	-0,179	0,022
		Periocol-CG	40	-2,181	0,087	-2,396	0,093
	Lecic et al. (2016)	RAR	5	-1,831	0,558	-0,931	0,256
		Periochip®	5	-3,041	1,147	-0,709	0,219
	Jose et al. (2016)	RAR	15	-1,837	0,193	-1,050	0,073
		Periocol-CG	15	-3,141	0,403	-2,145	0,203
	John et al. (2015)	RAR	20	-1,392	0,090	-0,926	0,038
		Periocol-CG	20	-3,584	0,392	-2,568	0,210
	Pattnaik et al. (2015)	RAR	20	-1,373	0,084	-1,066	0,058
		Periocol-CG	20	-2,259	0,198	-2,277	0,172
	Medaiah et al. (2014)	RAR	15	-3,544	0,493	-3,544	0,475
		Periochip®	15	-4,406	0,721	-4,016	0,594
	Sakellari et al. (2010)	RAR	25	-2,820	0,203	-1,230	0,064
		Periochip®	25	-1,989	0,123	-1,188	0,062

5.6 Meta-Análise

A partir da magnitude de efeito e com a realização da meta-análise, pudemos obter variadas relações entre os grupos dos estudos, as quais estão representadas nas imagens e tabelas a seguir.

5.6.1 Diagrama de rede

Primeiramente, temos a figura 5, que representa um diagrama de rede dos 13 estudos incluídos, sendo o mesmo para os dois *outcomes* avaliados (Tabela 4). Este diagrama dá-nos as informações relativas à quantidade de comparações entre os tratamentos dentro dos artigos analisados nesta meta-análise. A espessura do traço é proporcional ao número de estudos em que esses dois métodos são comparados. Logo, quanto maior a espessura da linha entre dois tratamentos, maior o número de estudos que associam esses dois tratamentos. Em ambos os diagramas representados abaixo vemos que há mais informações sobre a comparação do chip de clorohexidina com a raspagem e alisamento radicular (RAR). Já o tamanho dos círculos reflete proporcionalmente a magnitude de efeito de cada tratamento, sendo a magnitude de efeito do tratamento feito com chip de clorohexidina a maior nos dois diagramas.

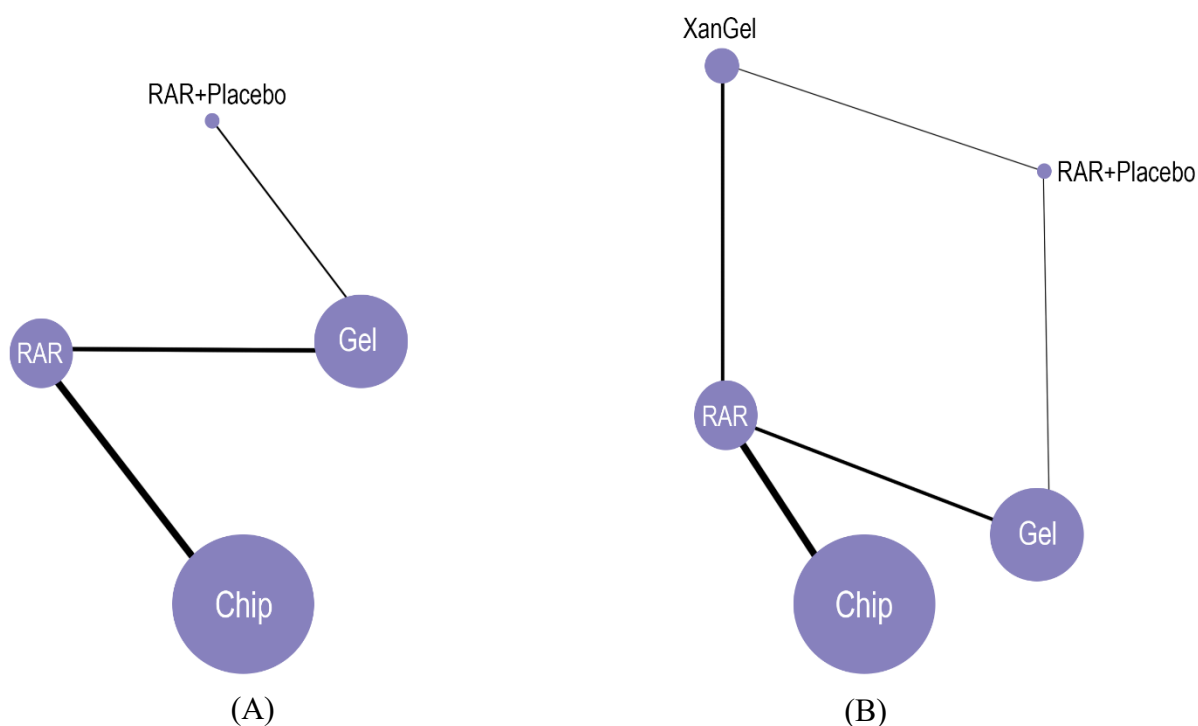


Figura 5. Diagrama em rede dos estudos incluídos nesta meta-análise tendo como referência o tratamento RAR+Placebo (A) O diagrama em rede mostra a comparação de informações entre os tratamentos com Chip e gel de clorohexidina com a RAR ou RAR+placebo; (B) Neste diagrama, o tratamento realizado com gel de clorohexidina foi dividido em dois subgrupos: gel com presença de xantano (XanGel) e gel sem xantano (Gel).

5.6.2 Gráfico de Funil

Posteriormente foi realizada uma comparação da distribuição dos estudos em termos de qualidade e eficácia de cada tratamento através de um gráfico de funil, conhecido como “*Funnel Plot*”, do inglês (Figura 6 e Figura 7). A interpretação deste gráfico pode ser feita da seguinte maneira: no eixo Y temos o erro padrão relativo a cada estudo. Quanto mais próximo está o ponto colorido da base do funil, maior o erro padrão e a incerteza; e à medida que o ponto se afasta da base, a incerteza diminui, surgindo estudos com melhor qualidade, representando estudos que tiveram tratamentos com melhor eficácia. Já o eixo X mostra que, à direita, temos os estudos com os tratamentos que apresentam magnitudes de efeito superiores à média total de todos os tratamentos, e o inverso ocorre à esquerda. Portanto, os estudos localizados mais próximos do topo e à direita da pirâmide, representam estudos de melhor qualidade, sendo indicativos de melhores resultados nos tratamentos.

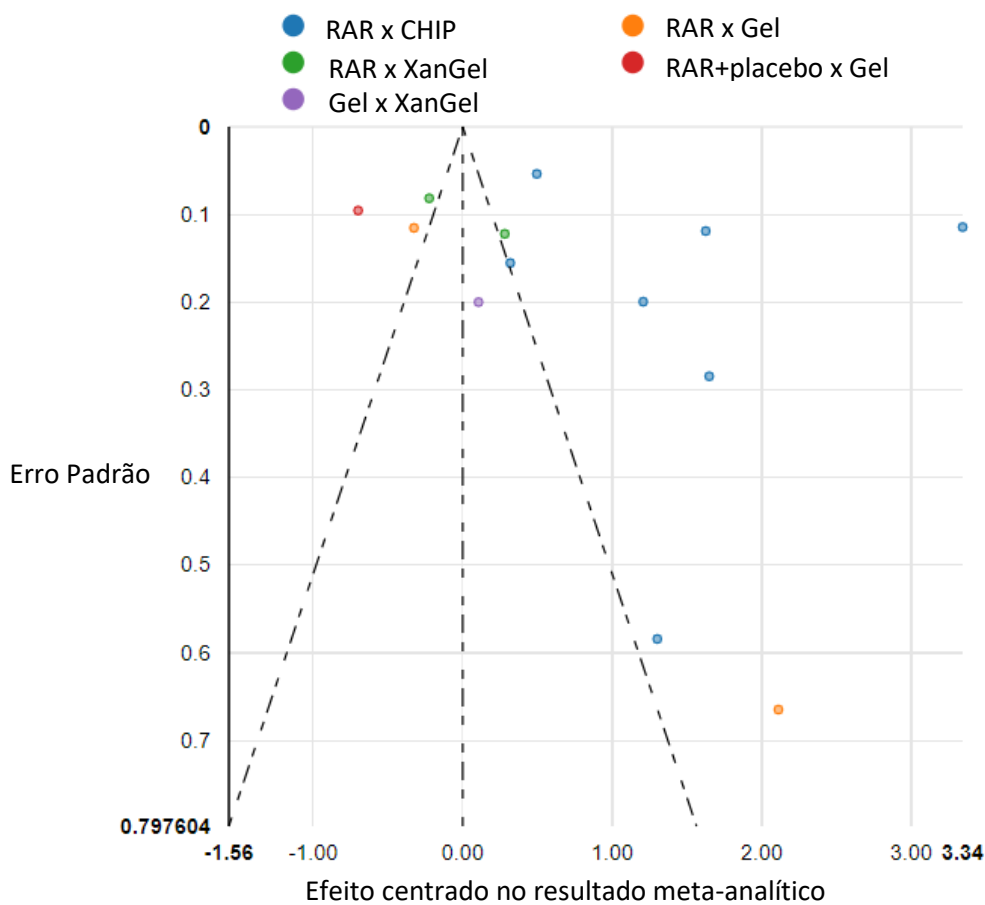


Figura 6. Gráfico em Funil para avaliação da qualidade dos estudos versus efeito, quando a PS foi utilizada como *outcome*.

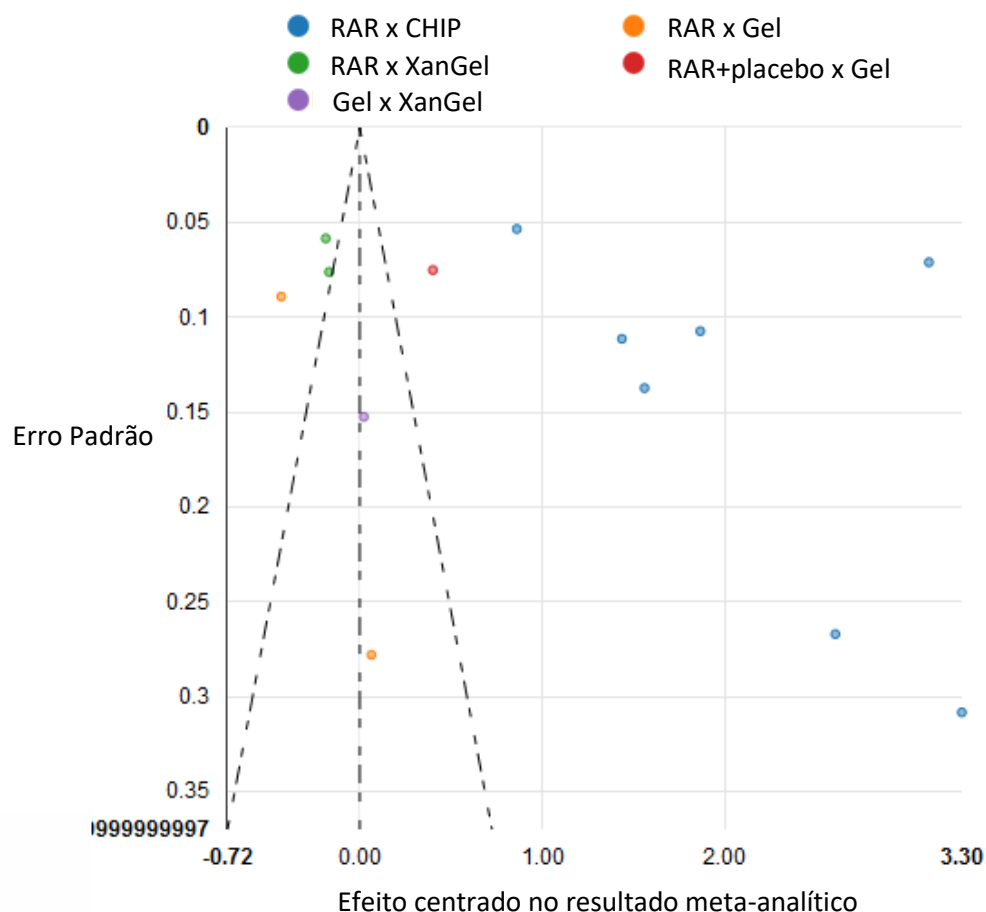
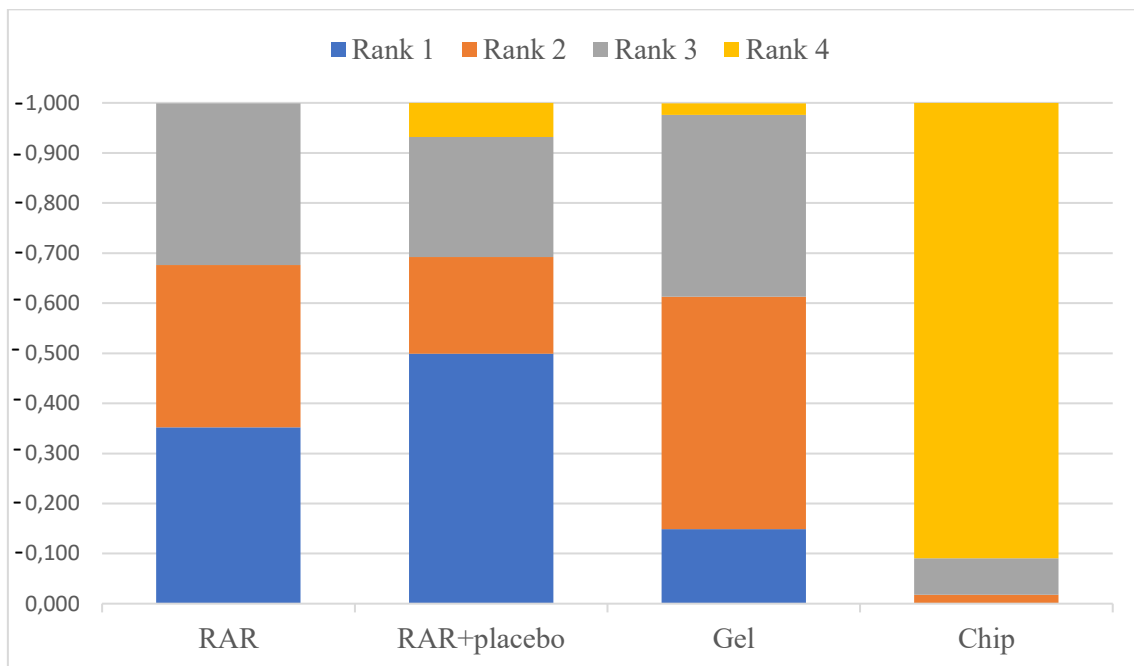


Figura 7. Gráfico em Funil para avaliação da qualidade dos estudos versus efeito, quando o NCI foi utilizado como *outcome*.

5.6.3 Rank da magnitude de efeito

As figuras abaixo representam a distribuição das probabilidades de cada tratamento pertencer a um determinado *Rank* de acordo com o valor da magnitude de efeito (Figura 8 e Figura 9). Quanto mais negativo o valor da magnitude de efeito de determinado tratamento, maior o Rank associado a este, e quanto maior o Rank, maior a eficácia do tratamento escolhido. Portanto, de acordo com os resultados desta meta-análise, verificamos que o tratamento realizado com o chip de clorhexidina tem maior probabilidade de pertencer a um maior Rank, indicando um tratamento mais eficaz na redução da PS e no ganho de NCI. Por outro lado, ao realizar apenas a raspagem e alisamento radicular (RAR) com ou sem placebo há maior probabilidade de pertencer ao RANK 1 ou 2, sendo este considerado um tratamento menos efetivo. Esses resultados são similares para os dois parâmetros periodontais selecionados como *outcome* (PS e NCI).

(A) Profundidade de Sondagem



(B) Nível Clínico de Inserção

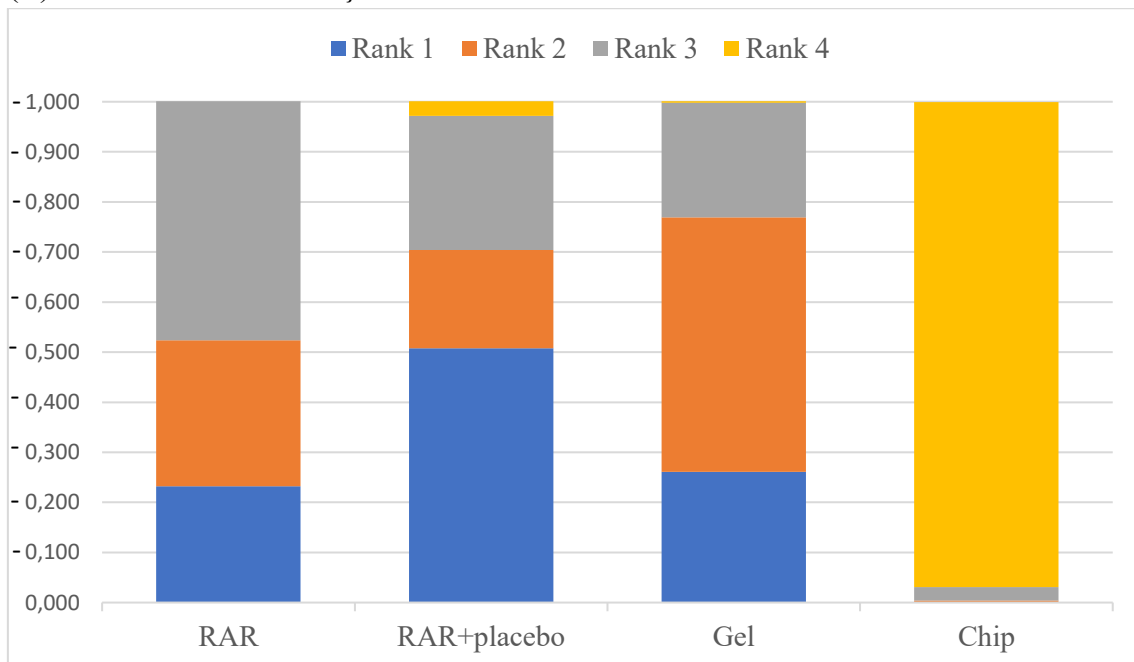
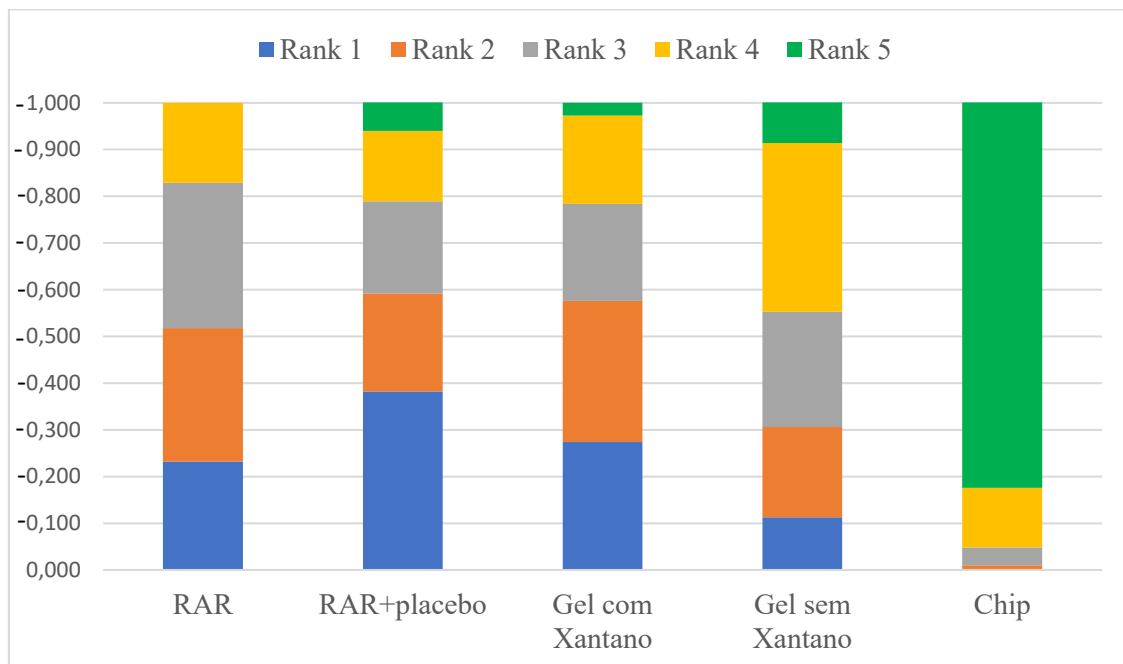


Figura 8. Gráfico empilhado do Rank da magnitude de efeito de cada tratamento. Neste gráfico observamos que para a profundidade de sondagem (A) o chip de clorhexidina pertence ao maior Rank (4), enquanto que o gel de clorhexidina está no Rank 2 e ambos os tratamentos controle de RAR estão no Rank 1. Já para o Nível clínico de Inserção (B), o chip de clorhexidina também pertence ao maior Rank (4) e o gel de clorhexidina está no Rank 2. Porém aqui temos que enquanto o controle associado ao placebo pertence ao Rank 1, o tratamento feito apenas com RAR está no Rank 3.

(A) Profundidade de Sondagem



(B) Nível Clínico de Inserção

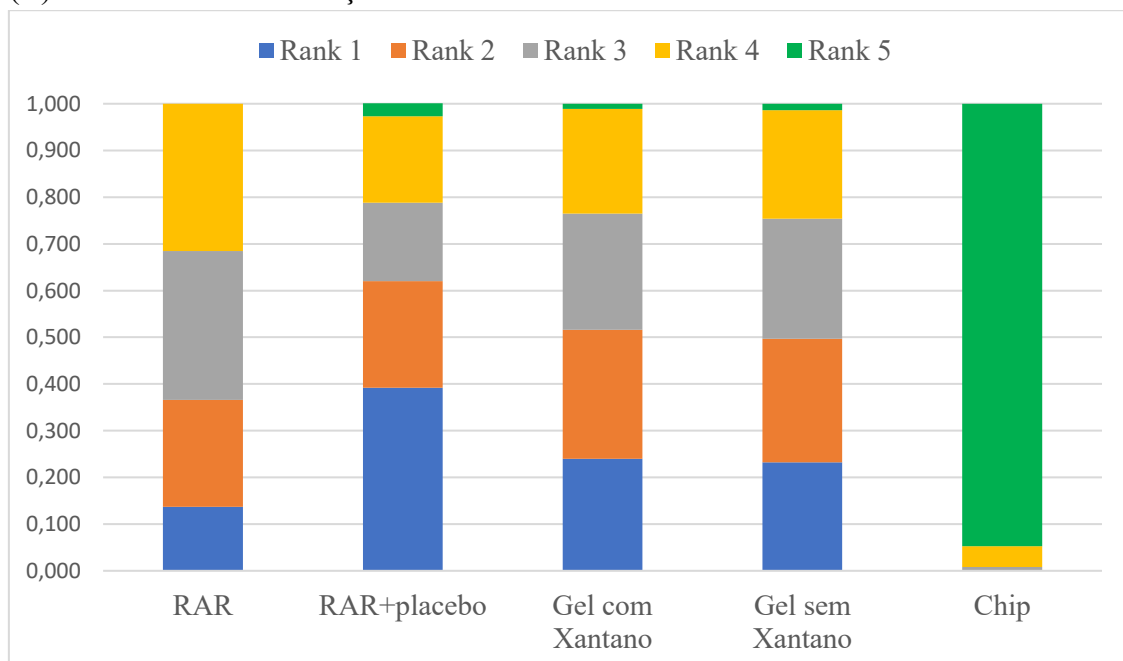


Figura 9. Gráfico empilhado do Rank da magnitude de efeito de cada tratamento, com a divisão do grupo gel em dois subgrupos de acordo com a presença de xantano em sua composição. (A) Neste gráfico observamos que o chip de cloro-hexidina pertence ao Rank 5, o gel de cloro-hexidina sem xantano está no Rank 4, a RAR está no Rank 3, o gel de cloro-hexidina com xantano está no Rank 2, e tratamentos controlo de RAR+placebo está no Rank 1. (B) Para o nível clínico de inserção, observa-se que o chip de cloro-hexidina pertence ao Rank 5, o gel de cloro-hexidina sem xantano está no Rank 2, a RAR está no Rank 3, o gel de cloro-hexidina com xantano está no Rank 2, e tratamentos controlo de RAR+placebo está no Rank 1.

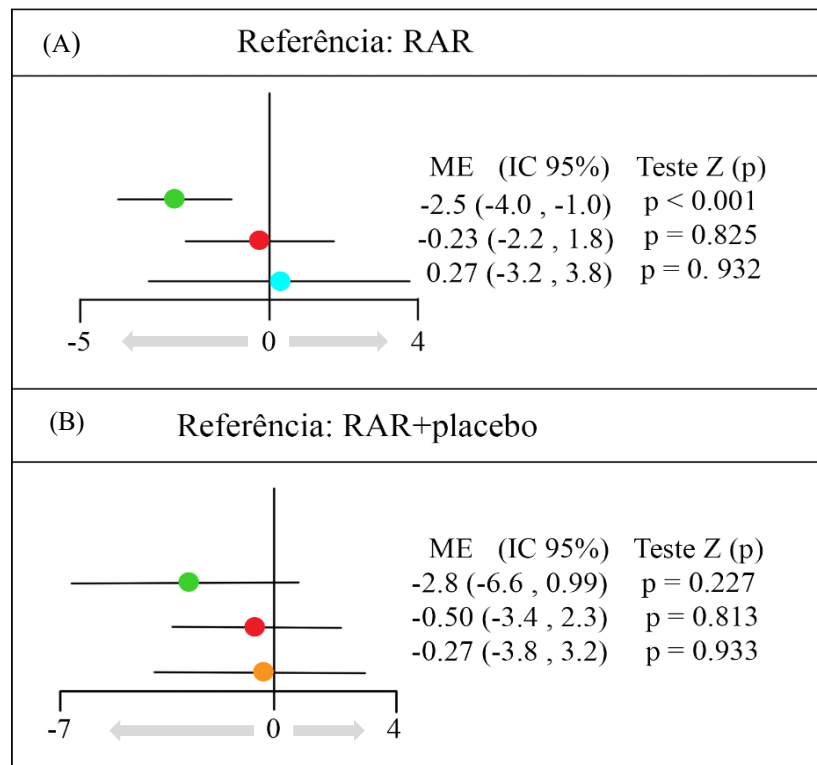
5.6.4 Forest Plot

A partir dos “*Forest Plot*”, pode-se comparar os tratamentos entre si, ajustados em relação ao tratamento selecionado como referência. Com a finalidade de avaliar também a influência da utilização de um placebo associado ao tratamento padrão, utilizamos ambos os controles como referência, gerando dois gráficos de “*Forest Plot*”. Neste tipo de gráfico, a linha vertical centrada no número zero representa a referência escolhida. Valores positivos (à direita) favorecem a referência, enquanto que os valores negativos (à esquerda) favorecem o tratamento selecionado. Portanto, quanto mais negativo, maior a eficácia do tratamento.

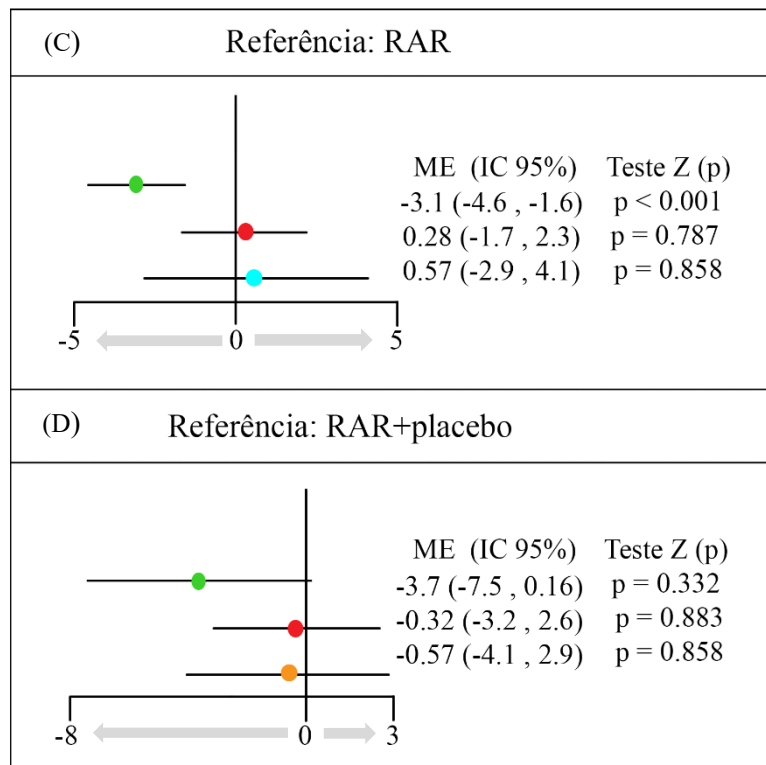
Resultados similares foram observados no *Forest Plot* para a meta-análise tendo a PS ou o NCI como *outcome*. Quando temos a RAR como referência, observa-se que o único tratamento cujo efeito no PS e no NCI é estatisticamente diferente da RAR é o chip de clorohexidina, pois os intervalos de confiança não cruzam o zero (figuras 10 e 11). O teste Z realizado entre os subgrupos confirma estatisticamente esse resultado, mostrando um $p < 0.05$ apenas quando o tratamento com o chip de clorexidina é comparado ao controle (RAR).

De maneira similar, quando utilizamos o RAR+placebo como referência, o chip de clorohexidina destaca-se com o valor mais negativo, logo como tratamento de maior eficácia, porém sem significância estatística (o intervalo de confiança cruza o zero), o que também foi confirmado pelo resultado do teste Z, mostrando valores de $p > 0.05$ (Figuras 10 e 11).

Profundidade de Sondagem



Nível Clínico de Inserção

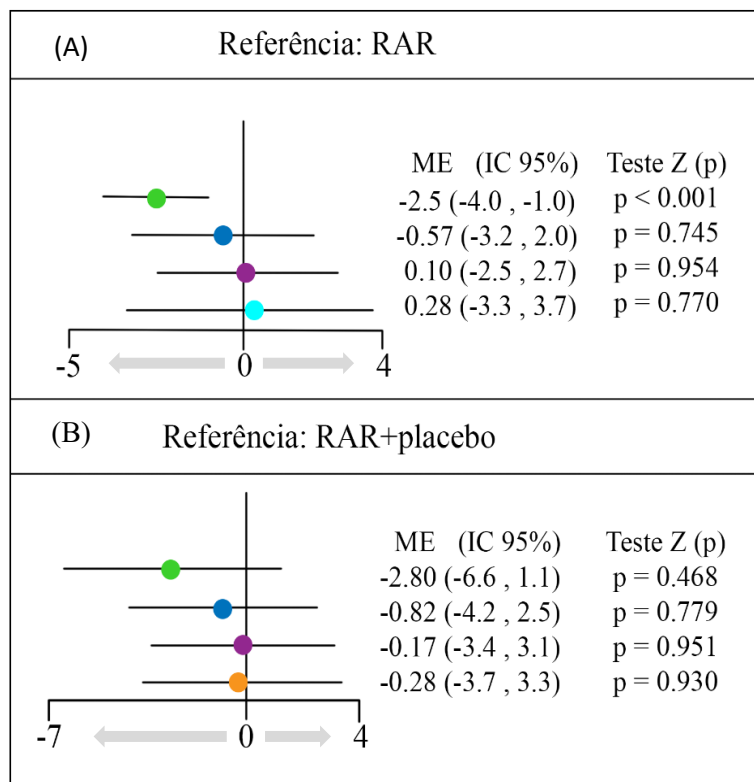


● RAR ● RAR+placebo ● Chip ● Gel total

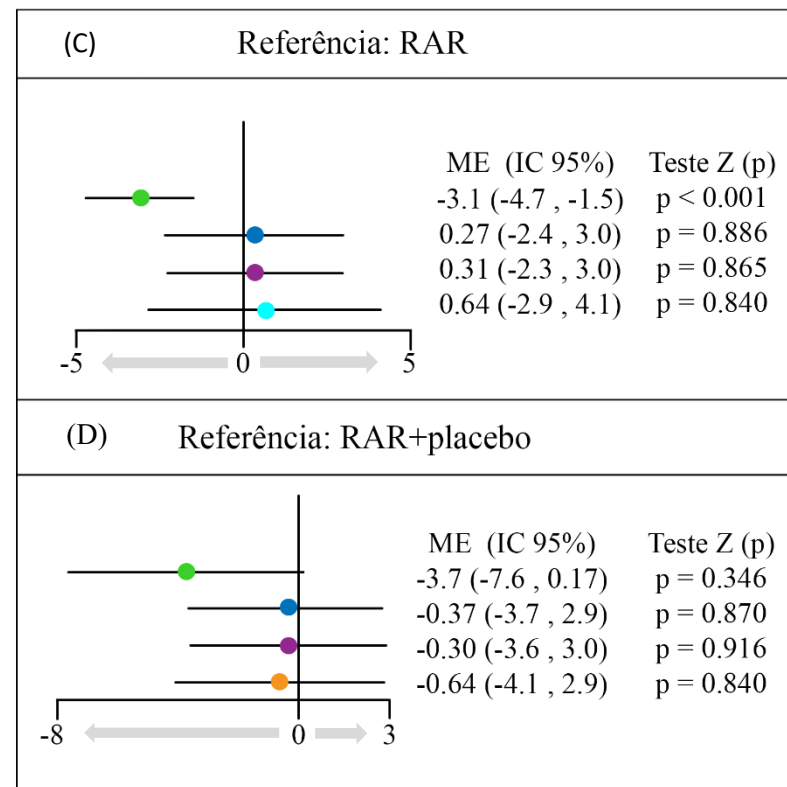
← Favorece o tratamento
→ Favorece a referência

Figura 10. Diagramas *Forest Plot* representativos da eficácia dos tratamentos com base na magnitude de efeito (ME). (A) e (C): Forest Plot ajustado à terapia de controle de raspagem e alisamento radicular (RAR), no qual o número zero representa a referência RAR. (B) e (D): Forest Plot ajustado à RAR associada a um agente placebo. O número zero representa a referência RAR+placebo. Quanto mais distante o ponto estiver do zero para a esquerda, maior o efeito deste tratamento. IC: Intervalo de confiança.

Profundidade de Sondagem



Nível Clínico de Inserção



● RAR ● RAR+placebo ● Chip ● Gel sem Xantana ● Gel com Xantana ● Gel total

← Favorece o tratamento
 → Favorece a referência

Figura 11. Diagramas Forest Plot representativos da eficácia dos tratamentos com base na magnitude de efeito (ME) contendo a divisão em subgrupos do tratamento com gel de clorhexidina. (A) e (C): Forest Plot ajustado à terapia de controlo de raspagem e alisamento radicular (RAR). (B) e (D): Forest Plot ajustado à RAR associada a um agente placebo. IC: Intervalo de confiança.

6. DISCUSSÃO

A CHX é um agente coadjuvante efetivo e bem estabelecido no controlo do biofilme quando utilizado na forma de colutório (James et al., 2017), porém a eficácia da sua aplicação a nível subgingival apresenta resultados contraditórios na literatura. A aplicação subgingival de clorhexidina através da utilização de dispositivos de libertação lenta pressupõe a garantia de elevadas concentrações de CHX mantidas por tempo prolongado no ambiente subgingival.

Numa revisão sistemática de 2005, Cosyn e colaboradores verificaram que os estudos incluídos não apresentavam concordância em relação aos efeitos adicionais do gel de CHX nos índices periodontais (Cosyn & Sabzevar, 2005). Os autores concluíram que os efeitos adicionais do gel como veículo de clorhexidina eram mínimos, logo, não constituíam um bom veículo para ser utilizado no meio subgingival (Cosyn & Sabzevar, 2005). Em 2000, Quirynen e colaboradores sugeriram que a maior viscosidade das formulações de gel de clorhexidina não eram capazes de reduzir o extravasamento de CHX para fora bolsa periodontal, falhando em aumentar os efeitos antibacterianos de tais dispositivos (Quirynen et al., 2000). Estudos apontam que a aplicação subgingival repetitiva do gel de CHX resulta em reduções significativas na PS em comparação com o baseline. Entretanto, não existem estudos comparativos do uso repetitivo do gel de CHX com o tratamento repetitivo apenas da RAR. Adicionalmente, a aplicação repetitiva do gel de clorhexidina no ambiente subgingival implica um maior número de consultas e um maior custo para o paciente, sem a certeza de que este tratamento se traduza em benefícios adicionais à raspagem e alisamento radicular (Cosyn & Sabzevar, 2005; Zhao & Zhao, 2020). Portanto, até à data, ainda existem dados insuficientes na literatura que indiquem que os resultados do tratamento mecânico beneficiem da aplicação adicional subgingival do gel de CHX.

Recentemente, Zhao & Zhao (2020) efectuaram uma revisão sistemática sobre o uso do gel de CHX como tratamento coadjuvante à RAR. Neste trabalho, os autores introduziram os resultados referentes à aplicação do gel de CHX à base de xantano, que tem vindo a ser utilizado nos últimos 10 anos (Zhao & Zhao, 2020). A introdução do xantano na composição do gel de clorhexidina surgiu na tentativa de contornar as limitações das formulações anteriores. Foram relatados melhores resultados com gel de CHX com a introdução do polímero xantano, o qual mostrou ter propriedades bio-

adesivas (Kranti et al., 2010; Rusu et al., 2013). O gel à base de xantano promoveu um período de adesão à mucosa mais prolongado que os outros géis disponíveis, pois as cargas catiónicas de CHX interagem com as cargas aniónicas do polímero de xantano, melhorando a substantividade (Kranti et al., 2010; Chitsazi et al., 2013).

Porém, mesmo com a incorporação do polímero xantano, os resultados falham em comprovar uma unanimidade em relação a eficácia adicional do uso do gel de CHX como coadjuvante ao tratamento mecânico da doença periodontal. Na análise intragrupo, todos os artigos mostram que houve uma melhoria em todos os parâmetros periodontais após 3 meses de aplicação do gel à base de xantano. Na análise intergrupo, a maioria dos artigos inseridos nesta revisão demonstraram que a utilização do gel de CHX à base de xantano trouxe benefícios clínicos, como a redução significativa da profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica, apresentando diferenças significativas relativamente ao grupo controlo no qual foi feita apenas raspagem e alisamento radicular (Verma et al., 2012; Jain et al., 2013; Chauhan et al., 2013). Por outro lado, também existem alguns estudos que não observaram diferenças significativas com a introdução deste polímero como coadjuvante à RAR (Faramarzi et al., 2017; Chitsazi et al., 2013; Matezans et al., 2013).

Chitsazi et al. (2013), assim como Matezans et al. (2013) sugerem que uma das razões para a ausência de diferenças entre o grupo teste (uso coadjuvante do gel ou chip de CHX) e o grupo controlo (apenas RAR) seria o bom controlo de biofilme realizado pelos pacientes. Deste modo, devemos questionar se é realmente necessário introduzir o uso de coadjuvantes em pacientes sem doenças sistémicas e com uma boa higiene oral, uma vez que não existem benefícios adicionais significativos em relação ao tratamento mecânico isolado (Chitsazi et al., 2013; Matezans et al., 2013). Zhao & Zhao (2020) numa meta-análise com apenas 4 estudos, mostraram que as diferenças eram significativas, porém mínimas, para a PS em relação ao controlo (RAR). Além disso, os autores não observaram qualquer diferença entre os grupos em relação ao ganho clínico de inserção após 3 a 6 meses de follow-up (Zhao & Zhao, 2020). Verma e colaboradores (2012) sugerem que a ausência de melhorias no nível clínico de inserção esteja relacionada à presença de gel durante os estágios iniciais de cicatrização, que poderia provocar interferências mecânicas ou devido à presença de recessão gengival em alguns casos (Verma et al., 2012).

Portanto, em acordo com a análise qualitativa, se o gel for utilizado como tratamento coadjuvante da doença periodontal é preferível que o polímero xantano esteja presente em sua composição, pois traz melhorias em relação ao efeito antimicrobiano e

ao período de duração deste. Esse resultado observacional foi contrário aos resultados estatísticos da meta-análise. Ao observar o diagrama *Forest Plot* da figura 10, observa-se que o tratamento com gel sem xantano é mais eficaz (mais para a esquerda) que o gel com xantano, o que também é observado no gráfico empilhado referente ao RANK da magnitude de efeito de cada tratamento (Figura 9). Porém, foram comparados apenas 6 estudos de um total de 12 incluídos para análise qualitativa, e estes possuem grande variabilidade metodológica. Portanto, mais estudos de qualidade devem ser feitos para chegar a uma conclusão definitiva do efeito melhorado do gel de CHX à base de xantano.

Da mesma maneira, resultados divergentes foram observados quando o chip de clorhexidina foi utilizado como tratamento coadjuvante à raspagem, o que também está de acordo com a revisão sistemática realizada em 2006 por Cosyn e Wyn. Naquela época, estes autores não conseguiram fazer qualquer recomendação clínica com base nos 5 artigos analisados, devido à grande heterogeneidade metodológica (Cosyn & Wyn, 2006). Porém, apesar de algumas diferenças nas suas metodologias, os 9 ensaios clínicos randomizados analisados qualitativamente neste estudo demonstraram que, de maneira geral, o uso coadjuvante seja do PerioChip ou do Periocol traduzem-se numa melhoria dos parâmetros periodontais comparativamente ao tratamento isolado com RAR. Esse resultado foi suportado estatisticamente pela meta-análise em rede (Figuras 8, 9, 10 e 11). Dentre os 7 artigos analisados quantitativamente, apenas 2 (Medaiah et al., 2014; Sakellari et al., 2010) não observaram diferenças significativas para PS entre o grupo teste e controlo, porém os resultados de ambos os artigos mostram que o grupo que utilizou o chip de CHX como coadjuvante apresentou maiores reduções nos valores da profundidade de sondagem após 3 meses, quando comparado ao grupo controlo. Os motivos para tal limitação no resultado destes dois estudos estão descritos mais adiante nesta discussão.

Poucos estudos avaliaram os parâmetros microbiológicos, por essa razão, este ponto não foi focado nesse estudo. Porém, é importante abordar estes resultados de maneira resumida, pois eles demonstram que a utilização do chip de clorhexidina traz benefícios clínicos para os doentes periodontais. Gonzales et al. (2011), John et al. (2015) e Pattnaik et al. (2015) realizaram análises microbiológicas em pacientes em que foi utilizado o Periochip e o Periocol, observando uma redução significativa dos patógenos periodontais pertencentes ao complexo vermelho quando o chip de clorhexidina foi utilizado adicionalmente à terapia convencional de raspagem e alisamento radicular (Gonzales et al., 2011; John et al., 2015; Pattnaik et al., 2015). O complexo Vermelho

compreende espécies que surgem em etapas tardias do desenvolvimento do biofilme periodontal: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*. Apesar de a maioria destes patógenos serem removidos durante a RAR, um número significativo pode continuar na bolsa periodontal, levando à recolonização dessa localização (Heitz-Mayfield et al., 2002; Pattnaik et al., 2015). A redução no número destes microrganismos após o uso do chip de clorhexidina indica que este tratamento é efetivo na descontaminação de bolsas periodontais profundas (Gonzales et al., 2011; John et al., 2015; Pattnaik et al., 2015).

Medaiah et al. (2014) e Kumar et al., (2014) analisaram também os efeitos do chip de clorhexidina sem tratamento de RAR prévio. Eles observaram que, embora a terapia mecânica não tenha sido efectuada, existiram benefícios clínicos devido às propriedades bactericidas da CHX, porém as diferenças não são estatisticamente significativas (Medaiah et al., 2014; Kumar et al., 2014). Em 2003, Soskolne, Proskin & Stabholz mostraram num ensaio clínico com acompanhamento de 2 anos que o uso coadjuvante do chip de clorhexidina é clinicamente seguro e uma opção de tratamento efetiva na manutenção da doença periodontal (Soskolne et al., 2003).

Portanto, a utilização do chip de clorhexidina pode estar indicada como coadjuvante à RAR em bolsas periodontais profundas. À medida que a profundidade da bolsa periodontal aumenta para ≥ 5 mm, a raspagem e alisamento radicular torna-se progressivamente menos eficaz (Heitz-Mayfield et al., 2002). O uso coadjuvante do chip de clorhexidina tem a capacidade de melhorar os parâmetros periodontais, reduzir a microbiota periodontopatogénica, reduzindo a necessidade de tratamentos periodontais cirúrgicos, o que diminuiria a morbidade do paciente (John et al., 2015; Kumar et al., 2014). Adicionalmente, o estudo de Lecic et al. (2016) foi o único a comparar os três tratamentos analisados nesta revisão sistemática (RAR, RAR+CHIP, RAR+GEL). Os autores são a favor de combinar o chip de clorhexidina à terapia convencional de RAR (Lecic et al., 2016).

Os resultados divergentes entre os autores podem estar relacionados com diversos fatores. Primeiro, pode ser um reflexo da complexidade do microambiente no interior de uma bolsa periodontal (Cosyn & Wyn, 2006). Além disso, também estão provavelmente associados ao protocolo metodológico utilizado por cada autor (Tabela 2). O gráfico de funil mostra-nos que há uma grande variabilidade na qualidade dos estudos e na eficácia dos tratamentos, uma vez que os pontos estão localizados de maneira dispersa, o que se deve provavelmente à heterogeneidade metodológica (Figura 6 e Figura 7).

Também devemos ter em consideração que se torna complicado afirmar quais os benefícios dos dispositivos de CHX uma vez que o tratamento de raspagem e alisamento radicular foi, provavelmente, bem executado pelos operadores. Logo, as diferenças observadas nos índices periodontais em relação ao estado inicial do paciente podem ser atribuídas apenas à RAR, tornando difícil a detecção do efeito individual do veículo de CHX, seja ele o gel ou o chip (Cosyn & Sabzevar, 2005; Cosyn & Wyn, 2006).

Devemos ressaltar também que o valor da profundidade de sondagem inicial difere bastante entre os estudos (5.41 ± 1.33), com uma variação que vai desde 3.40 mm iniciais no estudo de Santos et al. (2013) até 6.42 mm de PS no estudo de Pattnaik et al. (2015) (Santos et al., 2013; Pattnaik et al., 2015). Essa informação não pode ser deixada de lado, uma vez que localizações com maior profundidade apresentam maior potencial de recuperação (Cosyn & Wyn, 2016). Este também pode ser um dos motivos para alguns estudos não encontrarem diferenças significativas entre os tratamentos.

Finalmente, diversos autores apontam que outra razão por trás desta baixa ação subgingival dos géis que não possuem xantano na composição esteja associada ao débito de 20 ml/h do fluido crevicular, que seria responsável pela semi-vida de 1 minuto de um gel dentro de uma bolsa periodontal (Kranti et al., 2010). Em relação aos géis a base de xantano e ao chip de clorhexidina, a baixa substantividade ocorreria devido à pobre aderência da CHX à superfície radicular e à alta afinidade desta por proteínas salivares e pelo sangue (Cosyn & Wyn, 2006; Kranti et al., 2010; Zhao & Zhao, 2020). Existe também evidência que determinados patógenos periodontais como a *Porphyromonas gingivalis* são capazes de liberar vesículas capazes de inativar a ação da clorhexidina, protegendo a comunidade bacteriana (Cosyn & Wyn, 2006; Zhao & Zhao, 2020).

Após essa discussão acerca dos dispositivos de aplicação subgingival de CHX, podemos dizer que o gel à base de xantano e o chip de CHX estão indicados em algumas situações: (1) quando o tratamento mecânico não cirúrgico resulta em algumas bolsas residuais, e o uso do gel ou chip de CHX pode ser uma alternativa à raspagem em campo aberto; (2) durante a terapia periodontal de suporte, em localizações com recorrência de periodontite, que apresentem bolsas profundas e hemorragia à sondagem; (3) quando a raspagem manual se encontra dificultada por fatores locais como uma morfologia complexa da raiz e acesso limitado; (4) quando o paciente não deseja fazer cirurgia; (5) quando a limpeza mecânica for feita de maneira menos eficaz, o dispositivo pode compensar uma insuficiente habilidade do operador; (6) em pacientes com cooperação comprometida, seja devido a avançada idade ou comprometimento por síndromes ou

doenças sistêmicas; (7) quando a doença periodontal se apresenta em formas mais severas, como na periodontite modificada por fatores sistêmicos (Matezans et al. 2013, Zhao & Zhao et al., 2020; Chitsazi et al., 2013; John et al., 2015).

A aplicação local e subgingival de dispositivos à base de CHX tem como vantagem a ausência de efeitos adversos, baixo risco de resistência bacteriana e não depende da colaboração do paciente, uma vez que o dispositivo é aplicado pelo médico dentista (Matezans et al., 2013; Verma et al., 2012).

A profundidade de sondagem (PS) e o nível clínico de inserção (NCI) foram escolhidas como *outcome* para a avaliação quantitativa dentro da meta análise, pois são as ferramentas de diagnóstico mais comumente utilizadas para avaliar a destruição do periodonto. Além disso, a PS e o NCI são indicadores tanto do diagnóstico periodontal como do estado pós-terapia periodontal (Lecic et al., 2016). O NCI é uma medida com maior confiabilidade e de mais fácil reprodução para avaliar as alterações pós-terapia periodontal, pois trata-se de uma medição fixa, compreendendo a distância desde a base da bolsa periodontal até a junção cimento-esmalte. Já a PS mede a distância entre a base da bolsa periodontal e a margem gengival, apresentando maior probabilidade de sofrer um viés de medição, pois pode ser influenciada por alguns fatores como a inflamação, por exemplo (Nobre et al., 2017; Mdala et al., 2014; Eke et al., 2013). Portanto, a literatura recomenda a utilização do NCI como uma variável primária para estudos interventivos periodontais não cirúrgicos. Logo, adotamos o NCI para comparar as diferenças pré e pós-tratamento periodontal. Também usamos a profundidade de sondagem, pois a terapia periodontal de raspagem com ou sem coadjuvante envolve, a princípio, a diminuição da inflamação, reduzindo potencialmente a profundidade da bolsa periodontal.

O índice de placa (IP), índice gengival (IG) e o índice de hemorragia à sondagem (HS) também foram observados como variáveis secundárias, pois refletem o nível de higiene oral do paciente e da sua saúde gengival, sendo uma avaliação também importante para planejar uma orientação de higiene oral individualizada. Estes índices não foram utilizados para uma avaliação quantitativa, pois nem todos os estudos apresentam informações acerca destes dados. Ao analisar os artigos que apresentam essas informações, observa-se que houve redução significativa do IP, IG e HS entre o baseline e 3 meses após as intervenções (RAR, RAR+GEL, RAR+CHIP), essas alterações são provavelmente atribuídas ao tratamento de RAR e à adesão dos pacientes às instruções de higiene oral.

Este estudo apresenta algumas limitações. O número reduzido de artigos incluídos deve-se principalmente à falta de qualidade de acordo com os requisitos Cochrane para um estudo clínico randomizado e pela ausência dos dados estatísticos necessários para conduzir uma meta-análise. Alguns estudos recentes tiveram que ser excluídos, pois apresentavam um follow-up muito pequeno (Guru et al., 2020; Mummolo et al., 2019). Foram incluídos estudos com follow-up de no mínimo 3 meses, pois o efeito dos dispositivos de liberação lenta de CHX são evidentes até 11 semanas após a sua administração, e o intervalo de 3 meses corresponde ao período de retorno típico para pacientes periodontais (Jose et al., 2016; Kumar et al., 2014; Medaiah et al., 2014). Adicionalmente, alguns estudos incluíram variáveis que certamente influenciam os resultados clínicos periodontais, como o estado de saúde dos pacientes incluídos, o consumo de tabaco, além de diferenças na severidade inicial da doença periodontal. Portanto, são necessários mais estudos clínicos randomizados com melhor qualidade e maior tamanho de amostra de forma a confirmar o valor adicional do uso do gel e do chip de CHX como tratamento coadjuvante da raspagem e alisamento radicular.

7. CONCLUSÃO

Respondendo às perguntas colocadas neste estudo, temos:

A utilização subgingival de produtos à base de clorhexidina como tratamento coadjuvante à raspagem e alisamento radicular (RAR) traz benefícios adicionais aos pacientes com doença periodontal crônica?

- Os estudos analisados mostraram que existem melhorias significativas nos parâmetros periodontais entre o momento da terapia periodontal (*baseline*) e após três meses para cada tratamento avaliado (RAR; RAR+chip; RAR+gel).
- De uma forma geral, os estudos que utilizaram o gel como coadjuvante à terapia de RAR relatam que a adição do xantano ao gel de clorexidina traz vantagens, pois aumenta o tempo de ação local da clorexidina devido às propriedades mucoadesivas. Porém, isso não foi confirmado estatisticamente por esta meta-análise, devido a uma heterogeneidade elevada nos resultados, provavelmente associada ao baixo número de artigos incluídos na análise quantitativa.
- A literatura apresenta resultados divergentes no que se refere à presença de benefícios adicionais das terapias coadjuvantes. Devido ao desacordo entre os autores, à heterogeneidade e ao baixo número de estudos incluídos na meta-análise, não é possível fazer uma recomendação clínica firme. São necessários mais RCTs que forneçam dados clínicos e microbiológicos para elucidar a mais-valia do chip e do gel de CHX como um complemento à RAR.

Qual o dispositivo de libertação lenta à base de clorhexidina com aplicação subgingival que apresenta maior eficácia na melhoria dos parâmetros periodontais?

- O chip de clorexidina pode constituir uma opção de tratamento válida como coadjuvante à RAR no tratamento da periodontite, sendo o melhor método coadjuvante de acordo com os resultados desta meta-análise.

Enfatizamos que todos os estudos confirmaram o papel primordial da RAR no tratamento da periodontite. Logo, se o médico dentista optar por utilizar um tratamento

coadjuvante, esta utilização deve ser sempre precedida do desbridamento mecânico, pois este é capaz de remover boa parte do biofilme oral, o que é um pré-requisito importante para dar seguimento à terapia química.

8. BIBLIOGRAFIA

- Arweiler, N. B., Auschill, T. M., & Sculean, A. (2018). Patient self-care of periodontal pocket infections. *Periodontology 2000*, 76(1), 164-179.
- Berger, D., Rakhamimova, A., Pollack, A., & Loewy, Z. (2018). Oral biofilms: development, control, and analysis. *High-throughput*, 7(3), 24.
- Bonesvoll, P. (1977). Oral pharmacology of chlorhexidine. *Journal of clinical periodontology*, 4(5), 49-65.
- Calado, R., Ferreira, C. S., Nogueira, P., & Melo, P. (2015). III Estudo nacional de prevalência das doenças orais. *Direção-Geral da Saúde (DGS)*.
- Chauhan, A. S., Bains, V. K., Gupta, V., Singh, G., & Patil, S. S. (2013). Comparative analysis of hyaluronan gel and xanthan-based chlorhexidine gel, as adjunct to scaling and root planing with scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis: A preliminary study. *Contemporary clinical dentistry*, 4(1), 54.
- Chitsazi, M. T., Kashefimehr, A., Pourabbas, R., Shirmohammadi, A., Barghi, V. G., & Azar, B. D. (2013). Efficacy of subgingival application of xanthan-based chlorhexidine gel adjunctive to full-mouth root planing assessed by real-time PCR: a microbiologic and clinical study. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, 7(2), 95.
- Cosyn, J., & Sabzevar, M. M. (2005). A systematic review on the effects of subgingival chlorhexidine gel administration in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 76(11), 1805-1813.
- Cosyn, J., & Wyn, I. (2006). A systematic review on the effects of the chlorhexidine chip when used as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 77(2), 257-264.
- Eke, P. I. (2013). Probing depth is not a reliable predictor for changes in periodontitis. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 13(3), 107-108.
- Faramarzi, M., Shirmohammadi, A., Chitsazi, M., Shamami, M. S., & Ghanitab, S. (2017). The clinical and metabolic effects of subgingival application of xanthan-based chlorhexidine gel in Type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Dental research journal*, 14(5), 299.
- Fiorillo, L. (2019). Chlorhexidine gel use in the oral district: A systematic review. *Gels*, 5(2), 31.

- Fonseca, D. C., Cortelli, J. R., Cortelli, S. C., Miranda Cota, L. O., Machado Costa, L. C., Moreira Castro, M. V., . . . Costa, F. O. (2015). Clinical and microbiologic evaluation of scaling and root planing per quadrant and one-stage full-mouth disinfection associated with azithromycin or chlorhexidine: a clinical randomized controlled trial. *Journal of periodontology*, 86(12), 1340-1351.
- Gonzales, J. R., Harnack, L., Schmitt-Corsitto, G., Boedeker, R. H., Chakraborty, T., Domann, E., & Meyle, J. (2011). A Novel Approach to the Use of Subgingival Controlled-Release Chlorhexidine Delivery in Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of periodontology*, 82(8), 1131-1139.
- Hannig, M. (1999). Ultrastructural investigation of pellicle morphogenesis at two different intraoral sites during a 24-h period. *Clinical oral investigations*, 3(2), 88-95.
- Hannig, C., & Hannig, M. (2009). The oral cavity—a key system to understand substratum-dependent bioadhesion on solid surfaces in man. *Clinical oral investigations*, 13(2), 123-139.
- Hannig, M., & Joiner, A. (2006). The structure, function and properties of the acquired pellicle: The teeth and their environment (Vol. 19, pp. 29-64): Karger Publishers.
- Heitz-Mayfield, L. J. A., Trombelli, L., Heitz, F., Needleman, I., & Moles, D. (2002). A systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 29, 92-102.
- Heitz-Mayfield, L. J., & Lang, N. P. (2013). Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000*, 62(1), 218-231.
- Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons.
- Invernici, M. M., Salvador, S. L., Silva, P. H., Soares, M. S., Casarin, R., Palioto, D. B., . . . Furlaneto, F. A. (2018). Effects of Bifidobacterium probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 45(10), 1198-1210.
- Jain, M., Dave, D., Jain, P., Manohar, B., Yadav, B., & Shetty, N. (2013). Efficacy of xanthan-based chlorhexidine gel as an adjunct to scaling and root planing in treatment of the chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(4), 439.

- James, P., Worthington, H. V., Parnell, C., Harding, M., Lamont, T., Cheung, A., . . . Riley, P. (2017). Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3).
- John, P., Lazarus, F., George, J. P., Selvam, A., & Prabhuji, M. L. V. (2015). Adjunctive effects of A piscean collagen-based controlled-release chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 9(5), ZC70.
- Jose, K. A., Ambooken, M., Mathew, J. J., Issac, A. V., Kunju, A. P., & Parameshwaran, R. A. (2016). Management of chronic periodontitis using chlorhexidine chip and diode laser-a clinical study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(4), ZC76.
- Kranti, K., Seshan, H., & Sameer, Z. (2010). Clinical evaluation of topical subgingival application of biodegradable xanthan based 1.5% chlorhexidine gel for treatment on periodontal pockets. *J Adv Dent Res*, 1, 47-54.
- Kumar, A. J., Reddy, B. R., & Chava, V. K. (2014). Effect of chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 5(2), 268.
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Frontiers in psychology*, 4, 863.
- Lecic, J., Cakic, S., Janjic Pavlovic, O., Cicmil, A., Vukotic, O., Petrovic, V., & Cicmil, S. (2016). Different methods for subgingival application of chlorhexidine in the treatment of patients with chronic periodontitis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 74(6), 502-507.
- Marsh, P. D. (2006). Dental plaque as a biofilm and a microbial community—implications for health and disease. Paper presented at the BMC oral health.
- Matesanz, P., Herrera, D., Echeverría, A., O'Connor, A., González, I., & Sanz, M. (2013). A randomized clinical trial on the clinical and microbiological efficacy of a xanthan gel with chlorhexidine for subgingival use. *Clinical oral investigations*, 17(1), 55-66.
- Medaiah, S., Srinivas, M., Melath, A., Girish, S., Polepalle, T., & Dasari, A. B. (2014). Chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis—a clinical study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(6), ZC22.
- Mdala, I., Olsen, I., Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Thoresen, M., & de Blasio, B. F. (2014). Comparing clinical attachment level and pocket depth for predicting

- periodontal disease progression in healthy sites of patients with chronic periodontitis using multi-state Markov models. *Journal of clinical periodontology*, 41(9), 837-845.
- Moher, D., Altman, D. G., Liberati, A., & Tetzlaff, J. (2011). PRISMA statement. *Epidemiology*, 22(1), 128.
- Mombelli, A., Schmid, B., Rutar, A., & Lang, N. P. (2000). Persistence patterns of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* after mechanical therapy of periodontal disease. *Journal of periodontology*, 71(1), 14-21.
- Mombelli, A. (2018). Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 76(1), 85-96.
- Morettin, P. A., & Bussab, W. D. O. (2010). *Estatística básica. rev. e atual.* São Paulo: Saraiva.
- Needleman, I. G., Smales, F. C., & Martin, G. P. (1997). An investigation of bioadhesion for periodontal and oral mucosal drug delivery. *Journal of clinical periodontology*, 24(6), 394-400.
- Nicolini, A. C., Grisa, T. A., Muniz, F. W. M. G., Rösing, C. K., & Cavagni, J. (2019). Effect of adjuvant use of metformin on periodontal treatment: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 23(6), 2659-2666.
- Nobre, C. M. G., de Barros Pascoal, A. L., Souza, E. A., Shaddox, L. M., dos Santos Calderon, P., de Aquino Martins, A. R. L., & de Vasconcelos Gurgel, B. C. (2017). A systematic review and meta-analysis on the effects of crown lengthening on adjacent and non-adjacent sites. *Clinical oral investigations*, 21(1), 7-16.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., . . . Graziani, F. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S173-S182.
- Pattnaik, S., Anand, N., Chandrasekaran, S. C., Chandrashekar, L., Mahalakshmi, K., & Satpathy, A. (2015). Clinical and antimicrobial efficacy of a controlled-release device containing chlorhexidine in the treatment of chronic periodontitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 34(10), 2103-2110.
- Phogat, M., Rana, T., Prasad, N., & Baiju, C. (2014). Comparative evaluation of subgingivally delivered xanthan-based chlorhexidine gel and herbal extract gel in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(2), 172.

- Prakash, J., Bhatnagar, V., Nath, S., Pulikkotil, S., & Prajapati, V. K. (2017). Effect of Punica Granatum Extract Gel on Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin-1 β , Interleukin-8 and CCL28 Levels: Randomised Controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 11(11).
- Quirynen, M., Mongardini, C., De Soete, M., Pauwels, M., Coucke, W., Van Eldere, J., & Van Steenberghe, D. (2000). The rôle of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis: Long-term clinical and microbiological observations. *Journal of clinical periodontology*, 27(8), 578-589.
- Rusu, D., Benta, A., & Necker, A. (2005). Non-surgical periodontal therapy using a novel chlorhexidine-based xanthan gel; a split mouth study. *Int Poster J Dent Oral Med*, 7(3), 286-90.
- Sakellari, D., Ioannidis, I., Antoniadou, M., Slini, T., & Konstantinidis, A. (2010). Clinical and microbiological effects of adjunctive, locally delivered chlorhexidine on patients with chronic periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 12(1), 20-26.
- Santos, V. R., Lima, J. A., Miranda, T. S., Gonçalves, T. E., Figueiredo, L. C., Favari, M., & Duarte, P. M. (2013). Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: twelve-month clinical outcomes. A randomized controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 40(2), 155-162.
- Singh, A., Sridhar, R., Shrihatti, R., & Mandloy, A. (2018). Evaluation of turmeric chip compared with chlorhexidine chip as a local drug delivery agent in the treatment of chronic periodontitis: a split mouth randomized controlled clinical trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 24(1), 76-84.
- Smiley, C. J., Tracy, S. L., Abt, E., Michalowicz, B. S., John, M. T., Gunsolley, J., . . . Forrest, J. L. (2015). Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *The Journal of the American Dental Association*, 146(7), 508-524. e505.
- Solderer, A., Kaufmann, M., Hofer, D., Wiedemeier, D., Attin, T., & Schmidlin, P. R. (2019). Efficacy of chlorhexidine rinses after periodontal or implant surgery: a systematic review. *Clinical oral investigations*, 23(1), 21-32.

- Soskolne, W. A., Proskin, H. M., & Stabholz, A. (2003). Probing depth changes following 2 years of periodontal maintenance therapy including adjunctive controlled release of chlorhexidine. *Journal of periodontology*, 74(4), 420-427.
- Steffens, J. P., & Marcantonio, R. A. C. (2018). Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave. *Revista de Odontologia da UNESP*, 47(4), 189-197.
- Sterne, J. A., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., ... & Emberson, J. R. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*, 366.
- Szulc, M., Zakrzewska, A., & Zborowski, J. (2018). Local drug delivery in periodontitis treatment: A review of contemporary literature. *Dental and medical problems*, 55(3), 333-342
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S172.
- Vadiati Saberi, B., Radafshar, G., Khanjani, N., & Fathi, S. (2017). Effect of Topical Gel Chlorhexidine 0.2% on Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 19(5), 74-80.
- Van Valkenhoef, G., Bujkiewicz, S., Efthimiou, O., Reid, D., Stroomberg, C., & de Keijser, J. GeMTC Manual. <https://gemtc.drugis.org>
- Varoni, E., Tarce, M., Lodi, G., & Carrassi, A. (2012). Chlorhexidine (CHX) in dentistry: state of the art. *Minerva Stomatol*, 61(9), 399-419.
- Verma, A., Sanghi, S., Grover, D., Aggarwal, S., Gupta, R., & Pandit, N. (2012). Effect of insertion of xanthan-based chlorhexidine gel in the maintenance phase following the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(3), 381.
- World Health Organization. (2014). WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. New WHO report provides the most comprehensive picture of antibiotic resistance to date, with data from, 114.
- Zhao, H., Hu, J., & Zhao, L. (2020). Adjunctive subgingival application of Chlorhexidine gel in nonsurgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC oral health*, 20(1), 34.

9. ANEXOS

Tabela 6. PRISMA check-list

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	CAPA
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	1-2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	10-11
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	23-24
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	-
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	23-25
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	24-26
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	24
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	24-27

Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	24-27
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	23-26
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	25-27
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	26-27
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	26-27