



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**TRATAMENTO ANTIBIÓTICO DA PERIODONTITE: O  
ESTADO DA ARTE**

Trabalho submetido por

**Maksym Opanasiuk**

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**outubro de 2019**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**TRATAMENTO ANTIBIÓTICO DA PERIODONTITE: O  
ESTADO DE ARTE**

Trabalho submetido por

**Maksym Opanasiuk**

para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

**Professor Doutor Nuno Eduardo Moura dos Santos da Costa Taveira**

**outubro de 2019**



## Resumo

A periodontite define-se como doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do tecido suporte do dente. A periodontite afeta cerca de 35% da população de todo mundo e, segundo a Organização Mundial de Saúde, 50% dos adultos. A principal causa da doença são bactérias que estão associadas à placa bacteriana. Dependendo da gravidade de doença o Médico Dentista pode escolher o tipo de tratamento: raspagem e alisamento radicular (consiste na raspagem de toda a placa bacteriana presente nas áreas subgingivais), antibioterapia (antibióticos com ação nos diferentes tipos de bactérias) ou cirurgia periodontal.

O uso de antibióticos no tratamento da periodontite tem sido justificado pela necessidade de reduzir a carga bacteriana, o que contribuiria para a mais rápida resolução da inflamação na bolsa periodontal. Existem inúmeras estratégias de tratamento antibiótico da periodontite, mas são poucas as revisões sistemáticas e atuais desta modalidade terapêutica. O objetivo desta revisão bibliográfica foi perceber qual dos antibióticos ou combinações de antibióticos existentes no mercado garante maior eficácia no tratamento da doença periodontal e quais os determinantes da eficácia ou do insucesso terapêutico.

A pesquisa bibliográfica foi efectuada no Pubmed e Google Académico entre 2010 e 2019. O objeto de estudo foram pacientes, de todo o mundo, com periodontite de todas as faixas etárias e sexos. Na sua maioria os artigos analisados diziam respeito a ensaios randomizados com grupo de controlo e grupo de placebo.

Os resultados indicam que as combinações de azitromicina com *Lactobacillus rhamnosus*, fibras de tetraciclina com *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus rhamnosus*, metronidazol com clorhexidina e minociclina com tinidazol apresentam melhores efeitos terapêuticos e reduzem riscos da resistência bacteriana e outros efeitos adversos. Em conclusão, a antibioterapia é uma componente importante no tratamento da periodontite e contribui para eliminar os focos de inflamação, diminuir a profundidade das bolsas periodontais e reestabelecer os níveis de inserção das fibras do tecido conjuntivo.

**Palavras-chave:** Periodontite; tratamento com antibióticos; revisão sistemática



## Abstract

Periodontitis is a chronic multifactorial inflammatory disease associated with dysbiotic biofilm and characterized by the progressive destruction of tooth support tissue. Periodontitis affects about 35% of the world's population and, according to the World Health Organization, 50% of adults. Main cause of disease is bacteria that is associated with plaque. Considering the severity of the disease, the dentist can choose a type of treatment: scraping and root planing (consisting of scraping all plaque present in the infested areas), antibiotic therapy (antibiotics acting on different types of drugs) or periodontal surgery.

The use of antibiotics in the treatment of periodontics was justified by the need to reduce the bacterial load, contributing to a faster resolution of inflammation in the periodontal pocket. There are several strategies for antibiotic treatment of periodontitis, but there are few current systematic studies of this therapy. The aim of this literature review was to detect which antibiotics or combinations of antibiotics on the market guarantee greater efficacy in the treatment of periodontal disease and what determines efficacy or therapeutic failure.

A bibliographic search was performed at Pubmed and Google Scholar between 2010 and 2019. The objects of study were patients from all over the world, with periodontitis of all age groups and genders. Most of the articles analyzed concern randomized trials with control group and placebo group.

Currently, combinations of azithromycin with *Lactobacillus rhamnosus*, tetracycline fibers with *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus rhamnosus*, metronidazole with chlorhexidine and minocycline with tinidazole, result in better therapeutic effects. These combinations reduce risks from bacterial resistance and other adverse effects.

In conclusion, antibiotic therapy is an important part of treating periodontitis. Using the combinations mentioned in the previous paragraph, dentists can remove the foci of inflammation, decrease the depth of the periodontal pockets and re-establish connective tissue fiber insertion levels.

**Keywords:** Periodontitis; antibiotic treatment; systematic revision.



## Índice Geral

I. Introdução.....	13
II. Métodos.....	15
III. Resultados.....	23
1. Antibióticos sistémicos como um tratamento para a periodontite.....	23
2. Antibioterapia local vs. antibioterapia sistémica.....	40
IV. Discussão.....	53
V. Conclusões.....	57
VI. Bibliografia.....	59



## Índice das Figuras

Figura 1 - Fluxo da informação com as diferentes fases de uma revisão sistemática usando as recomendações de PRISMA no estudo de Galvão et al. (2015)..	21
Figura 2 - (a,b) Inserção do Periochip (gluconato de clorhexidina 2,5 mg), (c) Arestin (cloridrato de minociclina 1 mg) em pacientes com periodontite crónica no estudo de Jhinger et al. (2015).....	48
Figura 3 - Fotografias clínicas de um paciente com periodontite agressiva, 1 ano após tratamento: gengiva saudável, aparelho ortodôntico para corrigir a má oclusão no estudo de Jung et al. (2010) .....	49
Figura 4 - Radiografias periapicais do paciente, que teve periodontite gressiva, no estudo de Junge et al. (2010) após 1 ano de terapia. Observa-se o preenchimento marcado dos defeitos ósseos e contornos nítidos dos tecidos duros adquiridos.....	50
Figura 5 - Fotografias de pós-tratamento, inflamação gengival grave no paciente com SIDA, mostrando excelente condição gengival mantida por mais de 1,5 anos e prótese fixa na região dos dentes 11 e 21. (a-c) Fotografias pós-tratamento lateral direito, lateral esquerdo e frontal. (d) Fotografia oclusal mandibular pós-tratamento mostrando uma condição gengival saudável com todas as lesões cariosas restauradas no estudo de Bhimani et al. (2017) .....	51



## Índice das Tabelas

Tabela 1 – Itens do checklist do PRISMA que sistematiza a metodologia do trabalho no estudo de Galvão et al. (2015).....	15
Tabela 2 - Descrição da estratégia PICOS para a construção da pergunta no estudo Methley et al. (2014).....	20
Tabela 3- Mudança média dos parâmetros clínicos nos pacientes com periodontite crónica após a aplicação da amoxicilina e metronidazol nas três variáveis ao longo do tempo, no estudo de Dolińska et al. (2017) .....	30
Tabela 4 - Comparação dos parâmetros clínicos nos indivíduos com periodontite crónica no início e 24 meses após o tratamento (incluindo todos os grupos 1-8) no estudo de Sokransky et al. (2013) .....	33
Tabela 5 - Comparação do tratamento com <i>L. rhamnosus</i> SP1 e azitromicina nos pacientes com periodontite crónica durante 9 meses no estudo de Morales et al. (2018).....	36
Tabela 6 - Suscetibilidade antibiótica para as bactérias anaeróbias isoladas da flora subgingival predominante de todos os pacientes com periodontite crónica, tratados 5 anos antes, por metronidazol e amoxicilina no estudo de Dahlen et al. (2017).....	40



## **Lista de abreviaturas**

AMX – amoxicilina  
AZT – azitromicina  
BOP – sangramento à sondagem  
CAL – nível clínico de inserção  
CMI – concentração mínima inibitória  
ECM – matriz extracelular  
GCF – fluido crevicular gengival  
IG – índice gengival  
IP – índice de placa  
MBS – pontuação de sangramento molar  
MET – metronidazol  
MMP – metaloproteinases  
PD – profundidade de sondagem  
RCT – ensaio clínico randomizado  
SRP – raspagem e alisamento radicular



## **I. Introdução**

Periodontite define-se como uma doença inflamatória crónica multifatorial associada com biofilme bacteriano disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do tecido suporte do dente (Steffens, 2018). A periodontite leva à perda progressiva do periodonto ou seja, gengiva, ligamento periodontal, osso alveolar e cimento radicular. A classificação clínica das periodontites é um assunto complexo e em permanente evolução. Recentemente, em 2018, surgiu uma nova classificação das periodontites proposta pela American Academy of Periodontology (AAP) que é bem diferente da classificação proposta pela mesma academia em 1999. A maior parte dos autores ainda refere a classificação antiga pelo que neste trabalho optámos por manter a classificação das periodontites de 1999.

O principal objetivo da terapia periodontal é remover a causa, isto é, a placa bacteriana e os seus efeitos prejudiciais nas estruturas periodontais (Dang, 2016). A terapia periodontal inclui uma combinação dos métodos mecânicos, onde se inclui o desbridamento radicular, e medicamentosos, onde se inclui a antibioterapia (Yadav, 2015).

Nas formas graves de doença, quando o alisamento radicular por si só não é suficiente, e há inflamação persistente, supuração e perda progressiva dos tecidos, há necessidade de antibioterapia. Os antibióticos retardam a recolonização bacteriana, ajudam combater os focos de inflamação e estancam a progressão de doença (Puri, 2013).

Atualmente há uma grande variedade de antibióticos utilizados como coadjuvantes no tratamento da periodontite, tais como: amoxicilina, metronidazol, clindamicina, azitromicina, espiramicina, doxiciclina e tetraciclina que podem ser administrados por via sistémica ou local (Sarita, 2015). Cada fármaco é ativo contra certos tipos das bactérias e são prescritos numa determinada etapa de doença. A prescrição do fármaco é individual, levando em consideração a história médica do paciente: idade, peso, alergias, doenças, patologias renais e hepáticas, e outros medicamentos em uso. Infelizmente, estes fármacos podem seleccionar bactérias resistentes e podem ter efeitos secundários significativos como por ex. problemas gastrointestinais, alergia cutânea, problemas hematológicos, perturbação no sistema nervoso e reações anafiláticas (Heta, 2018).

Neste contexto os objetivos deste trabalho de revisão foram: 1) esclarecer as dúvidas relacionadas com a utilização de antibióticos como primeira linha no tratamento das formas ativas da doença periodontal; 2) identificar o momento em que o tratamento dos antibióticos da periodontite é mais eficaz; e 3) caracterizar o efeito dos antibióticos a longo prazo.

## II. Métodos

O trabalho foi sistematizado e organizado seguindo as recomendações da declaração PRISMA (Tabela 1).

**Tabela 1** – Itens do checklist do PRISMA que sistematiza a metodologia do trabalho de investigação bibliográfica no estudo de Galvão et al. (2015).

Tópico	#	Item do checklist	Número de pagina
Título	1	Identifique o relatório como uma revisão sistemática, meta-análise ou ambas.	---
<b>RESUMO</b>			
Resumo	2	Forneça um resumo estruturado incluindo, conforme aplicável: antecedentes; objetivos; fontes de dados; estudar critérios de elegibilidade, participantes e intervenções; métodos de avaliação e síntese de estudos; resultados; limitações; conclusões e implicações das principais conclusões; número de registo da revisão sistemática.	1
<b>INTRODUÇÃO</b>			
Fundamentação	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	13
Objetivos	4	Forneça uma declaração explícita das perguntas que estão sendo tratadas com referência aos participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho do estudo (PICOS).	13

MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (por exemplo, endereço da Web) e, se disponível, forneça informações de registro, incluindo o número de registro.	19
Critério de seleção	6	Especifique as características do estudo (por exemplo, PICOS, duração do acompanhamento) e as características do relatório (por exemplo, anos considerados, idioma, status da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, fornecendo justificativa.	19
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação (por exemplo, bancos de dados com datas de cobertura, entre em contato com os autores do estudo para identificar estudos adicionais) na pesquisa e na data da última pesquisa.	19
Pesquisa	8	Apresente uma estratégia de pesquisa eletrônica completa pelo menos um banco de dados, incluindo os limites utilizados, para que possa ser repetido.	20
Seleção do estudo	9	Declare o processo de seleção de estudos (ou seja, triagem, elegibilidade, incluídos na revisão sistemática e, se aplicável, incluídos na meta-análise).	21
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados de relatórios (por exemplo, formulários pilotados, independentemente, em duplicado) e quaisquer processos para obter e confirmar dados dos investigadores.	---

Itens de dados	11	Defina todas as variáveis para as quais os dados foram buscados (por exemplo, PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições e simplificações feitas.	---
Risco de viés em estudos individuais	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés de estudos individuais (incluindo a especificação de se isso foi feito ao nível do estudo ou do resultado) e como essas informações devem ser usadas em qualquer síntese de dados.	---
Medidas de resumo	13	Indique as principais medidas resumidas (por exemplo, razão de risco, diferença de médias).	---
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de manipulação de dados e combinação de resultados de estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada meta-análise.	---
Tópicos	#	Descrição	Num de pag
Risco de viés entre os estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa afetar a evidência cumulativa (por exemplo, viés de publicação, relatório seletivo nos estudos).	---
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análises adicionais (por exemplo, análises de sensibilidade ou subgrupo, meta-regressão), se realizadas, indicando quais foram pré-especificadas.	---

RESULTADOS			
Seleção do estudo	17	Forneça um número de estudos selecionados, avaliados quanto à elegibilidade e incluídos na revisão, com motivos de exclusão em cada estágio, idealmente com um diagrama de fluxo.	---
Características do estudo	18	Para cada estudo, apresente características para as quais os dados foram extraídos (por exemplo, tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e forneça as citações.	23
Risco de viés nos estudos	19	Apresentar dados sobre o risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer avaliação do nível de resultado (ver item 12).	---
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou malefícios), apresente, para cada estudo: (a) dados resumidos simples para cada grupo de intervenção (b) estimativas de efeito e intervalos de confiança, idealmente com uma parcela da floresta.	23
Síntese dos resultados	21	Apresente os resultados de cada meta-análise realizada, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	---
Risco de viés entre os estudos	22	Apresente os resultados de qualquer avaliação do risco de viés entre os estudos (ver item 15).	---
Análise adicional	23	Forneça resultados de análises adicionais, se realizadas (por exemplo, análises de sensibilidade ou subgrupo, meta-regressão [ver item 16]).	---

DISCUSSÃO			
Resumo da evidência	24	Resuma as principais descobertas, incluindo a força das evidências para cada resultado principal; considere sua relevância para grupos-chave (por exemplo, provedores de assistência médica, usuários e formuladores de políticas).	53
Limitações	25	Discuta as limitações no nível de estudo e resultado (por exemplo, risco de viés) e no nível da revisão (por exemplo, recuperação incompleta da pesquisa identificada, viés de relatório).	---
Conclusões	26	Forneça uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para pesquisas futuras.	57
Fundamentos			
Fundamentos	27	Descrever fontes bibliográficos para a revisão sistemática e outro suporte (por exemplo, fornecimento de dados); papel dos financiadores para a revisão sistemática.	59

Neste trabalho o principal indicador de efectividade dos antibióticos foram os parâmetros clínicos utilizados no diagnóstico periodontal, tais como profundidade da sondagem, nível clínico de inserção e sangramento à sondagem. Para a construção da pergunta de investigação foi escolhida uma estratégia PICOS (Methley et al. 2014) onde “P” significa que nos ensaios foram incluídos os pacientes de todas as faixas etárias; fumadores e não fumadores; “I” foram aplicados os antibióticos sistêmicos e locais; “C” os antibióticos foram comparados o placebo, raspagem e alisamento radicular, outros antibióticos; “O” foram benefícios para saúde oral; “S” foram analisados os protocolos de ensaios clínicos, testes controlados e aleatórios, estudos comparativos, relatos de casos e estudos multicêntricos (Tabela 2).

A pesquisa bibliográfica foi feita no PubMed e Google Académico. Para elegibilidade do estudo foi escolhido um intervalo de tempo ente 2010 e 2019. Todos os

artigos foram consultados em inglês. As palavras-chave usadas na pesquisa foram: *amoxicillina, metronidazol, periodontitis e antibiotic*.

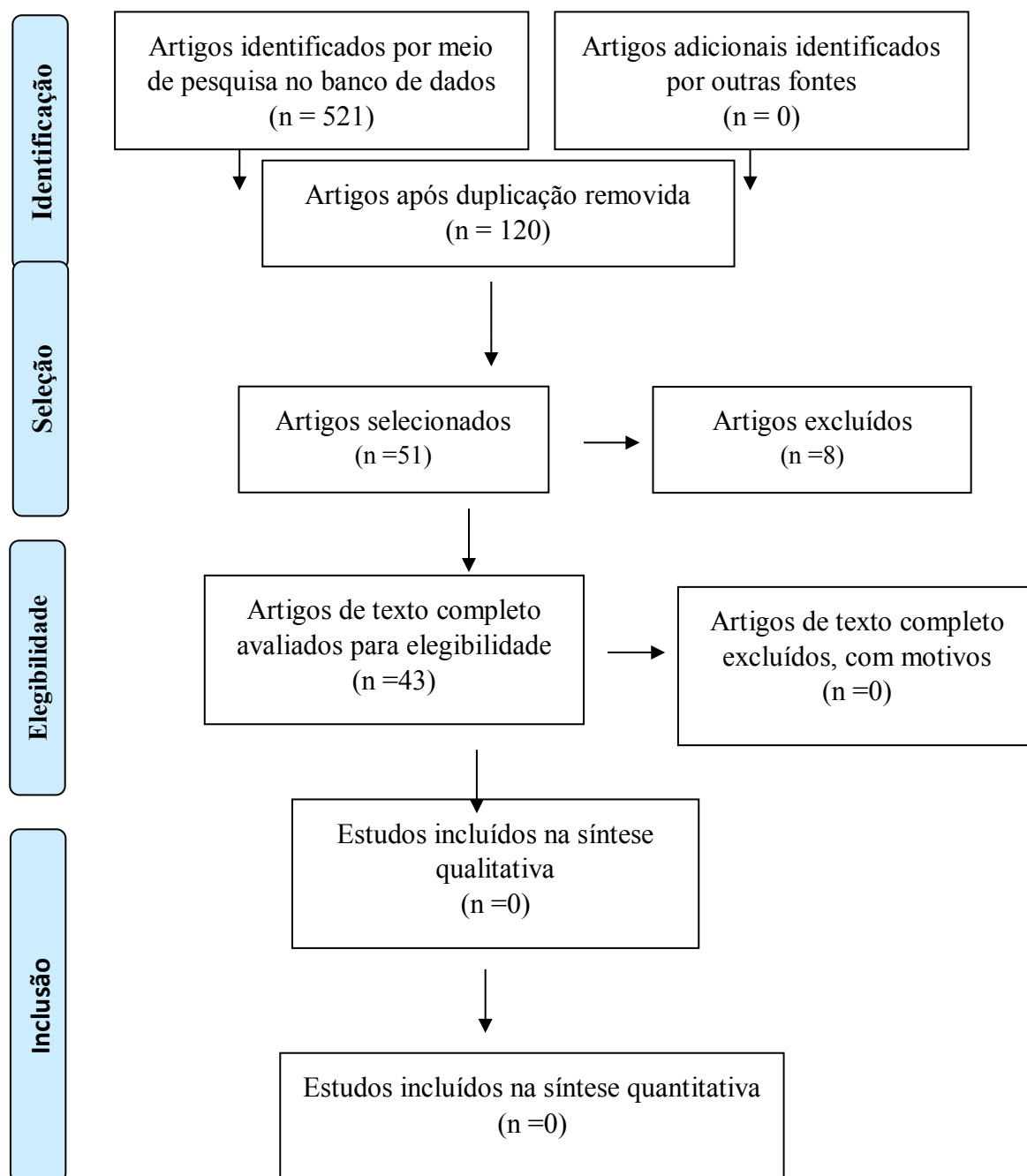
**Tabela 2** - Descrição da estratégia PICOS para a construção da pergunta de investigação no estudo de Methley et al. (2014).

P	I	C	O	S
Paciente ou problema	Intervenção	Comparação	Outcome	Estudos
Todas as faixas etárias com periodontite, fumadores e não fumadores	Uso de antibióticos	Placebo, raspagem e alisamento radicular, outros antibióticos	Benefícios para saúde oral	Protocolos de ensaios clínicos, testes controlados e aleatórios, estudos comparativos, relatos de casos e estudos multicêntricos.
Há evidências científicas de que os antibióticos têm efeitos benéficos sobre o índice clínico de inserção, profundidade de sondagem e sangramento à sondagem.				

Na pesquisa bibliográfica foi elaborada uma estratégia: combinação do nome do antibiótico em interesse e periodontite no título. A pesquisa foi feita em inglês. Por exemplo: amoxicilin periodontitis ou tetracycline local periodontitis. A etapa seguinte foi a avaliação do resumo e se o artigo completo apresentava o estudo relacionado com tratamento de periodontite e antibioterapia. Na sua maioria os artigos apresentaram-se como protocolos de ensaios clínicos, testes controlados e aleatórios, estudos comparativos, relatos de casos e estudos multicêntricos.

Durante a pesquisa bibliográfica foram valorizados estudos que comparavam diferentes antibióticos, tais como azitromicina, metronidazol ou tetraciclina com clorhexidina, probióticos, e com os métodos mecânicos no tratamento da periodontite agressiva e crônica. Estudos igualmente valorizados foram os casos clínicos onde foram

apresentados os protocolos de tratamento com os resultados finais. No processo de escolha do material o principal foco foram sobre os ensaios comparativos em humanos nos quais foram utilizadas novas composições de antibióticos enquanto os ensaios em animais e *in vitro* foram excluídos (Figura 1).



**Figura 1** – Fluxo da informação com as diferentes fases de uma revisão sistemática usando as recomendações de PRISMA no estudo de Galvão et al. (2015).



### III. Resultados

#### 1. Antibióticos sistémicos como tratamento para a periodontite

Actualmente há uma variedade dos antibióticos que são uteis no tratamento da periodontite onde se incluem a amoxicilina, metronidazol, azitromicina, tetraciclina, doxiciclina e minociclina.

Boia et al. (2018) avaliaram as alterações do stress oxidativo, ou seja equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes na saliva, em pacientes romenos (n=16) com periodontite crónica (PC) submetidos à terapia periodontal não cirúrgica com antibioterapia sistémica adjuvante. Alta concentração dos radicais livres de oxigénio observa-se nos indivíduos com hábitos de tabagismo, abuso de álcool ou doenças associadas a alterações no balanço oxidativo, como doenças cardiovasculares. Para avaliar o nível de stress oxidativo no plasma dos doentes foi usado o teste d-ROM (mede-se a capacidade oxidante em relação a uma amina aromática modificada usada como indicador cromogénio); o teste BAP foi usado para a análise do potencial antioxidante. As amostras foram recolhidas para análise bioquímica antes dos procedimentos de SRP e sete dias após, quando a ingestão do medicamento foi finalizada. A análise das células epiteliais da mucosa oral foi efectuada por microscopia óptica. O número das células epiteliais da mucosa oral foi avaliado a partir do sedimento salivar, utilizando a câmara de contagem de Bürker (BLAUBRAND, Alemanha). Os participantes foram divididos por grupo de controlo: raspagem e alisamento radicular (SRP) sozinho + placebo (N = 8); e grupo de teste: SRP seguido de amoxicilina sistémica e metronidazol (SRP + AMX + MET) (ambos 500 mg, três vezes ao dia, sete dias, N = 8). Houve diferenças estatisticamente significativas na profundidade de sondagem (mm) ( $3,7 \pm 0,621$  para  $2,95 \pm 0,828$   $p=0,01$ ) e no nível clínico de inserção (mm) ( $4,412 \pm 1,159$  para  $3,688 \pm 1,388$   $p=0,01$ ). O número das células epiteliais da mucosa oral aumentou no grupo controle e diminuiu no grupo teste mas sem significância estatística. No grupo de teste d-ROMs e BAP diminuíram mas esta diminuição só foi significativa para d-ROM (d-ROMs de  $491,83 \pm 134,85$  U CARR para  $375,58 \pm 126,06$  U CARR,  $p = 0,01$  e BAP de  $2246,18 \pm 918,35$   $\mu\text{mol} / \text{L}$  para  $1890,16 \pm 582,71$   $\mu\text{mol} / \text{L}$   $p \geq 0,05$ ). Em conclusão, a amoxicilina e metronidazol, reduzem o número das bactérias patogénicas e conseqüentemente baixam a quantidade

dos radicais livres de oxigênio associados à inflamação tecidual. Com a redução da inflamação há promoção da regeneração dos tecidos o que contribui para a resolução da periodontite.

Millones-Gómez et al. (2018) avaliaram a eficácia da azitromicina associada à raspagem e alisamento radicular em pacientes com periodontite crônica. Neste ensaio clínico randomizado, controlado, participaram 70 pacientes adultos, de Trujillo, Espanha, que foram distribuídos em 2 grupos, designados pelas letras A e B, cada uma com 35 membros. No primeiro grupo (A) foi realizado o desbridamento radicular mais azitromicina (500 mg); no segundo grupo (B) foi realizado o desbridamento radicular mais placebo. Os controles foram realizados aos 3, 4 e 5 meses. Os resultados (que foram realizados através da análise de medidas repetidas através do coeficiente de Wilks Lambda) de grupo A foram: a profundidade da sondagem em mm ( $5,32 \pm 0,23$  para  $2,77 \pm 0,45$   $p = 0,717$ ) e o nível de inserção clínica em mm ( $7,32 \pm 0,53$  para  $4,54 \pm 0,58$   $p = 0,347$ ). Os resultados foram positivos, mas não apresentaram diferença estatística com o grupo B. Em conclusão, neste estudo a azitromicina não foi mais eficaz no tratamento de periodontite do que o placebo o que sugere que a eliminação da placa bacteriana dependeu somente da intervenção mecânica (raspagem e alisamento radicular).

Theodoro et al. (2018) avaliaram os efeitos de terapias periodontais não cirúrgicas em fumadores com periodontite crônica de São Paulo, Brasil, envolvendo múltiplas aplicações adjuvantes da terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDT) e metronidazol sistêmico (MET) com amoxicilina (AMX). Foram usadas as amostras subgingivais de biofilme cujo ADN foi extraído por protocolo padrão com fenol-clorofórmio. A seguir, as amostras foram analisadas para detecção e quantificação de *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella nigrescens* e *Prevotella intermedia* usando o Step One Real-Time Sistema de PCR. Curvas padrão e valores de limiar de ciclo foram gerados a partir de diluições em série de DNA a partir de estirpes padrão destas bactérias adquiridas no ATCC. Após o ciclo final, a análise da temperatura de fusão foi realizada para todas as amostras amplificadas. Os resultados foram normalizados contra o gene 16S rRNA, que representava o DNA bacteriano total, como uma contagem (ng / mL). Todos os participantes foram tratados com raspagem e alisamento radicular (SRP). Participaram 51 pacientes: 17 pacientes receberam 400 mg de MET e 500 mg de AMX três vezes por dia durante 7 dias (MET + AMX). Além disso, 17 pacientes receberam um placebo e 17 pacientes foram tratados com três aplicações de PDT (imediatamente, 48 e 96 horas após SRP). Os exames clínicos e microbiológicos foram realizados na

linha de base e aos 90 e 180 dias após a terapia. O valor de P é comparativo entre o grupo MET + AMX e PDT. Foram observadas melhorias significativas entre a linha de base e os 90 dias para o parâmetro de profundidade da sondagem (mm) ( $4,04 \pm 0,38$  para  $3,59 \pm 0,59$   $p=0,70$ ) no grupo MET + AMX e nível clínico de inserção (mm) ( $4,55 \pm 0,39$  para  $4,12 \pm 0,36$   $p=0,35$ ) no grupo PDT. Os resultados apesar de positivos não apresentam diferenças estatisticamente significativas. Para análise da presença bacteriana (ng / mL) na bolsa periodontal foi utilizado o teste de Wilcoxon que apresentou uma quantidade menor de *P. gingivalis* aos 180 dias ( $0,37 \pm 0,32$ ,  $p = 0,008$ ) dias no grupo MET + AMX do que no grupo PDT e uma menor quantidade de *P. gingivalis* no grupo MET + AMX do que no SRP grupo aos 180 dias ( $0,45 \pm 0,22$   $p = 0,03$ ). Na bolsa profunda, houve maiores níveis de *P. gingivalis* no grupo PDT do que nos grupos MET + AMX ( $0,1 \pm 0,05$   $p = 0,836$ ) e SRP ( $1,08 \pm 0,63$   $p = 0,002$ ) aos 180 dias. Em conclusão, o uso adjuvante de MET + AMX, ou três sessões de PDT constituíram uma terapia eficaz para a periodontite em fumadores. Além disso, o uso de antibioterapia (MET + AMX) reduz os níveis de *P. gingivalis* comparando com a PDT.

Vyas et al. (2019) avaliaram a eficácia da doxiciclina como adjuvante à raspagem e alisamento radicular (SRP) no tratamento da periodontite crônica, em Vadodara, Gujarat, Índia. 52 participantes com periodontite crônica moderada a grave foram incluídos e divididos em 2 grupos: Grupo A,  $n=26$  (grupo teste-SRP + doxiciclina) e grupo B,  $n=26$  (grupo controle-SRP sozinho). O índice de placa (IP), índice gengival (IG), profundidade da sondagem (PD) e nível clínico de inserção (CAL) foram avaliados no início e após 3 meses. Comparação do índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem e valores do nível de inserção clínica em termos de média (desvio padrão) pré e pós, usando o teste t emparelhado (grupo teste). No grupo de teste (SRP + doxiciclina), do período basal ao período de três meses, foram observadas diferenças estatisticamente significativas em termos de IP de  $2,10 + 0,195$  a  $0,35 + 0,147$ ,  $p \leq 0,001$ . O IG melhorou significativamente de  $1,65 + 0,150$  para  $0,12 + 0,051$ ,  $p \leq 0,001$ . Houve uma diminuição na PD (mm) de  $5,70 \pm 0,211$  para  $3,78 \pm 0,167$ ,  $p \leq 0,001$  e um ganho no nível clínico de inserção (mm) de  $6,45 \pm 0,138$  para  $4,53 \pm 0,215$   $p \leq 0,001$  ao final de 3 meses.

Han et al. (2018) investigaram o efeito da minociclina combinada com metronidazol na periodontite e nível de citocinas (indicador de inflamação) no líquido gengival em 92 pacientes com periodontite de Zhejiang, China. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 43 pacientes (108 dentes) no grupo de

controle tratados com minociclina e 49 pacientes (108 dentes) no grupo de observação tratados com minociclina e metronidazol. Na análise da percentagem de espiroquetas, cocos e bacilos entre dois grupos de pacientes foi usada uma sonda periodontal da Flórida para raspar as placas subgengivais e realizar coloração negativa. O agente de coloração foi uma solução aquosa de vermelho de Congo a 2%. Cem bactérias foram contadas e divididas em cocos, bacilos e espiroquetas para calcular a percentagem de espiroquetas, cocos e bacilos nas placas subgengivais. Fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-us), prostaglandina E2 (PGE2) e interleucina 6 (IL-6) foram recolhidos no líquido gengival. O líquido gengival foi coletado usando uma tira de papel de filtro que foi embebido em 100  $\mu$ L do eluente e depois centrifugado. Foi repetido 5 vezes e medido por ensaio imunossorvente. Os dados de medição foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. O teste t foi utilizado para a comparação entre grupos. O teste t emparelhado foi utilizado para a comparação de os indicadores antes e depois do tratamento. Os dados da contagem são expressos como percentagens. A comparação entre grupos foi realizada usando o teste  $X^2$ . Percentagem de espiroquetas entre dois grupos foi: no grupo de controle ( $18,47 \pm 0,69$  para  $12,05 \pm 0,57$ ,  $p < 0,001$ ) e no grupo de observação ( $19,36 \pm 0,58$  para  $6,53 \pm 0,34$ ,  $p = 0,002$ ); percentagem de cocos no grupo de controle ( $38,47 \pm 0,69$  para  $24,95 \pm 0,76$ ,  $p < 0,001$ ) e grupo de observação ( $37,42 \pm 1,02$  para  $12,02 \pm 0,65$ ,  $p < 0,001$ ); percentagem de bacilos no grupo de controle ( $45,63 \pm 1,25$  para  $33,95 \pm 1,18$ ,  $p < 0,001$ ) e no grupo de observação ( $46,29 \pm 1,04$  para  $21,83 \pm 1,49$ ,  $p = 0,004$ ); comparando o fator de necrose tumoral- $\alpha$  ( $\mu$ g/mL) no grupo de controle ( $2,68 \pm 0,75$  para  $1,24 \pm 0,40$ ,  $p = 0,014$ ) e no grupo de observação ( $2,71 \pm 0,64$  para  $0,69 \pm 0,23$ ,  $p = 0,002$ ); comparando os níveis da proteína C-reativa ( $\mu$ mol/mL) no grupo de controle ( $23,56 \pm 1,48$  para  $13,57 \pm 1,63$ ,  $p = 0,031$ ) e no grupo de observação ( $24,16 \pm 1,32$  para  $8,96 \pm 0,4$ ,  $p < 0,001$ ); comparando os níveis de prostaglandina-2 ( $\mu$ g/mL) no grupo de controle ( $209,45 \pm 27,54$  para  $168,98 \pm 20,95$ ,  $p = 0,015$ ) e no grupo de observação ( $211,36 \pm 20,47$  para  $136,47 \pm 16,60$ ,  $p < 0,001$ ); comparando os níveis de interleucina-6 ( $\mu$ g/mL) no grupo de controle ( $5,31 \pm 0,83$  para  $3,16 \pm 0,66$ ,  $p = 0,001$ ) e no grupo de observação ( $5,36 \pm 0,75$  para  $1,86 \pm 0,52$ ,  $p < 0,001$ ). Em conclusão, reduzindo ou eliminando os fatores de ativação das metaloproteinases que participam na remodelação dos tecidos periodontais, ou seja as bactérias, é possível impedir os processos destrutivos associados à periodontite.

Eickholz et al. (2019) observaram o efeito de amoxicilina e metronidazol nas várias etapas de gravidade de doença periodontal em função da idade dos pacientes. O ensaio durou 27,5 meses e decorreu em Frankfurt, Alemanha. Pacientes entre 18 e 75 anos com periodontite crónica e agressiva moderada a grave não tratada foram incluídos neste estudo. Os principais critérios de inclusão clínica foram os seguintes: pelo menos 10 dentes naturais *in situ* e profundidades de sondagem de bolsa periodontal (PD)  $\geq 6$  mm em no mínimo quatro dentes. Os pacientes receberam raspagem e alisamento radicular com amoxicilina sistémica 500 mg / metronidazol 400 mg (3x / dia, 7 dias, n = 170) ou placebo (n = 175) e terapia de manutenção a cada três meses. Antimicrobianos foram prescritos empiricamente, ou seja, sem análise prévia de bactérias intra-orais. Em resultado de antibioterapia se o paciente teve 48 ou mais locais com profundidade das bolsas  $\geq 5$  mm, a taxa média de perda de inserção (PSAL  $\geq 1,3$  mm) durante o período de observação foi de 10,4% no grupo placebo e de 4,2% no grupo antimicrobiano (p = 0,001); se a idade dos pacientes no início do estudo era  $<55$  anos, o PSAL  $\geq 1,3$  mm após 27,5 meses era notavelmente mais baixo no grupo antimicrobiano (5,2%) em comparação ao grupo placebo (9%). Por outro lado, em pacientes com idade  $\geq 55$  anos, nenhuma diferença estatisticamente significativa na perda adicional de inserção foi detetada entre os pacientes no grupo de antimicrobianos (5,8%) ou placebo (6,5%), em relação aos locais que exibiram nova perda de inserção após 27,5 meses (p = 0,194); se o nível clínico de inserção médio foi  $\geq 5$  mm, o PSAL  $\geq 1,3$  mm após 27,5 meses no grupo antimicrobiano (n = 26) foi de 5,2% , no grupo placebo (n = 31) foi 12,5% (p = 0,005), se os pacientes tiveram menos de 55 anos de idade e exibem  $\geq 35\%$  de PD  $\geq 5$  mm, aqueles no grupo placebo exibiram três vezes mais perda de inserção no local em comparação aos pacientes no grupo antimicrobiano (12% vs. 4%, respetivamente; p = 0,003). Por outro lado, os pacientes do grupo placebo e os pacientes com  $\geq 55$  anos e  $<35\%$  de PD  $\geq 5$  mm a fazer tratamento antibiótico, exibiram resultados comparáveis em relação à nova perda de inserção (6,2% vs. 6,0%, respetivamente; p = 0,730). A ausência de efeitos significativos da antibioterapia na faixa etária  $\geq 55$  anos sugere que a taxa de renovação dos tecidos, lenta nas pessoas desta faixa etária, e dos processos degenerativos, mais rápida nas pessoas desta faixa etária, se sobreporão ao efeito dos antibióticos.

Num estudo longitudinal, Miller et al. (2017) avaliaram a resposta clínica de longo prazo à terapia da periodontite agressiva localizada (LAP). Foram avaliados 27 pacientes com dentição mista e 97 pacientes com dentição permanente (idade 5-25 anos)

de Tallahassee, Flórida, EUA. Os parâmetros clínicos foram registrados no início, 3, 6, 12, 18 e 24 meses e 2 visitas anuais adicionais de acompanhamento após o tratamento. Os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados: profundidade da sondagem (PD), nível clínico de inserção (CAL), sangramento à sondagem (BOP) e índice de placa (IP). Análises de todos os parâmetros clínicos antes e após o tratamento foram realizadas em todos os pacientes pelo teste de Kruskal-Wallis e as múltiplas comparações de Dunn. Todos os pacientes com LAP receberam raspagem e alisamento radicular (SRP). Imediatamente após SRP os pacientes foram submetidos a 500 mg de amoxicilina e 250 mg de metronidazol três vezes ao dia, durante 7 dias. Neste estudo, o tratamento periodontal resultou na melhoria dos parâmetros clínicos até 4 anos. As análises estatísticas demonstraram uma redução global significativa em percentagens na profundidade de sondagem (PD), nível clínico de inserção (CAL), sangramento à sondagem (BOP) e os locais afetados (% de locais com LAP) da linha de base para todos os momentos após terapia. A percentagem de BOP diminuiu significativamente da linha de base para 3 ( $p < 0,01$ ), 6 ( $p < 0,05$ ) e 12 meses ( $p < 0,001$ ). A percentagem de placa diminuiu significativamente da linha de base para 3 ( $p < 0,001$ ), 6 ( $p < 0,01$ ) e 24 meses ( $p < 0,05$ ). A percentagem média de ganho de PD / CAL ( $> 1$  mm) versus nenhum ganho / aumento em cada ponto do tempo, todos significativos ( $p < 0,0001$ ). Cerca de 60% dos locais apresentaram reduções na  $PD \geq 2$  mm e  $CAL \geq 2$  mm em todos os momentos ( $p < 0,0001$  e  $p < 0,001$ ). Ou seja mais de 60% dos pacientes apresentaram redução de mais de 50% dos locais afetados ( $PD > 4$  mm e  $CAL \geq 2$  mm) três meses após o tratamento e essa percentagem aumentou continuamente até 100% no acompanhamento final.

Borges et al. (2017) avaliaram os efeitos clínicos de diferentes dosagens e durações de metronidazol (MET) e amoxicilina (AMX) no tratamento da periodontite crônica durante 1 ano. No ensaio participaram 109 sujeitos de São Paulo, Brasil. Após 1 ano, 61,9% e 63,6% dos pacientes que receberam AMX + 250 ou 400 mg de MET respetivamente durante 14 dias, atingiram o desfecho clínico para tratamento ( $\leq 4$  locais com profundidade de sondagem  $\geq 5$  mm), contra 31,8% daqueles tomando 250 ou 400 mg de MET durante 7 dias ( $p < 0,05$ ) e 13,6% daqueles recebendo somente SRP ( $p < 0,05$ ). 14 dias de MET + AMX foi o único preditor significativo de indivíduos que atingiram o desfecho clínico após 1 ano (OR, 5,26; IC de 95%, 2,3-12,1,  $p \leq 0,0001$ ). Neste estudo 400 mg ou 250 mg de MET mais 500 mg de AMX durante 14 dias,

ofereceram benefícios estatisticamente significativos e clinicamente relevantes em relação àqueles obtidos apenas com SRP no tratamento de periodontite crônica.

Dolińska et al. (2017) avaliaram as alterações bioquímicas no líquido gengival (GCF) de pacientes com periodontite crônica antes e após terapia periodontal. O GCF foi coletado usando tiras de papel, que foram colocadas na bolsa periodontal a 1–2 mm de profundidade por 30 s. As tiras contaminadas com sangue foram descartadas. O volume de GCF absorvido em uma tira de papel foi medido usando um dispositivo calibrado. Após a medição, as amostras foram imediatamente colocadas em tubos Eppendorf contendo 20 µl de solução salina tamponada com fosfato e congelados. A concentração dos péptidos de neutrófilos humanos 1-3 (HNP 1-3) no GCF foi determinada com o uso do kit de imunoenensaio enzimático (ELISA). A quantidade mínima detectável de HNP 1-3 foi de 0,156 ng / ml. O resultado foi expresso como a quantidade por ponto de medida (ng / local). Neste estudo participaram 19 sujeitos com periodontite crônica de Białystok, Polónia. A normalidade da distribuição foi analisada pelo teste de Kolmogorov – Smirnov, com correção de Lilliefors e pelo teste de Shapiro-Wilk. Para valor P foi usado o teste de Anova Friedman com a correlação de consistência de Kendall. As correlações entre características qualitativas, como parâmetro BOP, foram verificadas pelo teste do qui-quadrado de independência. As bolsas  $\geq 4$  mm foram tratados por meio de raspagem e alisamento radicular (SRP). Após o SRP, o paciente recebeu antibioterapia sistêmica da seguinte forma: amoxicilina 375 mg três vezes ao dia e metronidazol 250 mg três vezes ao dia durante 7 dias. Foram analisados quatro parâmetros: profundidade da bolsa (PD), nível clínico de inserção (CAL), índice de placa (IP) e sangramento à sondagem (BOP) nos intervalos entre 3 e 6 meses após de tratamento. BOP foi medido de acordo com Ainamo e Bay (1975) e IP de acordo com Silness e Løe (1964). A análise dos dados, apresentados na Tabela 3, mostrou que a maior diferença estatística foi entre os dados de base e os 3 e 6 meses. Os indicadores do 3 e 6 meses não tiveram diferença entre si. Os dados de este estudo confirmam a utilidade da terapêutica da periodontite com estes dois antibióticos e indicam uma estabilidade pós-terapêutica de até 6 meses.

**Tabela 3-** Mudança média dos parâmetros clínicos nos pacientes com periodontite crónica após a aplicação da amoxicilina e metronidazol nas três variáveis ao longo do tempo, no estudo de Dolińska et al. (2017).

Parâmetros periodontais	Início	3 meses	6 meses	Valor de P entre o início e 6 meses
Profundidade da bolsa(mm)	7 (6-8)	4 (3-6)	4 (3-5)	≤0,001
Nível clínico de inserção (mm)	7 (6-9)	6 (3-7)	5 (4-6)	≤0,001
Índice de placa	3 (1-3)	1 (0-1)	0 (0-1)	≤0,001
Sangramento à sondagem	12	6	6	0,075

Harks et al. (2015) investigaram o impacto a longo prazo de antibióticos sistémicos adjuvantes na progressão da doença periodontal. Foram incluídos pacientes residentes em Münster, Alemanha, com periodontite crónica e agressiva moderada a grave não tratada. Por paciente, foram agendadas 12 visitas em 27,5 meses. Os participantes foram divididos em quatro grupos: grupo 1 (periodontite localizada, não fumadores), grupo 2 (periodontite generalizada, não fumadores), grupo 3 (periodontite localizada, fumadores) e grupo 4 (periodontite generalizada, fumadores). A análise de dados recolhidos entre as visitas 2 e 12 permitiu observar resultados positivos, tais como a redução estatisticamente significativa de profundidade média de sondagem, inserção clínica e índice gengival. Os valores de p são dos testes de van Elteren. Na linha de base, os locais com profundidade da sondagem (PD) ≥5 mm foi de 15,7% para o placebo e 17,5% para o grupo de antibioterapia (p = 0,66). Aos 27,5 meses, a % PD de ≥5 mm havia diminuído para 5,5% no placebo e para 2,1% no grupo de antibióticos (p <0,001). A proporção mediana de locais com ganho de inserção ≥1,3 mm no período de 27,5 meses foi de 12,2% para o placebo e 19,4% para o grupo de antibioterapia p <0,001. O nível clínico geral de inserção melhorou durante o período do estudo: o ganho médio de inserção foi de 0,4 ± 0,7 mm para o placebo e 0,6 ± 0,7 mm para o

grupo de antibioterapia ( $p < 0,001$ ). Nos dois grupos, esse ganho foi consideravelmente mais pronunciado em locais com profundidades de sondagem inicialmente avançadas de  $\geq 6,5$  mm (placebo  $2,1 \pm 1,7$  mm versus antibioterapia  $2,8 \pm 1,5$  mm;  $p < 0,001$ ). Em conclusão, neste estudo, em comparação com o placebo, a prescrição de amoxicilina sistémica adjuvante mais metronidazol foi muito eficaz na redução de profundidade de sondagem.

Skurska et al. (2015) compararam o efeito de medicação antibacteriana e terapia fotodinâmica (PDT) sobre as metaloproteinases (MMP-8) no líquido gengival que são importantes na remodelação tecidual e nos processos de cicatrização. O líquido gengival foi recolhido a partir da bolsa periodontal  $\geq 6$  mm com tiras de papel estéreis na profundidade de 1-2 mm por 30s. As amostras foram imediatamente colocadas em tubos Eppendorf contendo 20  $\mu$ l de PBS (solução salina tamponada com fosfato) e congelados a  $-20^\circ \text{C}$ . Concentração de MMP-8 foi avaliado com o método ELISA. Para a avaliação estatística das alterações da linha de base para 3 e 6 meses, foi utilizado o teste ANOVA de Friedman com o índice de consistência de Kendall. Trinta e seis pacientes com periodontite agressiva (PA) de Bialystok, Polónia foram incluídos no estudo. Os pacientes foram divididos aleatoriamente no tratamento com raspagem e alisamento radicular (SRP), seguido pela administração sistémica de amoxicilina + metronidazol ou terapia fotodinâmica (PDT). As análises das concentrações de metaloproteinases foram realizadas no início e aos 3 e 6 meses após o tratamento. Os resultados revelaram que em pacientes com periodontite agressiva o uso de amoxicilina e metronidazol resultou numa redução estatisticamente significativa dos níveis de metaloproteinases MMP-8 aos 3 e 6 meses após o tratamento:  $12,03 \pm 12,08$   $p=0,04$  e  $13,23 \pm 8,71$   $p=0,01$  respectivamente das visitas. O tratamento com SRP + PDT produziu uma redução no nível das metaloproteinases, mas essa alteração não foi estatisticamente significativa  $35,81 \pm 41,94$   $p \geq 0,05$  e  $30,32 \pm 29,77$   $p=0,05$ . Em comparação com a aplicação da PDT, a administração sistémica de amoxicilina e metronidazol levou, em ambos os momentos da avaliação, a maiores reduções. Esses resultados estão alinhados com os resultados clínicos, que demonstraram melhorias clínicas estatística e clinicamente mais altas no grupo amoxicilina mais metronidazol em comparação com o grupo PDT (ou seja, seis meses após a terapia, o número total de bolsas  $\geq 7$  mm foi reduzido de 141 para 3 no grupo antibiótico, enquanto os valores correspondentes foram 137 e 45, respetivamente no PDT). No grupo de antibioterapia, os pacientes apresentaram uma diminuição

estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ) do nível de MMP-8 nos 3 e 6 meses após o tratamento.

Sokransky et al. (2013) avaliaram a variedade bacteriana nos pacientes com periodontite crônica após de 2 anos de antibioterapia. As amostras subgengivais de biofilme foram coletadas usando curetas Gracey estéreis e colocadas em tubos Eppendorf separados contendo 0,15 ml de tampão Tris EDTA (10 mM de Tris-HCl, 1 mM de EDTA, pH 7,6). 0,10 ml de NaOH recém-preparado foram adicionados imediatamente a cada amostra. Nesta fase, as amostras eram estáveis e poderiam ser enviadas para Forsyth da Universidade de Gotemburgo e da Universidade de Boston para processamento. Cada amostra consistiu em um único golpe de uma cureta Gracey na superfície do dente para garantir a padronização da coleta de amostras. As amostras foram analisadas individualmente quanto ao seu conteúdo de 40 espécies bacterianas usando hibridação DNA-DNA quadriculado (Sokransky et al. 1994, 2004). Foram avaliadas 27,710 amostras subgengivais de biofilme (uma média de 25,4 amostras por indivíduo por visita). Neste estudo 178 pacientes de Massachusetts, EUA, com periodontite crônica foram divididos em 8 grupos: (1) receberam raspagem e alisamento radicular (SRP) + cirurgia periodontal (C) + combinação de amoxicilina e metronidazol (AM) + fibras de tetraciclina aplicadas localmente (LDD)  $n=22$ ; (2) SRP +C +AM  $n=17$ ; (3) SRP + C+LDD  $n=21$ ; (4) SRP +C  $n=21$ ; (5) SRP +AM +LDD  $n=27$ ; (6) SRP +AM  $n=25$ ; (7) SRP +LDD  $n=24$ ; (8) SRP  $n=21$ . Os parâmetros clínicos iniciais e pós-terapia de 2 anos dos 178 indivíduos são apresentados na Tabela 4. A idade média da população do estudo foi de  $49 \pm 10$  anos, 52% homens e 41% fumantes atuais. Para determinar a eficácia antibacteriana após de 2 anos foi utilizado o teste de Wilcoxon, as espécies do complexo vermelho, *T. forsythia*  $p \leq 0,001$ , *P. gingivalis*  $p \leq 0,001$  e *T. denticola*  $p \leq 0,001$  apresentaram diminuições dramáticas nas contagens médias que estão refletidos nos parâmetros clínicos demonstrados na Tabela 4 (Sokransky, 2013).

Ercan et al. (2015) avaliaram os benefícios clínicos de curto prazo de dois regimes antibióticos sistêmicos adicionados ao tratamento periodontal não cirúrgico da periodontite agressiva generalizada. Neste estudo participaram 30 pacientes de Trabzon, Turquia. Os seguintes parâmetros clínicos foram tidos em conta na linha de base e 12 semanas após raspagem e alisamento radicular (SRP): profundidade da sondagem (PD), nível clínico de inserção (CAL), índice gengival (IG), índice de placa (IP) e sangramento à sondagem (BOP). O primeiro grupo de teste recebeu azitromicina (AZT) 500 mg, uma vez por dia, durante 3 dias (grupo AZT;  $n = 15$ ), e o segundo grupo

recebeu metronidazol (M) + amoxicilina 500 mg cada, 3 vezes / dia (grupo M + A; n=15) e o terceiro grupo (C n=15) SRP sozinho. Comparações múltiplas de parâmetros periodontais clínicos entre grupos foram realizado pela análise de variância unidirecional (ANOVA) e teste HSD de Tukey. Em resultado uma redução adicional na PD (mm) foi observada no grupo M + A em comparação com o grupo de controlo ( $-1,29 \pm 1,39$ ;  $-1,27 \pm 0,51$  e  $-0,79 \pm 0,55$   $p \geq 0,05$ , para A, M + A e SRP, respectivamente). Uma tendência semelhante foi observada para CAL (mm): o grupo de controlo mostrou menor ganho do que os grupos de teste, mas as diferenças entre os grupos não foram significativas ( $-1,56 \pm 1,74$ ,  $-1,56 \pm 0,96$ , e  $-0,79 \pm 0,69$   $p \geq 0,05$  para AZT, M + A e SRP, respectivamente). Não houve diferenças significativas nas reduções dos parâmetros clínicos em todos os casos, com exceção da diferença na redução do IP entre os grupos AZT e M + A ( $p=0,044$ ).

**Tabela 4** - Comparação dos parâmetros clínicos nos indivíduos com periodontite crónica no início e 24 meses após o tratamento antibacteriano (incluindo todos os grupos 1-8) no estudo de Sokransky et al. (2013).

Parâmetros clínicos	População antes de tratamento (todos os grupos 1-8)		População após de 2 anos de tratamento (todos os grupos 1-8)	
	Médias $\pm$ DP	95% intervalo de confiança	Médias $\pm$ DP	95% intervalo de confiança
Índice de placa (%)	50 $\pm$ 31	37,61	34 $\pm$ 32	13, 34
Sangramento à sondagem (%)	54 $\pm$ 24	45,59	26 $\pm$ 19	18, 25
Profundidade média de bolsas (mm)	4,2 $\pm$ 0,7	4,1; 4,3	3,2 $\pm$ 0,5	3,1; 3,2
Nível clínico de inserção (mm)	4,2 $\pm$ 1,2	3,8; 4,4	3,9 $\pm$ 3,2	3,6; 4,1

El-Fadl et al. (2015) avaliaram como a motivação de higiene oral afeta os parâmetros clínicos na administração de doxiciclina e combinação de amoxicilina e

metronidazol. Os parâmetros clínicos analisados foram os seguintes: índice de placa (IP), índice gengival (IG), profundidade da sondagem (PD), nível clínico de inserção (CAL). Participaram 42 pacientes residentes no Cairo, Egito, com periodontite crônica durante um período de 12 meses. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em um dos três grupos de estudo. Todos os pacientes receberam terapia periodontal não cirúrgica (SRP). Após SRP, os pacientes do grupo (I) receberam doxiciclina (dose de ataque 200 mg e dose de manutenção de 100 mg / dia) durante 15 dias, os pacientes do grupo (II) receberam terapia combinada de amoxicilina e metronidazol (750 mg / dia) durante 8 dias enquanto os pacientes do grupo III (grupo controle SRP) não receberam antibioterapia. Dois subgrupos: A- motivação de higiene oral; B – sem motivação de higiene oral. Após 1 mês, o Grupo IIA produziu a maior mudança média (-1,29±0,49) no índice de placa (IP) vs. Grupo IIB (-0,29±0,49) com o valor  $p \leq 0,011$  comparativo entre o Grupo A e B. Após 2 meses, o Grupo IIA (-1,71±0,76) teve alterações significativas relativamente ao Grupo IB (-1,43±0,53) com o valor comparativo de  $p \leq 0,026$ , Grupo IIIA (-0,86±0,69) vs. Grupo IIIB (-0,29±0,49) onde o valor comparativo de ( $p \leq 0,026$ ). O Grupo I e o Grupo II produziram uma mudança média significativamente maior na PD em comparação ao Grupo III após 1, 2 e 3 meses, com uma diferença insignificante entre os grupos I e II. Com a motivação de higiene oral (A), o Grupo I (-3,00±0,58) e o Grupo II (-3,57±1,13) produziram uma alteração média significativamente maior na profundidade da bolsa em comparação ao Grupo III (-1,57±0,79) após 3 meses ( $P=0,005$ ). O Grupo IIA (-4,43±1,51) produziu a maior mudança média no nível clínico de inserção (mm), seguido pelo Grupo IA (-2,43±0,79), seguido pelo Grupo IIIA (-2,00±0,82) após 3 meses, com uma diferença significativa entre os três grupos ( $P=0,003$ ). Pode-se concluir que a antibioterapia teve um efeito significativo na melhoria dos resultados clínicos da periodontite crônica. A terapia combinada de amoxicilina e metronidazol na dose de 750 mg / dia durante oito dias comparando com azitromicina mostrou melhores resultados nos parâmetros de CAL e IP no grupo de motivação de higiene oral.

Num ensaio clínico randomizado controlado, Saleh et al. (2016) compararam a eficácia de amoxicilina, metronidazol e azitromicina nos pacientes com periodontite crônica. Participaram 37 pacientes de Nedlands, Austrália, com periodontite crônica que foram divididos por três grupos: grupo 1 (n=12) recebeu raspagem e alisamento radicular (SRP), grupo 2 (n=13) recebeu amoxicilina (A) e metronidazol (M) e grupo 3 (n=12) recebeu azitromicina (Az). Os seguintes esquemas antibióticos foram seguidos:

azitromicina (Az) 500 mg, 1 cápsula por 24 horas durante três dias; amoxicilina 500 mg e metronidazol 200 mg durante sete dias (A + M). O teste t pareado foi realizado para mostrar se ocorreu uma alteração significativa no número de locais rasos, moderados e profundos para cada grupo de tratamento. O número médio de locais rasos, moderados e profundos em três meses também foi comparado entre os grupos de tratamento usando o teste ANOVA. Os resultados mostraram que independentemente do grupo de tratamento, houve reduções estatisticamente significativas no índice de placa (IP), índice gengival (IG), profundidade de sondagem (PD) desde o início até a revisão de 3 meses. Relativamente ao nível clínico de inserção (mm), a melhoria foi significativa apenas nos grupos SRP ( $4,08 \pm 0,69$ ,  $p=0,023$ ) e A + M ( $3,97 \pm 0,82$ ,  $p=0,020$ ), mas não no grupo Az ( $3,81 \pm 0,61$ ,  $p=0,193$ ). A redução da profundidade de sondagem em mm foi estatisticamente diferente entre os intervalos de tratamento (início e 3 mês): no grupo Az ( $3,05 \pm 0,20$ ,  $p \leq 0,0001$ ), no grupo A + M ( $3,02 \pm 0,21$ ,  $p \leq 0,001$ ) e no grupo SRP ( $3,33 \pm 0,55$ ,  $p \leq 0,001$ ). O autor adicionalmente avaliou os molares e recebeu os seguintes resultados: nas bolsas moderadas (PD de 4 a 6 mm) houve uma redução significativa na PD e aumento do nível clínico de inserção (CAL) entre a linha de base e os três meses. No final do tratamento, os grupos A + M apresentaram reduções da PD  $\geq 6$ mm ( $7,37 \pm 0,40$  para  $4,73 \pm 1,14$ ,  $p \leq 0,001$ ) e o grupo Az ( $7,47 \pm 0,37$  para  $4,95 \pm 0,79$ ,  $p \leq 0,001$ ). Em conclusão, o maior efeito nos parâmetros clínicos foi observado nos pacientes que tomaram amoxicilina e metronidazol.

Num estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, Morales et al. (2018) compararam a eficácia de azitromicina e probiótico *Lactobacillus rhamnosus* em termos de administração e os parâmetros clínicos nos pacientes com periodontite crônica. Foram recrutados 47 voluntários no Chile com periodontite crônica e monitorados clinicamente e microbiologicamente no início do estudo e depois de 3, 6 e 9 meses após a terapia. Os pacientes receberam terapia não cirúrgica, incluindo raspagem e alisamento radicular (SRP) e foram aleatoriamente designados para um grupo probiótico ( $n = 16$ ), antibiótico ( $n = 16$ ) e placebo ( $n = 15$ ). *L. rhamnosus* SP1 foi tomado uma vez por dia durante 3 meses. Azitromicina 500 mg foi tomada uma vez por dia durante 5 dias. Resumindo, em comparação com o valor basal, houve uma redução significativa no grupo probiótico no seguimento de 6 meses, enquanto para o grupo antibiótico ocorreu em todos os momentos que estão apresentados na Tabela 5. *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *A. actinomycetemcomitans* foram quantificadas por cultura e PCR mas não se registaram diferenças significativas entre os diferentes grupos. Em

conclusão, azitromicina e probióticos foram eficazes no tratamento de periodontite. Uma das características principais dos antibióticos é um efeito mais potente no início de tratamento e nos probióticos o efeito é mantido durante todo o tratamento. Neste caso a escolha vai depender da condição do paciente.

**Tabela 5** - Comparação do tratamento com *L. rhamnosus* SP1 e azitromicina nos pacientes com periodontite crônica durante 9 meses no estudo de Morales et al. (2018).

Parâmetros clínicos	Tratamento com <i>L. rhamnosus</i> SP1			Tratamento com Azitromicina		
	Parâmetros iniciais	9 meses	Valor P	Parâmetros iniciais	9 meses	Valor P
CAL(mm)	3,8±0,7	3,4±0,6	0,0001	4,4±0,9	4,1±1,0	0,0001
PPD(mm)	2,7±0,6	2,2±0,3	0,0001	2,9±0,4	2,3±0,3	0,0001
BOP(%)	49,3±18,1	42,4±14,6	0,0010	57,4±10,2	48,1±14,1	0,0002
IP(%)	54,5±18,8	28,1±14,6	0,0023	58,6±18,8	31,8±14,8	0,0119
Variação da microbiota (CFU)	7,6;31,8	0,6;2,9	0,0619	10,2;23,5	2,2;5,9	0,0937

Bataiosu et al. (2015) avaliaram a influência de diferentes antibióticos sobre os níveis de metaloproteína MMP-2 que participa na remodelação dos tecidos conjuntivos. Para este efeito, amostras foram recolhidas do epitélio de bolso e tecidos conjuntivos adjacentes, durante a extração e cirurgia. A detecção de MMP-2 foi realizada por microscopia de fluorescência *in situ* usando anticorpos específicos contra esta proteína. O índice gengival foi comparado com alterações imuno-histoquímicas para uma melhor compreensão da progressão da inflamação sob ação antibiótica. No total 19 indivíduos, homens e mulheres provenientes da Roménia, com periodontite crônica foram tratados: grupo de controlo (n=5) tratados por raspagem e alisamento radicular, grupo I tratados por amoxicilina e metronidazol, grupo II tratado por uma combinação entre espiramicina (3 × 500 mg / dia) e metronidazol. Verificou-se que o índice gengival foi significativamente menor após o tratamento no grupo I (0,266, p= 0,00001), no grupo II (0,253, p=0,00001), comparando com o grupo de controlo (0,520, p=0,006). Os pacientes com periodontite tratados com administração oral de amoxicilina e metronidazol, a positividade para MMP-2 estava presente na lâmina própria, mas de

uma maneira mais localizada e em o epitélio estava restrito a camadas profundas. Amostras obtidas dos pacientes tratados com o combinação entre espiramicina e metronidazol exibiram uma reação positiva para MMP-2 em células da tecido conjuntivo, principalmente em fagócitos e também em poucos fibroblastos. Ou seja após a uma semana o nível de MMP-2 retornou-se ao normal. Em conclusão, a combinação de espiramicina e metronidazol pode ser usada em pacientes intolerantes à penicilina e é tão eficaz como a amoxicilina e metronidazol.

Guzeldemir-Akcakanat et al. (2015) avaliaram o efeito da administração sistêmica de moxifloxacina em comparação com amoxicilina e metronidazol, em pacientes com periodontite agressiva generalizada (GAgP) durante 6 meses. Participaram 34 sujeitos de Antália, Turquia. Os participantes foram divididos em dois grupos: 15 sujeitos do grupo moxifloxacina (MXF) (idade média de  $30,32 \pm 3,81$  anos) e 19 sujeitos do grupo amoxicilina (AMX) + metronidazol (MET) (idade média de  $30,95 \pm 3,66$  anos). Cada indivíduo do grupo MXF recebeu 7 comprimidos de MXF 400 mg e cada indivíduo do grupo AMX + MET recebeu um total de 21 comprimidos de AMX 500 mg e MET 500 mg. Os parâmetros clínicos medidos foram os seguintes: índice de placa (IP), ondagem (PD), sangramento à sondagem (BOP) e perda de inserção clínica (CAL). Verificou-se que os sujeitos do grupo de moxifloxacina e amoxicilina mais metronidazol demonstraram uma diminuição estatisticamente significativa na PD e na CAL no 1º, 3º e 6º mês em comparação com a linha de base ( $p < 0,01$ ). Embora a maior redução na PD média tenha sido observada no 3º mês, comparada à linha de base nos dois grupos ( $p < 0,01$ ), essa diferença não foi estatisticamente significativa em relação ao 1º e ao 6º mês. A maior redução na CAL média foi observada durante o 1º mês no grupo MXF e no 3º mês no grupo AMX + MET em comparação à linha de base ( $p < 0,01$ ). No entanto, essas diferenças não foram significativas em comparação com outras visitas de acompanhamento. Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos em nenhum momento em 6 meses. A redução média da PD (mm) e o ganho médio de inserção clínica (mm) no 6º mês foram de  $1,17 \pm 0,16$ ,  $p \leq 0,01$  e  $0,64 \pm 0,12$ ,  $p \leq 0,01$  no grupo MXF e  $1,42 \pm 0,41$ ,  $p \leq 0,01$  e  $0,70 \pm 0,20$ ,  $p \leq 0,01$  no grupo AMX + MET. As alterações como percentagem na PD e na CAL também foram avaliadas em três categorias, como  $< 4$  mm (leve), 4-6 mm (moderado) e  $> 6$  mm (grave). A percentagem de CAL aumentou 46,70% nos bolsos gengivais de doentes com profundidade inicial  $< 4$  mm no grupo MXF e 42,10% no grupo AMX + MET, e não houve diferença significativa entre os grupos. A percentagem de CAL nas

bolsas  $\geq 6$  mm durante 6 meses diminuiu 26,70% ( $p \leq 0,01$ ) vs. 26,30% ( $p \leq 0,01$ ) no grupo MXF e AMX+MET respectivamente, nas bolsas 4-6 mm 20,00% ( $p \leq 0,05$ ) vs. 15,80% ( $p \leq 0,05$ ) respectivamente. Em conclusão, os regimes de antibioterapia, juntamente com o tratamento não cirúrgico originaram resultados finais semelhantes e favoráveis aos 6 meses. Enquanto nenhum dos sujeitos do teste relatou algum evento adverso associado ao MXF, dois indivíduos relataram dor de estômago e um indivíduo relatou problemas gastrointestinais relacionados à ingestão de AMX + MET.

Num ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, Cosgarea et al. (2017) avaliaram os resultados clínicos 12 meses após a administração sistêmica de amoxicilina (AMX) e metronidazol (MET) em pacientes com periodontite crônica grave onde testaram a hipótese de que "o uso sistêmico de AMX e MET administrados durante 3 ou 7 dias como adjuvante leva a resultados clínicos superiores em comparação com a raspagem e alisamento radicular (SRP)". Os participantes residentes em Marburg, Alemanha, foram distribuídos em um dos três grupos de tratamento: grupo de controlo ou grupo A recebendo SRP + placebo (três vezes por dia, 7 dias); grupo B tratado com SRP e AMX + MET sistémico adjuvante (ambos os antibióticos 500 mg, 3 dias; e grupo C tratado com SRP e sistémico AMX + MET (ambos os antibióticos 500 mg, durante 7 dias). Os parâmetros clínicos avaliados foram: profundidade de sondagem (PD), nível clínico de inserção (CAL), sangramento à sondagem (BOP) e índice de placa (IP). Aos 6 meses, 91 dos 102 indivíduos incluídos completaram a avaliação e apresentaram melhorias clínicas estatisticamente significativas ( $p < 0,05$  teste t emparelhado): PD (mm) no grupo A foi  $3,31 \pm 0,42$   $p \leq 0,0001$ , no grupo B foi  $2,91 \pm 0,46$ ,  $p \leq 0,0001$  e no grupo C foi  $3,00 \pm 0,56$ ,  $p \leq 0,000$ ; CAL (mm) no grupo A foi  $4,67 \pm 1,18$ ,  $p \leq 0,05$ , no grupo B foi  $4,26 \pm 1,23$ ,  $p \leq 0,0001$ , no grupo C foi  $4,29 \pm 1,17$ ,  $p \leq 0,0001$ ; BOP (%) no grupo A foi  $12,91 \pm 10,01$ ,  $p \leq 0,0001$ , no grupo B foi  $10,08 \pm 7,13$ ,  $p \leq 0,0001$ , no grupo C foi  $10,08 \pm 7,13$ ,  $p \leq 0,0001$ ; IP (%) no grupo A foi  $20,74 \pm 12,93$ ,  $p \geq 0,05$ , no grupo B foi  $33,49 \pm 24,21$ ,  $p \leq 0,05$  e no grupo C foi  $30,01 \pm 19,87$ ,  $p \leq 0,05$ . Analisando o risco de progressão da doença, todos os pacientes em todos os grupos de tratamento estavam em alto risco. Em todos os acompanhamentos, foi observada uma diminuição em todos os grupos de tratamento, de modo que, aos 12 meses, a menor percentagem (20,8%) de pacientes com alto risco de progressão da doença foi observada no grupo B de 3 dias, seguido pelos 7 dias grupo C com 40% e finalmente pelo grupo placebo com 46,2%. Foi analisado o número de locais residuais com PD  $\geq 6$  mm aos 12 meses após a terapia periodontal não cirúrgica em relação ao grupo placebo (grupo A) usando a

regressão de Poisson com coeficiente exponencial: grupo B foi 0,286 ( $p \leq 0,001$ ) e grupo C foi 0,7023 ( $p = 0,017$ ). Em conclusão, a amoxicilina e metronidazol independentemente do regime, 3 ou 7 dias, apresentaram resultados positivos em comparação com a raspagem e alisamento radicular só. Isto significa que a dosagem na antibioterapia é mais importante do que 1, 3 ou 7 dias de toma.

A resistência bacteriana pode ser um problema relevante na terapêutica da periodontite com antibióticos. Dahlen et al. (2017) investigaram a presença de resistência bacteriana (ao metronidazol em particular), nos pacientes com periodontite crónica que nos 5 anos anteriores tinham sido submetidos a terapia mecânica com ou sem adjuvante antibiótico (metronidazol). 161 pacientes da Suécia com periodontite grave foram distribuídos por grupos, onde foram realizados raspagem e alisamento radicular, com ou sem terapia adjuvante de metronidazol (MET) (400 mg) durante 10 dias. Depois das sessões de tratamento mecânico, em todos os grupos, os pacientes foram desinfectados com clorhexidina a 0,2% (CHX). Os pacientes randomizados completaram os 5 anos de seguimento. Amostras microbiológicas dos 161 pacientes que completaram 5 anos de seguimento foram obtidas por pontos de cureta / papel dos 5 locais periodontais mais profundos em cada paciente. Como uma segunda etapa, todos os isolados foram ainda identificados usando o método de hibridação DNA-DNA ("Checkerboard"). Como um terceiro passo na identificação dos isolados, utilizou-se API Anae e API zym (Analytab Products, Plainview, NY). Os resultados deste estudo mostraram que *Porphyromonas spp.* (21 estirpes), *Prevotella / Bacteroides spp.* (22 estirpes) e *Fusobacterium / Filifactor spp.* (23 estirpes), bem como 3 estirpes de *Campylobacter rectus* e 4 estirpes de *T. forsythia*, *Porphyromonas spp.* e *Tannerella spp.* foram altamente susceptíveis para MET (Tabela 6). Contudo, 1-3 estirpes de bacilos gram-positivo demonstraram resistência ao metronidazol e 1-3 estirpes de *Filifactor alocis*, *Prevotella/Bacteroides spp.* e *Campylobacter rectus* demonstraram ser resistentes à amoxicilina. Em resultado nenhuma das bactérias Gram-negativas desenvolveu resistência ao metronidazol após 5 anos de tratamento. Em conclusão, a combinação de metronidazol com amoxicilina evita o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana.

**Tabela 6** - Suscetibilidade antibiótica para as bactérias anaeróbias isoladas da flora subgingival predominante de todos os pacientes com periodontite crônica, tratados 5 anos antes, por metronidazol e amoxicilina, no estudo de Dahlen et al. (2017).

Bactérias	Número dos estripes detectadas	MIC 90	
		MET	AMX
<i>Filifactor alosis</i>	23	0,047 (0,016-1.0)	12 (0,016-24) <sup>b</sup>
<i>Prevotella/Bacteroides spp.</i>	22	0,047 (0,016-0,5)	1,0 (0,016-64) <sup>b</sup>
<i>Porphyromonas spp.</i>	21	0,25 (0,016-0,38)	0,016 (0,016-4,0)
<i>Tannerella forsythia</i>	4	0,032 (0,016-0,032)	0,19 (0,016-0,19)
<i>Campylobacter rectus</i>	3	0,047 (0,032-0,047)	16 (0,016-16) <sup>b</sup>
Grupo <i>Peptostreptococcus</i>	8	0,38 (0,016 – 0,38)	0,125 (0,16-0,25)
Bacilos Gram-positivos	4	12 (0,016 - 12) <sup>b</sup>	0,25 (0,016-0,38)

<sup>b</sup>Encontraram-se 1-3 estripes resistentes no grupo das bactérias

## 2. Antibioterapia local vs. antibioterapia sistêmica

A aplicação de antibiótico na zona de infecção bacteriana é uma alternativa à utilização sistêmica dos antibióticos. Uma das vantagens da aplicação local dos antibióticos é a possibilidade de atingir uma concentração 100 vezes maior, em local subgingival, comparando com o antibiótico sistêmico. O antibiótico local pode se apresentado em várias formas farmacêuticas: fibras, géis e nanopartículas. O antibiótico local garante uma entrega gradual da substância ativa durante todo o tempo. Concentração e regime adequados conseguem minimizar os riscos colaterais e resistências bacterianas. Os antibióticos locais que já foram investigados clinicamente incluem: fibras de tetraciclina, grânulos de minociclina e gel de metronidazol.

Boyeena et al (2019) compararam a eficácia dos probióticos e fibras de tetraciclina em monoterapia e terapia combinada. 30 pacientes da Índia com periodontite crônica foram divididos: Grupo A - incluiu 10 pacientes com 10 locais, tratados por raspagem e alisamento radicular (SRP) e probióticos administrados por via subgingival (*Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus rhamnosus* 0,60 bilhões

unidades formadoras de colônia (UFC) cada, *Bifidobacterium bifidus* e *Bifidobacterium longum* 0,60 bilhões de UFC); Grupo B - 10 pacientes com 10 locais, tratados por SRP e fibras de tetraciclina ; Grupo C - incluiu 10 pacientes com 10 locais, tratados com SRP juntamente com probióticos misturados com fibras de tetraciclina (10 mg de fibras de tetraciclina/0,04 mg de probiótico). Os valores de índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem e unidades formadoras de colônias foram recolhidos no início e 45 dias após o tratamento. Para análise microbiológica utilizou-se uma cureta Gracey estéril para obter a placa retirada de bolsas com profundidades  $\geq 5$  mm. Amostras de placa foram colhidas no pré-operatório e 45 dias após a administração de SRP e fibras de tetraciclina. Comparando os resultados (média  $\pm$  DP) o autor notou que o grupo C obteve os melhores resultados entre os três grupos: índice de placa ( $2,45 \pm 0,368$  para  $0,73 \pm 0,29$   $p \leq 0,0001$ ), índice gengival ( $3,5 \pm 0,527$  para  $1,0 \pm 0,001$ ,  $p < 0,0001$ ), profundidade de sondagem ( $7,0 \pm 0,942$  para  $3,3 \pm 0,483$ ,  $p < 0,0001$ ) e unidades formadoras de colônias ( $\log_{10}$ , cópias/mL) ( $4,7 \pm 0,483$  para  $2,1 \pm 0,316$ ,  $p < 0,0001$ ). As profundidades das bolsas foram reduzidas significativamente no grupo C comparando ao grupo A e Grupo B por causa da sinergia entre as fibras de tetraciclina e probiótico.

Hokari et al. (2018) avaliaram as eficácias da terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDT) e da pomada de minociclina (MO) em marcadores clínicos e bacteriológicos na resposta inflamatória do paciente com periodontite crônica. O estudo envolveu 30 pacientes do Japão, que foram distribuídos aleatoriamente por dois grupos: grupo de PDT  $n=15$  e o grupo de MO  $n=15$ . Medições de parâmetros clínicos, tais como profundidade de sondagem (PD), nível clínico de inserção (CAL), sangramento à sondagem (BOP), *P. gingivalis*, *T. Forsythia*. O autor neste estudo usou uma tecnologia Invader modificado a partir de placa supragengival. Preparação: os ácidos nucleicos foram extraídos e amplificados usando PCR. Para cada espécie bacteriana foram identificadas por uma região do gene 16S rRNA. Quantificação de bactérias foi projetado usando o software Invader Creator. Sequências 16S rDNA das bactérias de interesse foram pesquisados na base de dados NCBI e alinhados usando o programa GENETYX. As proporções dos dois patógenos comparadas ao total de contagens bacterianas foram calculadas e a proporção (%) de cada espécie foi usada para várias comparações e contagens bacterianas. Ensaio comparativos entre o início e após 1 semana de tratamento revelaram os seguintes resultados: PD (mm) no drupo PDT ( $5,8 \pm$

1,0 para  $5,4 \pm 1,3$ ,  $p=0,0569$ ) e no grupo MO ( $5,4 \pm 1,1$  para  $4,7 \pm 1,3$ ,  $p= 0,0024$ ); nível clínico de inserção (mm) no grupo PDT ( $6,8 \pm 1,6$  para  $6,2 \pm 1,8$ ,  $p= 0,0254$ ) e no grupo MO ( $6,1 \pm 1,8$  para  $5,4 \pm 1,6$ ,  $p=0,004$ ); sangramento à sondagem (%) no grupo PDT ( $76,7 \pm 43,0$  para  $66,7 \pm 47,9$ ,  $p=0,4054$ ) e grupo MO ( $80,0 \pm 40,7$  para  $43,3 \pm 50,4$ ,  $p=0,0023$ ); *P. gingivalis* (log10, cópias/mL) no grupo de PDT ( $2,63 \pm 1,62$  para  $2,42 \pm 1,68$ ,  $p= 0,8753$ ) e no grupo MO ( $2,68 \pm 1,44$  para  $0,61 \pm 0,41$ ,  $p=0,0033$ ); *T. forsythia* (log10, cópias/mL) no grupo PDT ( $3,01 \pm 1,50$  para  $2,89 \pm 1,31$ ,  $p=0,7986$ ) e no grupo MO ( $2,89 \pm 1,31$  para  $1,45 \pm 0,87$ ,  $p=0,0032$ ). Em resultado a pomada de minociclina provocou a redução significativamente alta de *P. Gingivalis* e *T. Forsythia* do que terapia fotodinâmica. Isto garantia a resolução mais rápida de inflamação gengival e melhorias nos parâmetros clínicos.

Wu et al. (2019) avaliaram os efeitos terapêuticos de minociclina e metronidazol aplicados subgengivalmente em 100 pacientes com periodontite crónica de Chifeng, China. O grupo teste (n=50) foi tratado com pomada de minociclina e o grupo de controlo (n=50) tratado com barras de metronidazol. O índice de placa (IP), profundidade de sondagem (PD), índice de sangramento e nível clínico de inserção (CAL) foram e avaliados no final de 1 mês de tratamento. Comparando os valores de IP entre o grupo de teste e controlo os resultados foram  $0,57 \pm 0,09$  (média e desvio padrão) e  $0,40 \pm 0,08$ ,  $p= 0,040$  respetivamente dos grupos. Para PD os resultados foram  $1,35 \pm 0,11$  e  $0,62 \pm 0,09$ ,  $p=0,008$ . Para o Índice de sangramento os resultados foram  $3,23 \pm 0,12$  e  $2,52 \pm 0,11$ ,  $p=0,009$ . Finalmente, para o CAL os resultados foram  $1,60 \pm 0,13$  e  $0,40 \pm 0,08$ ,  $p=0,005$ . Os resultados mostram que minociclina teve os resultados melhores nos parâmetros de índice de placa e nível clínico de inserção.

Zhu et al. (2019) avaliaram a eficácia clínica e a segurança do cloridrato de minociclina em combinação com tinidazol (um derivado imidazólico) para o tratamento da periodontite crónica. 140 pacientes diagnosticados com periodontite crónica foram admitidos em Yangtze, China, onde foram avaliados. O grupo teste (n=70) recebeu oralmente tinidazol e subgengivalmente o cloridrato de minociclina; o grupo de controlo (n=70) recebeu só o cloridrato de minociclina. Os parâmetros clínicos analisados foram: índice de placa (IP), profundidade da bolsa periodontal (PD), índice gengival (IG). Em três parâmetros indicados, o grupo de teste obteve os valores de média e desvio padrão mais significativos, comparando com grupo de controlo: IP  $0,86 \pm 0,20$  e  $1,26 \pm 0,58$ ,  $p < 0,001$  respetivamente dos grupos; PD  $2,08 \pm 0,36$  e  $3,99 \pm 0,60$ ,  $p < 0,001$ ; IG  $0,59 \pm 0,16$  e  $1,28 \pm 0,36$   $p < 0,001$ . Comparando a efetividade da terapia proposta:

grupo de teste teve 37 (52,86%) pacientes com resultados excelentes, 29 (41,43%) pacientes com resultados satisfatórios e 4 pacientes (5,71%) com resultados insatisfatórios. O grupo de controlo teve 19 (27,14%) pacientes com resultados excelentes, 37 (52,86%) pacientes com resultados satisfatórios e 14 (20,00%) com resultados insatisfatórios. Em conclusão, tinidazol é efetivo contra as bactérias Gram-negativas e tem potencial antibacteriano parecido ao metronidazol. A combinação de tinidazol com o cloridrato de minociclina apresentou bons resultados. O tinidazol pode ser bom candidato de alternativa ao metronidazol.

Acharya et al. (2019) compararam a eficácia clínica de géis de hidroxietil celulose contendo 1% de metronidazol ou 1% de gluconato de clorhexidina no tratamento da periodontite crónica ao longo de 3 meses. 136 participantes de Dharan, Nepal, foram divididos em quatro grupos: o grupo A recebeu raspagem e alisamento radicular (SRP) com aplicação tópica de gel de clorhexidina; o Grupo B recebeu SRP com gel tópico de metronidazol; o Grupo C recebeu SRP com aplicação tópica de gel combinado (metronidazol e clorhexidina) e Grupo D recebeu SRP mais placebo. Foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: índice de placa (IP), índice gengival (IG), profundidade de sondagem (PD) e nível clínico de inserção (CAL). O gel combinado teve os resultados de IP (média e desvio padrão) (início,  $2,23 \pm 0,43$ ; após 1 mês,  $1,40 \pm 0,43$ ; aos 3 meses,  $0,94 \pm 0,31$ ,  $p=0,001$ ;  $0,001$ ;  $\leq 0,001$  respetivamente dos meses) comparando com gel de metronidazol ( $1,79 \pm 0,39$ ;  $1,36 \pm 0,30$ ;  $1,25 \pm 0,33$ ,  $p=0,001$ ;  $0,001$ ;  $0,008$ ); IG ( $1,91 \pm 0,42$ ;  $1,07 \pm 0,37$ ;  $0,83 \pm 0,26$ ,  $p \leq 0,001$ ;  $\leq 0,001$ ;  $\leq 0,001$ ) comparando com gel de metronidazol ( $1,72 \pm 0,28$ ;  $1,30 \pm 0,22$ ;  $1,17 \pm 0,19$ ,  $p \leq 0,001$ ;  $\leq 0,001$ ;  $\leq 0,001$ ); PD ( $5,47 \pm 0,58$ ;  $4,58 \pm 0,65$ ;  $3,85 \pm 0,56$   $p \leq 0,001$ ;  $\leq 0,001$ ;  $\leq 0,001$ ) comparando com gel de metronidazol ( $5,30 \pm 0,58$ ;  $4,55 \pm 0,62$ ;  $4,16 \pm 0,61$   $p \leq 0,001$ ;  $\leq 0,001$ ;  $\leq 0,001$ ); CAL ( $4,94 \pm 1,17$ ;  $4,49 \pm 1,02$ ;  $4,25 \pm 0,99$   $p=0,001$ ;  $\leq 0,001$ ;  $\leq 0,001$ ) comparando com gel de metronidazol ( $4,29 \pm 1,09$ ;  $4,04 \pm 1,06$ ;  $3,78 \pm 1,09$   $p=0,001$ ;  $\leq 0,001$ ;  $\leq 0,001$ ). Todos os grupos apresentaram mudança significativa nos parâmetros clínicos durante intervalos de tempo diferentes. A comparação dos antimicrobianos mostrou que o gel de clorhexidina mais metronidazol é o mais eficaz no tratamento de periodontite crónica em 1 e 3 meses.

Kafle et al. (2018) analisaram as fibras de tetraciclina utilizadas localmente no tratamento da periodontite crónica. Participaram 30 indivíduos de Bharatpur, Nepal, com idades entre 35 e 54 anos onde foram identificados 60 locais (bolsas gengivais  $\geq 5$  mm) para avaliação. Os participantes foram distribuídos em dois grupos: o controlo com

raspagem e alisamento radicular (SRP) e grupo de teste com SRP juntamente com fibras de tetraciclina. O autor comparou os principais parâmetros clínicos no início, 2 e 3 após o tratamento. A média e o desvio padrão foram calculados para todos os parâmetros clínicos. A comparação dos valores de índice de placa não mostrou diferença estatisticamente significativa na linha de base ( $1,831 \pm 0,32$  vs.  $1,757 \pm 0,30$   $p=0,378$  o grupo controle e de teste, respectivamente) bem como durante as visitas após 2 e 3 meses de tratamento ( $1,402 \pm 0,53$  vs.  $1,281 \pm 0,52$   $p=0,381$  e  $1,196 \pm 0,33$   $1,101 \pm 0,39$   $p=0,317$  respectivamente das consultas e dos grupos). Os valores médios de índice gengival após 2 e 3 meses de tratamento também não apresentaram diferenças significativas ( $1,457 \pm 0,410$  vs.  $1,410 \pm 0,40$ ,  $p=0,658$  e  $1,150 \pm 0,45$  vs.  $1,089 \pm 0,47$ ,  $p=0,617$  respectivamente das consultas e dos grupos). Os valores na profundidade de sondagem foram significativos estatisticamente ( $P \leq 0,001$ ) no grupo de teste:  $6,33 \pm 0,71$  (1 mês);  $4,43 \pm 0,85$  (2 meses);  $4,07 \pm 0,64$  (3 meses). Os valores de inserção clínica apresentaram resultados positivos no grupo de teste ( $P < 0,001$ ):  $6,67 \pm 0,60$  (1 mês);  $5,07 \pm 0,90$  (2 meses);  $4,63 \pm 0,66$  (3 meses). O autor concluiu que as fibras de tetraciclina, como agente administrado localmente, mostraram bons resultados nos parâmetros de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção comparando com desbridamento radicular.

Num estudo de Zhang et al. (2015) avaliaram a eficácia de cloridrato de minociclina a 2% ou solução salina a 0,9% nos pacientes com periodontite crônica. Este estudo envolveu a população chinesa, 11 indivíduos com periodontite crônica na idade média de 43 anos. Os pacientes foram distribuídos por 2 grupos: o grupo de teste  $n=10$  (cirurgia periodontal e aplicação de cloridrato de minociclina a 2%) e o grupo de controle  $n=11$  (cirurgia periodontal e solução salina a 0,9%). O autor comparou os parâmetros clínicos: índice de placa (IP), sangramento à sondagem (BOP), profundidade de sondagem (PD) e nível clínico de inserção (CAL). Estatisticamente a linha de base de dois grupos foi testada com o teste qui-quadrado de Pearson e a diferença entre o grupo de tratamento e o grupo controle foi analisada com o teste U de Mann-Whitney. Os dados foram apresentados no início, 3 e 6 meses após o tratamento no grupo de teste e de controle respectivamente. Em resultado: IP não teve diferenças estatísticas (1 (0,75; 1,25)  $p \geq 0,05$ ; 0,5 (0, 1)  $p \geq 0,05$ ; 1 (0, 1)  $p=0,05$  vs. 1 (0, 1)  $p \geq 0,05$ ; 1 (0, 1)  $p \geq 0,05$ ; 1 (0, 1)  $p \geq 0,05$  respectivamente das consultas e dos grupos testados). BOP (2 (0,72; 3)  $p \geq 0,05$ ; 0,5 (0, 2)  $p \leq 0,05$ ; 0 (0, 1)  $p \leq 0,05$  vs. 2 (2, 3)  $p \geq 0,05$ ; 1 (0, 2)  $p \leq 0,05$ ; 1 (0, 1)  $p \leq 0,01$  respectivamente das consultas e dos grupos testados). PD (mm) (7 (7;

7,25)  $p \geq 0,05$ ; 3.5 (3; 4,25)  $p \leq 0,01$ ; 3 (3, 4)  $p \leq 0,01$  vs. 7 (6, 8)  $p \geq 0,05$ ; 5 (3, 5)  $p \leq 0,01$ ; 4 (3, 4)  $p \leq 0,01$  respectivamente das consultas e dos grupos testados). CAL (mm) (9 (8, 9)  $p \geq 0,05$ ; 6 (6, 7)  $p \leq 0,01$ ; 6.5 (5,75; 7)  $p \leq 0,01$  vs. 8 (7, 9)  $p \geq 0,05$ ; 7 (6, 8)  $p \leq 0,05$ ; 7 (6, 8)  $p \leq 0,05$  respectivamente das consultas e dos grupos testados). Em conclusão, os resultados indicam que neste caso não havia necessidade do uso de antibioterapia, já que o sistema imunitário do paciente melhorou os parâmetros clínicos só com a ajuda da raspagem e alisamento radicular.

Soeroso et al. (2017) avaliaram os efeitos clínicos e microbiológicos do gel de minociclina HCl 2% de aplicação local, usado como adjuvante à raspagem e alisamento radicular (SRP) para o tratamento da periodontite crónica (PC). Os pacientes de Jacarta, Indonésia, foram distribuídos aleatoriamente por grupos: grupo de controlo (n=39) raspagem e alisamento radicular, grupo de teste (n=42) SRP + minociclina HCl gel (Perioclina) uma vez por semana. Profundidade de bolsa, nível clínico de inserção e índice de sangramento foram examinados no início do estudo e após 21 dias, 2, 3 e 6 meses. A quantificação bacteriana foi realizada usando PCR em tempo real. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* foram observadas de 2 a 6 meses. As mudanças na *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* nas contagens de 2 a 6 meses foram significativamente maiores no grupo teste do que no grupo de controlo. Na contagem de *P.g.* no grupo controlo e no grupo teste de não houve diferenças significativas ( $P < 0,05$ ) após a terapia observada em 2, 3 e 6 meses. Na comparação de *Tannerella forsythia* no grupo de controlo e no grupo teste houve diferença significativa ( $P < 0,05$ ) após a terapia  $1,32 \pm 1,71$  e  $0,37 \pm 2,16$ ; respectivamente dos grupos ( $P = 0,033$ ). Além disso, na comparação de *Treponema denticola* no grupo de controlo e no grupo teste houve diferença significativa ( $P < 0,05$ ) após a terapia  $1,45 \pm 1,99$  e  $0,39 \pm 2,15$ ; respectivamente ( $P = 0,034$ ). Nos parâmetros clínicos, a alteração de nível clínico de inserção aos 2 meses a partir da linha de base foi significativamente ( $P < 0,001$ ) reduzido no grupo de teste ( $-1,58 \pm 0,57$ ) quando comparada com o grupo controlo ( $-0,76 \pm 0,99$ ). Em conclusão, a combinação de gel de minociclina 2% com a raspagem e alisamento radicular diminuiu o número de estripes *Tannerella forsythia* e melhorou o nível clínico de inserção o que indica que este gel é útil para o tratamento de periodontite.

Abbas et al. (2016) avaliaram a eficácia da pomada de minociclina a 2% quando usada como adjuvante à cirurgia periodontal na periodontite crónica generalizada. Foram recrutados 30 indivíduos em Chennai, Índia, compreendendo 60 sextantes

posteriores num design da cavidade oral dividida, em que 30 sextantes foram tratados como experimentais e 30 sextantes como controlo com profundidade de sondagem de bolsa  $\geq 6$ mm. No Grupo A (grupo experimental), 30 sextantes foram tratados com cirurgia periodontal seguido da aplicação de pomada de minociclina como uma entrega local de droga. No Grupo B (grupo controlo), 30 sextantes foram tratados apenas com cirurgia periodontal. Pomada de cloridrato de minociclina foi aplicada no dia 0 e no terceiro mês. Os parâmetros clínicos, como índice de placa, profundidade da bolsa de sondagem, nível clínico de inserção e índice de sangramento gengival foram registados no dia 0, meses 3 e 6 em ambos os grupos. Comparando a mudança média no valor do índice de placa em diferentes momentos entre os grupos, verificou-se que o valor médio do índice de placa foi significativamente reduzido no 6º mês ( $0,91 \pm 0,28$ ,  $p = 0,034$ ) no Grupo A comparado ao Grupo B. Quando o índice de sangramento (%) gengival médio foi comparado entre o grupo A e o grupo B, verificou-se redução significativa aos 3 e 6 meses ( $31,35 \pm 9,79$   $p < 0,001$ ). Quando a profundidade média da bolsa de sondagem (em mm) foi comparada entre o Grupo A e o Grupo B, verificou-se redução significativa aos 3 meses e 6 meses ( $1,17 \pm 0,48$ ,  $p=0,285$ ). Também encontramos um ganho significativo no nível clínico de inserção (CAL em mm) no 3º e 6º mês ( $1,20 \pm 0,53$   $p= 0,249$ ). Quando a pomada de minociclina e cirurgia periodontal foram comparados, a minociclina apresentou redução significativamente maior no índice de sangramento gengival, profundidade de sondagem e ganho no nível clínico de inserção do que cirurgia periodontal isolada, de 0 dias a 3 meses e de 0 dias a 6 meses. A pomada de minociclina apresentou redução significativa no índice de placa em relação à cirurgia periodontal quando comparados aos 6 meses

Deng et al. (2015) avaliaram a eficácia isolada ou combinatória da pomada de minociclina a 2% (MO) e do desbridamento radicular (SRP) realizado localmente. Setenta adultos com periodontite crónica (PC) foram recrutados em Hangzhou, China, e aleatoriamente designados para os três grupos de tratamento: 1) SRP  $n=21$ ; 2) MO  $n=26$ ; e 3) uso combinatório de SRP e MO  $n=23$ . No início e 7 dias após os tratamentos, foram avaliados os parâmetros clínicos (profundidade de bolsa [PD] e índice de sangramento do sulco [BOP]), que foram apresentados como média  $\pm$  DP, e a quantificação ( $\log_{10}$ ) de quatro patógenos periodontais principais nas bolsas gengivais (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gengival* e *Prevotella intermedia*) por PCR em tempo real. A terapia combinada SRP + MO reduziu significativamente tanto a PD quanto a BOP, 7 dias após o tratamento. Foi

descoberto que a redução da PD estava significativamente correlacionada com a redução de *Prevotella intermedia* ( $r$  de Pearson = 0,26;  $P$  = 0,042) na bolsa periodontal. BOP foi significativamente correlacionado com a redução da PD ( $r$  = 0,43;  $P$  <0,001), mas não com a redução de qualquer bactéria. Neste ensaio clínico, MO e SRP isolados resultaram na redução significativa ( $P$  <0,001) de PD (-0,65 mm e -0,55 mm, respetivamente). Por outro lado, a combinação de MO e SRP resultou numa redução significativamente maior de PD (-1,05 mm) do que MO e SRP isolados.

Jhinger et al. (2015) compararam a eficácia do gluconato de clorhexidina 2,5 mg (Periochip) e cloridrato de minociclina 1 mg (Arestin) como agentes locais de entrega de drogas no tratamento da periodontite crónica que são apresentados na Figura 2. Foram escolhidos vinte pacientes de Patiala, Índia, na faixa etária de 30 a 50 anos portadores de periodontite crónica (12 homens e 8 mulheres). Na construção dos grupos o autor dividiu as maxilas e mandíbulas dos pacientes por lado esquerdo (grupo I) e direito (grupo II): grupo I recebeu Periochip e o grupo II recebeu Arestin. Os dados foram recolhidos após 6 semanas e intervalos de 3 meses a partir da visita de base para registar o índice de placa, o índice gengival e a profundidade de sondagem. O índice de placa após 6 semanas de tratamento foram para o grupo I ( $2,7 \pm 1,59$ ) e grupo II ( $2,45 \pm 1,67$ ) ( $p=0,3403$ ). Após 3 meses: grupo I ( $2,2 \pm 1,24$ ) e grupo II ( $2,4 \pm 1,27$ ) ( $p=0,3278$ ). Os resultados de índice gengival após 6 semanas: grupo I ( $1,15 \pm 0,81$ ), grupo II ( $1,1 \pm 0,79$ ) onde o valor comparativo de  $p=0,8349$ ; após 3 meses: grupo I ( $1,05 \pm 0,76$ ), grupo II ( $1,05 \pm 0,76$ ) onde o valor comparativo de  $p=0,7352$ . Os resultados de profundidade de sondagem após 6 semanas para o grupo I ( $4,15 \pm 0,81$ ), grupo II ( $3,4 \pm 0,99$ ) onde o valor comparativo de  $p=0,0098$ ; após 3 meses de tratamento o grupo I ( $3 \pm 0,86$ ), grupo II ( $3,05 \pm 0,89$ ) onde o valor comparativo de  $p=0,9132$ . O autor recebeu dados estatisticamente parecidos entre o Periochip e Arestin. Dois fármacos foram efectivos na melhoria dos parâmetros clínicos, de onde é possível perceber que ambos os métodos são efectivos e a escolha entre estes depende das contraindicações do paciente.



**Figura 2-** (a,b) Inserção do Periochip (gluconato de cloro-hexidina 2,5 mg), (c) Arestin (cloridrato de minociclina 1 mg) em pacientes com periodontite crônica no estudo de Jhinger et al. (2015).

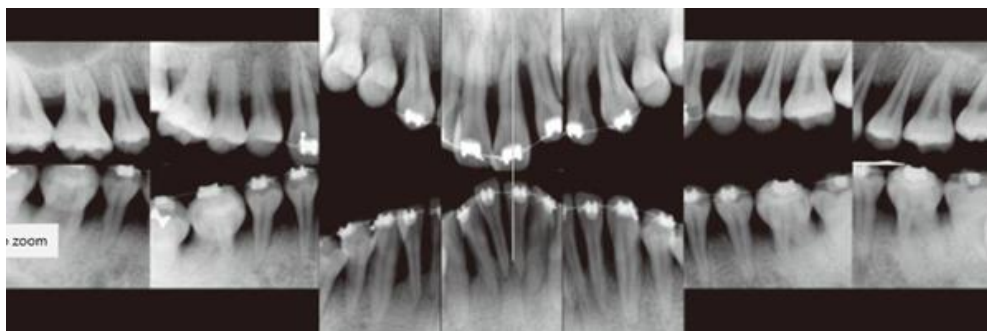
Pandit et al. (2013) compararam a eficácia de microesferas de minociclina subgingivalmente distribuídas e 25% de gel de Metronidazol quando usado como adjuvante de raspagem e alisamento radicular (SRP) no tratamento de periodontite crônica. Em 20 pacientes de Haryana, Índia, foram escolhidos 60 locais com bolsas periodontais, que sofrem de periodontite crônica moderada a avançada. Cada paciente contribuiu com três locais que foram randomizados para três grupos de tratamento: SRP + inserção de microesferas minociclina no dia 1 (Grupo A), SRP + inserção de metronidazol gel no dia 1 e no dia 7 (Grupo B) e SRP isolado (Grupo C). Índice gengival (IG), índice de placa (IP), profundidade de sondagem (PPD) e nível clínico de inserção (CAL) foram registrados no dia 1, 1 mês e 3 meses após a terapia. Foram obtidos os seguintes resultados: o índice de placa médio para todos os três grupos de tratamento no início do estudo foi de  $2,46 \pm 0,54$ , enquanto o valor médio em 1 e 3 meses foi de  $1,06 \pm 0,29$  e  $0,71 \pm 0,25$ , com  $p \leq 0,01$ . Houve redução significativa nos valores do índice de placa em intervalos de 1 e 3 meses. O índice gengival médio no início do estudo foi de  $1,92 \pm 0,55$ , enquanto o valor médio em 1 e 3 meses foi de  $0,98 \pm 0,30$  e  $0,73 \pm 0,19$ , onde o valor de  $p \leq 0,01$ . Houve redução significativa nos valores do índice de placa no intervalo de 1 e 3 meses. Aos 3 meses, o Grupo A apresentou uma redução adicional da profundidade da bolsa de  $0,85 \pm 0,03$   $p \leq 0,01$  sobre o Grupo C, que foi estatisticamente significativa e o Grupo B apresentou uma redução adicional de  $0,50 \pm 0,09$   $p=0,07$  sobre o Grupo C. Os valores de CAL foram observados: a diferença no ganho de CAL entre os grupos A e B aos 3 meses foi de  $0,15 \pm 0,56$   $p=0,53$  que não foi estatisticamente significativo. Em conclusão, os pacientes que receberam as microesferas de minociclina mostraram melhor eficácia em termos de nível clínico de

inserção e redução na profundidade da sondagem, seguidos dos pacientes tratados com metronidazol e dos pacientes tratados por raspagem e alisamento radicular.

Foram analisados dois casos clínicos no estudo de Jung et al. (2010) e de Bhimani et al. (2017). No primeiro estudo de Jung et al. (2010) trataram a periodontite agressiva generalizada, usando a terapia periodontal não cirúrgica e administração de antibióticos sistêmicos. O paciente de 28 anos foi observado em Daegu, Coreia do Sul. O exame inicial revelou alta profundidade de sondagem com sangramento à sondagem. A supuração foi registada no primeiro molar superior direito e no primeiro molar inferior esquerdo. O paciente sem hábitos tabágicos e não tomava nenhum medicamento. Foi proposta a raspagem e alisamento radicular, quatro vezes em intervalos de 1 semana ao longo de quatro sessões consecutivas, e um tratamento antibacteriano: antibióticos sistêmicos (375 mg de amoxicilina / ácido clavulânico e 250 mg de metronidazol, ambos três vezes ao dia durante 7 dias). Em resultado a profundidade das bolsas diminuiu para um máximo de 4 mm. A supuração foi eliminada e o sangramento à sondagem foi tão baixo quanto 10%. Um aumento insignificante na recessão foi observado. Radiografias obtidas 1 ano após a terapia mostraram as melhorias nas zonas de perda óssea vertical. A cicatrização pós-operatória foi excelente, facilitada pela administração sistêmica de antibióticos, o que já foi relatado anteriormente. Seis meses após a terapia, melhorias clínicas foram observadas (Figura 3). A redução das bolsas variou de 3 a 7 mm. A supuração foi eliminada e não foram observados sinais de inflamação gengival. As radiografias periapicais (Figura 4) obtidas 1 ano após a terapia mostraram preenchimento dos defeitos ósseos e estabilidade do resultado do tratamento. Embora todos os locais tenham demonstrado melhoria clínica comparável, foram observados graus variáveis de preenchimento radiográfico de defeitos (Jung, 2010).



**Figura 3** - Fotografias clínicas do paciente, que teve a periodontite agressiva, após 1 ano de terapia: gengiva saudável, aparelho ortodôntico para corrigir a má oclusão no estudo de Jung, et al. (2010).



**Figura 4** - Radiografias periapicais do paciente, que teve periodontite agressiva, no estudo de Junge et al. (2010) após 1 ano de terapia. Observa-se o preenchimento marcado dos defeitos ósseos e contornos nítidos dos tecidos duros adquiridos.

Num estudo mais moderno de Bhimani et al. (2017) apresentaram o exemplo de tratamento de inflamação gengival grave num paciente com vírus de imunodeficiência do sexo feminino, 32 anos, de Karnataka, Índia. O exame intraoral revelou má higiene oral, aumento de volume gengival com sangramento espontâneo, exsudação de pus e gengiva edematosa. O autor notou que no tratamento dos pacientes com vírus de imunodeficiência é importante não traumatizar a gengiva para evitar as infecções. Foi proposto o seguinte tratamento: raspagem e alisamento radicular durante 3 sessões, desinfecção (durante 4 semanas) com clorhexidina a 0,2% e irrigação subgengival com povidona-iodo a 5% duas vezes por dia, e motivação de higiene oral. Após 4 semanas as bolsas  $\geq 5$  mm foram tratadas não cirurgicamente com tetraciclina subgengivalmente. Fibras de colagénio impregnadas com tetraciclina (Periodontal Plus AB) foram colocadas dentro da bolsa. Reavaliação foi feita após 8 semanas. Em resultado nas bolsas  $\geq 5$  mm houve uma redução na profundidade da sondagem, ausência de inflamação e sangramento. Os resultados de tratamento após 1,5 anos são apresentados na Figura 5 (Bhimani et al. 2017).



**Figura 5** - Fotografias de pós-tratamento, inflamação gengival grave no paciente com SIDA, mostrando excelente condição gengival mantida por mais de 1,5 anos e prótese fixa na região dos dentes 11 e 21. (a-c) Fotografias pós-tratamento lateral direito, lateral esquerdo e frontal. (d) Fotografia oclusal mandibular pós-tratamento mostrando uma condição gengival saudável com todas as lesões cáries restauradas no estudo de Bhimani et al. (2017).



#### IV. Discussão

A combinação de metronidazol e amoxicilina obteve resultados satisfatórios na antibioterapia sistêmica da periodontite nos estudos de Boia et al. (2018), Theodoro et al. (2018), Eickholz et al. (2018), Ercan et al. (2015), Saleh et al. (2016), Cosgarea et al. (2017) Miller et al. (2017), Borges et al. (2017), Dolińska et al. (2017), Harks et al. (2015) Skurska et al. (2015), Sokransky et al. (2013).

Nos estudos de Skurska et al. (2015), Sokransky et al. (2013), Borges et al. (2017), Dahlen et al. (2017), Theodoro et al. (2018) a combinação de amoxicilina e metronidazol foram efectivos no combate com as bactérias periodontais patogénicas: *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola*. Nos estudos onde a população bacteriana foi reduzida, obteram-se resultados significativos nos parâmetros clínicos. Nestes estudos foi notada uma característica interessante, os pacientes, com periodontite leve a moderada, tratados por raspagem e alisamento radicular também tiveram bons resultados, que não foram estatisticamente diferentes com os grupos testados. Pode ser assumido que nos estádios recentes de doença o organismo consegue recuperar-se sozinho sem necessidade dos agentes antimicrobianos.

Nos estudo de Aguilar et al. (2018), Millones-Gómez et al. (2018), El-Fadl et al. (2015), Saleh et al. (2016) sobre azitromicina e Guzeldemir-Arcanant et al. (2015) sobre a moxifloxacina, os autores obtiveram resultados positivos nos parâmetros clínicos. As vantagens de azitromicina e moxifloxacina são um regime de toma ideal, 1 vez por dia, é uma alternativa para a intolerância ou falta de resposta à amoxicilina e ao metronidazol. Comparando com a combinação de amoxicilina e metronidazol os resultados foram reduzidos mas não estatisticamente significativos. Ainda assim é possível concluir que azitromicina e moxifloxacina podem ter menor potencial antibacteriano que resulta em parâmetros clínicos mais baixos.

Analisando os estudos de Cosgarea et al. (2017), Borges et al. (2017) e estudos mencionados em cima, sobre o regime ideal de toma dos antibióticos, foi concluído que mais importante é dosagem do antibiótico. Nos estudos onde os pacientes tomaram os antibióticos durante 3, 7, 14 dias obteve-se bons resultados.

Skurska et al. (2018), Bataiosu et al. (2015), Han et al. (2018) e Dolińska et al. (2017) analisaram o impacto de antibioterapia sobre os processos bioquímicos na saliva. Foi concluído que inibição dos mediadores pró-inflamatórios reduz o tempo necessário

para obter melhorias nos parâmetros clínicos. Estes estudos indicam que a combinação de antibióticos com anti-inflamatórios pode aumentar o efeito curativo.

Nos estudos de Theodoro et al. (2018), Skurska et al. (2015), Morales et al. (2018) foi comparada a eficácia de antibioterapia vs. terapia fotodinâmica e probióticos. Todos os grupos testados tiveram os resultados positivos nos parâmetros clínicos. Foi possível notar que os antibióticos tiveram os melhores resultados no início de tratamento devido à propriedade anti-bacteriana, os probióticos mantiveram o efeito durante todo o tempo, e que a terapia fotodinâmica foi efectiva sem alguma característica específica.

Nos estudos de Boyeena et al. (2019), Hokari et al. (2018), Kafle et al. (2018) que avaliaram as fibras de tetraciclina no caso de periodontite crónica e agressiva obtiveram estatisticamente bons resultados em comparação com raspagem e alisamento radicular.

Wu et al. (2019), Hokari et al. (2018), Zhang et al. (2015), Zhu et al. (2019), Soeroso et al. (2017), Abbas et al. (2016), Deng et al. (2015), Jhinger et al. (2015) e Pandit et al. (2013) avaliaram a minociclina. Foram observados resultados significativos nos parâmetros clínicos em termos de redução de profundidade de sondagem, nível clínico de inserção e índice gengival.

O uso adjuvante de saquetas de *L. rhamnosus* SP1 e azitromicina durante a terapia inicial resultou em melhorias clínicas e microbiológicas no estudo de Morales et al. (2018). Boyeena et al (2019) avaliaram probióticos e fibras de tetraciclina. Os resultados mostraram que só a combinação destes melhorou todos os parâmetros clínicos.

Hokari et al. (2018) compararam a eficácia de cloridrato de minociclina e terapia fotodinâmica. Em resultado o cloridrato de minociclina teve melhores resultados. É possível concluir que uma das vantagens é o melhores efeito antimicrobiano: maior redução de *P.gingivalis* e *T. Forsythia*.

No caso de periodontite crónica, Boyeena et al. (2019) obtiveram resultados significativos na combinação das fibras de tetraciclina e dos probióticos, Wu et al. (2019) obtiveram resultados significativos na combinação de cloridrato de minociclina e metronidazol, Archarya et al. (2019) obtiveram resultados significativos na combinação de metronidazol e clorhexidina, Jhinger et al. (2015) obtiveram resultados significativos na combinação de cloridrato de minociclina e gluconato de clorhexidina, Pandit et al. (2013) obtiveram resultados significativos na combinação de cloridrato de minociclina e

metronidazol. A clorhexidina comparada com minociclina tem melhores resultados no índice de placa e na redução das bactérias patogênicas. Os probióticos tiveram os resultados parecidos com o cloridrato de minociclina.



## **V. Conclusões**

A raspagem e alisamento radicular é o tratamento de primeira linha da periodontite. Os antibióticos devem ser prescritos nas formas avançadas de doença, quando há inflamação persistente e perda progressiva dos tecidos. O objetivo principal de prescrição dos antibióticos é eliminar as bactérias causadoras de periodontite. Métodos alternativos, como os probióticos e terapia fotodinâmica antimicrobiana, são igualmente úteis e devem também ser utilizados.

Na prescrição dos antibióticos deve ser garantida uma concentração adequada nas zonas afectadas. Os antibióticos locais são ideais candidatos neste caso. Fibras de tetraciclina, grânulos ou pomada de minociclina, gel de doxiciclina abrem novos horizontes na antibioterapia: facilidade de aplicação, entrega do fármaco garantida, possibilidade de novas combinações como minociclina e clorhexidina ou minociclina e probióticos. As novas combinações reduzem o risco de resistência bacteriana, problemas gastrointestinais e outros efeitos colaterais.

Os antibióticos sistémicos estão atuais hoje em dia, como parte da terapia periodontal. Antimicrobianos sistémicos usados em conjunto com a raspagem e alisamento radicular oferecem benefícios adicionais sobre SRP só por si em termos de ganhos de nível clínico de inserção e redução das bolsas periodontais. Desvantagens dos antibióticos na forma sistémica é dose significativamente menor na zona afectada, falha frequente no regime de toma do antibiótico, e maior frequência de distúrbios gasrointestinais, comparando com antibióticos na forma local.



## VI. Bibliografia

Abbas, S., Mahendra, J., & Ari, G. (2016). Minocycline Ointment as a Local Drug Delivery in the Treatment of Generalized Chronic Periodontitis - A Clinical Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(6), ZC15-9. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19468.7930>

Acharya, P., Kumar, M., & Saimbi, C. S. (2019). Clinical Evaluation of Topical Metronidazole and Chlorhexidine Gel following Scaling and Root Planing in Patients with Chronic Periodontitis. *Journal of College of Medical Sciences-Nepal*, 15(1), 10-17.

Bataiosu, M., Taisescu, C. I., Pisoschi, C. G., Pascu, E. I., Tuculina, M. J., Daguci, L., ... Banita, I. M. (2015). Effects of therapy with two combinations of antibiotics on the imbalance of MMP-2/TIMP-2 in chronic periodontitis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*, 56(1), 77–83.

Bhimani, R., Menaka, K. B., Metgud, R., Munot, V., & Nayakar, R. (2017). Non-surgical Periodontal Management of Severe Generalized Gingival Enlargement in a Human Immunodeficiency Virus-positive Patient: A Case Report. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC STUDY*, 5(2), 250-255.

Boia, S., Stratul, S. I., Boariu, M., Ursoniu, S., Gotia, S. L., Boia, E. R., & Borza, C. (2018). Evaluation of antioxidant capacity and clinical assessment of patients with chronic periodontitis treated with non-surgical periodontal therapy and adjunctive systemic antibiotherapy. *Rom J Morphol Embryol*, 59(4), 1107-1113.

Borges, I., Favari, M., Figueiredo, L. C., Duarte, P. M., Retamal-Valdes, B., Montenegro, S. C. L., & Feres, M. (2017). Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(8), 822–832. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12721>

Boyeena, L., Koduganti, R. R., Panthula, V. R., & Jammula, S. P. (2019). Comparison of efficacy of probiotics versus tetracycline fibers as adjuvants to scaling and root planing. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 23(6), 539.

Cosgarea, R., Heumann, C., Juncar, R., Tristiu, R., Lascu, L., Salvi, G. E., ... Sculean, A. (2017). One year results of a randomized controlled clinical study evaluating the effects of non-surgical periodontal therapy of chronic periodontitis in conjunction with three or seven days systemic administration of

amoxicillin/metronidazole. *Plos One*, 12(6), e0179592.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179592>

Dahlen, G., & Preus, H. R. (2017). Low antibiotic resistance among anaerobic Gram-negative bacteria in periodontitis 5 years following metronidazole therapy. *Anaerobe*, 43, 94–98. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.12.009>

Dang, A. B., Chaubey, K. K., Thakur, R. K., Mohan, R., Chowdhary, Z., & Tripathi, R. (2016). Comparative evaluation of efficacy of three treatment modalities - tetracycline fibers, scaling and root planing, and combination therapy: A clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 20(6), 608–613. [https://doi.org/10.4103/jisp.jisp\\_52\\_17](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_52_17)

Deng, S., Wang, Y., Sun, W., Chen, H., & Wu, G. (2015). Scaling and root planning, and locally delivered minocycline reduces the load of *Prevotella intermedia* in an interdependent pattern, correlating with symptomatic improvements of chronic periodontitis: a short-term randomized clinical trial. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 1795–1803. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S93982>

Dolińska, E., Skurska, A., Pietruska, M., Dymicka-Piekarska, V., Milewski, R., Pietruski, J., & Sculean, A. (2017). The Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on HNP1-3 Level in Gingival Crevicular Fluid of Chronic Periodontitis Patients. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 65(4), 355–361. Doi:10.1007/s00005-016-0451-5

Eickholz, P., Koch, R., Kocher, T., Hoffmann, T., Kim, T. S., Meyle, J., ... Ehmke, B. (2019). Clinical benefits of systemic amoxicillin/metronidazole may depend on periodontitis severity and patients' age: An exploratory sub-analysis of the ABPARO trial. *Journal of clinical periodontology*, 46(4), 491–501. Doi:10.1111/jcpe.13096

El-fadl, d. A., sabri, n. A., & abuel-ela, h. A. (2015). A clinical study on the impact of different treatment modalities on improving the clinical outcomes in chronic periodontitis patients. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(10), 4198.

Ercan, E., Uzun, B. C., & Ustaoglu, G. (2015). Effects of azithromycin versus metronidazole-amoxicillin combination as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy of generalized aggressive periodontitis. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 18(4), 506–510. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.154221>

Feres, M., Retamal-Valdes, B., Mestnik, M. J., de Figueiredo, L. C., Favari, M., Duarte, P. M., ... Pannuti, C. M. (2018). The ideal time of systemic metronidazole and

amoxicillin administration in the treatment of severe periodontitis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19(1), 201. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2540-8>

Galvão, Taís Freire, Pansani, Thais de Souza Andrade, & Harrad, David. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24(2), 335-342. <https://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>

Guzeldemir-Akcakanat, E., & Gurgan, C.-A. (2015). Systemic moxifloxacin vs. Amoxicillin/metronidazole adjunct to non-surgical treatment in generalized aggressive periodontitis. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 20(4), e441-9. <https://doi.org/10.4317/medoral.20552>

Han, S., & Zhang, Q. (2018). Effect of minocycline combined with metronidazole on periodontitis and gingival crevicular fluid cytokines. *Int J Clin Exp Med*, 11(7), 7400-7407.

Harks, I., Koch, R., Eickholz, P., Hoffmann, T., Kim, T.-S., Kocher, T., ... Ehmke, B. (2015). Is progression of periodontitis relevantly influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(9), 832–842. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12441>

Hokari, T., Morozumi, T., Komatsu, Y., Shimizu, T., Yoshino, T., Tanaka, M., ... Yoshie, H. (2018). Effects of Antimicrobial Photodynamic Therapy and Local Administration of Minocycline on Clinical, Microbiological, and Inflammatory Markers of Periodontal Pockets: A Pilot Study. *International Journal of Dentistry*, 2018, 1748584. <https://doi.org/10.1155/2018/1748584>

Jhinger, N., Kapoor, D., & Jain, R. (2015). Comparison of Periochip (chlorhexidine gluconate 2.5 mg) and Arestin (Minocycline hydrochloride 1 mg) in the management of chronic periodontitis. *Indian Journal of Dentistry*, 6(1), 20–26. <https://doi.org/10.4103/0975-962X.151697>

Jung, M.-H., Park, J.-W., Suh, J.-Y., & Lee, J.-M. (2010). Clinical case report on treatment of generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal & Implant Science*, Vol. 40, pp. 249–253. <https://doi.org/10.5051/jpis.2010.40.5.249>

Kafle, S., Pradhan, S., & Gupta, S (2018). Locally Delivered Tetracycline Fibres in the Treatment of Chronic Periodontitis. *Journal of Nepalese Society of Periodontology and Oral Implantology*, 2(2), 45-48.

Kassem, A. A., Ismail, F. A., Naggar, V. F., & Aboulmagd, E. (2014). Comparative study to investigate the effect of meloxicam or minocycline hcl in situ gel system on local treatment of periodontal pockets. *AAPS pharmscitech*, 15(4), 1021–1028. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0118-7>

Kataria, S., Chandrashekar, K. T., Mishra, R., Tripathi, V., Galav, A., & Sthapak, U. (2018). Effect of tetracycline HCL (periodontal plus AB) on aggregatibacter actinomycetemcomitans levels in chronic periodontitis. *Oral Biology and Dentistry*, 3(1), 2.

Mahajania, M., Laddha, R., Shelke, A., Gadhiya, N., Narkhede, S., & Shetty, G. P. (2018). Effect of Subgingival Doxycycline Placement on Clinical and Microbiological Parameters in Inflammatory Periodontal Disease: Both in Vivo and in Vitro Studies. *The journal of contemporary dental practice*, 19(10), 1228-1234.

Methley, A. M., Campbell, S., Chew-Graham, C., McNally, R., & Cheraghi-Sohi, S. (2014). PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC health services research*, 14(1), 579.

Miller, K. A., Branco-de-Almeida, L. S., Wolf, S., Hovencamp, N., Treloar, T., Harrison, P., ... Shaddox, L. M. (2017). Long-term clinical response to treatment and maintenance of localized aggressive periodontitis: a cohort study. *Journal of clinical periodontology*, 44(2), 158–168. [Doi:10.1111/jcpe.12640](https://doi.org/10.1111/jcpe.12640)

Millones-Gómez, Pablo, & Aguirre Aguilar, Alberto. (2018). Eficacia de la azitromicina asociada al RAR en periodontitis crónica: ensayo clínico, aleatorizado, controlado y triple ciego en grupos en paralelo. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 40(3), 129-134. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2017.08.001>

Morales, A., Gandolfo, A., Bravo, J., Carvajal, P., Silva, N., Godoy, C., ... Gamonal, J. (2018). Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo- controlled trial with 9-month follow-up. *Journal of Applied Oral Science : Revista FOB*, 26, e20170075–e20170075. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0075>

Pandit, N., Dahiya, R., Gupta, R., Bali, D., & Kathuria, A. (2013). Comparative evaluation of locally delivered minocycline and metronidazole in the treatment of periodontitis. *Contemporary Clinical Dentistry*, 4(1), 48–53. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.111615>

Puri, K., & Puri, N. (2013). Local drug delivery agents as adjuncts to endodontic and periodontal therapy. *Journal of Medicine and Life*, 6(4), 414–419.

Saleh, A., Rincon, J., Tan, A., & Firth, M. (2016). Comparison of adjunctive azithromycin and amoxicillin/metronidazole for patients with chronic periodontitis: preliminary randomized control trial. *Australian Dental Journal*, 61(4), 469–481. <https://doi.org/10.1111/adj.12415>

Skurska, A., Dolinska, E., Pietruska, M., Pietruski, J. K., Dymicka, V., Kemon, H., ... Sculean, A. (2015). Effect of nonsurgical periodontal treatment in conjunction with either systemic administration of amoxicillin and metronidazole or additional photodynamic therapy on the concentration of matrix metalloproteinases 8 and 9 in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *BMC oral health*, 15, 63. [Doi:10.1186/s12903-015-0048-0](https://doi.org/10.1186/s12903-015-0048-0)

Soeroso, Y., Akase, T., Sunarto, H., Kemal, Y., Salim, R., Octavia, M., ... Bachtiar, B. M. (2017). The risk reduction of recurrent periodontal pathogens of local application minocycline hcl 2% gel, used as an adjunct to scaling and root planing for chronic periodontitis treatment. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 13, 307–314. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S130257>

Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Teles, R., Wennstrom, J. L., Lindhe, J., Bogren, A., ... Goodson, J. M. (2013). Effect of periodontal therapy on the subgingival microbiota over a 2-year monitoring period. I. Overall effect and kinetics of change. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(8), 771–780. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12117>

Theodoro, L. H., Assem, N. Z., Longo, M., Alves, M. L. F., Duque, C., Stipp, R. N., ... & Garcia, V. G. (2018). Treatment of periodontitis in smokers with multiple sessions of antimicrobial photodynamic therapy or systemic antibiotics: A randomized clinical trial. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 22, 217–222.

Vyas, D., Deshpande, N. C., & Dave, D. (2019). Effect of systemic doxycycline on scaling and root planing in chronic periodontitis. *Journal of Integrated Health Sciences*, 7(1), 8.

Walters, J., & Lai, P.-C. (2015). Should Antibiotics Be Prescribed to Treat Chronic Periodontitis? *Dental Clinics of North America*, 59(4), 919–933. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.06.011>

Wu, Y. (2019). Comparison of Minocycline Hydrochloride Ointment and Metronidazole Bar in the Treatment of Chronic Periodontal Disease. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, 59(2)

Yadav, S. K., Khan, G., & Mishra, B. (2015). Advances in patents related to intrapocket technology for the management of periodontitis. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 9(2), 129–145.

Zhang, H., Yang, X., Li, C., Shang, S., & Wang, J. (2015). Effects of minocycline-hcl paste root conditioning on periodontal surgery: in vitro and in vivo studies. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(3), 4080–4086. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26064313>

Zhu, L., Zhang, H., Li, W., & Fan, M. (2019). Efficacy of minocycline hydrochloride ointment in combination with tinidazole to treat chronic periodontitis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 12(5), 5993-5999.