



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

FERNANDA DE SOUZA CAMILO

**Uso de antibióticos no tratamento periodontal não
cirúrgico de pacientes diabéticos: revisão sistemática**

**Araçatuba - SP
2020**

FERNANDA DE SOUZA CAMILO

**Uso de antibióticos no tratamento periodontal não
cirúrgico de pacientes diabéticos: revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Odontologia de Araçatuba,
Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita
Filho” como parte dos requisitos para obtenção
do título de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Prof.^a Associada Letícia Helena
Theodoro

**Araçatuba - SP
2020**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por ter me guiado sempre na melhor direção, me iluminando em minhas decisões e proporcionado tantas alegrias, paz e bençãos.

À Santa Catarina de Alexandria, por tantos pedidos atendidos em momentos de aflição durante minha formação acadêmica.

Agradeço aos meus professores que muito admiro e respeito por todos os ensinamentos passados e todo apoio durante esses 5 anos, principalmente à professora Dra. Letícia Helena Theodoro por quem tenho grande admiração e gratidão por toda a atenção e carinho durante a produção deste trabalho, ao professor Dr. Renato Salviato Fajardo pelo Projeto Rondon e por cada um de meus professores e trabalhadores da UNESP, de todos os cargos, por proporcionarem as oportunidades que tive durante estes anos. Agradeço também ao João Victor Soares pela assistência durante toda a realização deste trabalho, sendo essencial para sua conclusão.

Agradeço à minha família, principalmente aos meus pais Benedito e Tânia que são minha base e tudo de mais precioso que tenho em minha vida, que sempre me apoiaram e fizeram questão de me dar o melhor. Às minhas avós Maria de Lourdes e “Cidoca”, às minhas tias e tios sempre presentes em minha vida, as minhas madrinhas e amigas, Ana Célia e Terezinha, aos meus primos e primas que considero como irmãos, Mayara, Marylia, Paulinho, Ana Flavia e Clara, aos meus amigos de Santa Cruz do Rio Pardo, principalmente minhas amigas do Pra Ontem, e aos meus colegas de Araçatuba que me acompanharam nos momentos bons e ruins, sendo considerados também minha família.

Agradeço também às meninas do 145, Ana Maira e Mirela, por fazerem do nosso apartamento minha casa longe de casa, e às meninas da Pensão Oliveira, Gabriela, Maria Clara, Stefani, Beatryce e Carol que foram meu primeiro contato com a faculdade e minha família em Araçatuba, sendo essenciais em minha formação e minhas irmãs para a vida toda.

CAMILO, F. S. **Uso de antibióticos no tratamento periodontal não cirúrgico de pacientes diabéticos: revisão sistemática.** 2020. 56 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2020.

RESUMO

As doenças periodontais e a diabetes mellitus apresentam uma relação bidirecional e têm se mostrado patologias de grande relevância em âmbito mundial. Devido a desregulação de respostas inflamatórias e dificuldade de cicatrização, o tratamento periodontal em pacientes diabéticos vem sendo discutido e a associação de antibióticos ao tratamento periodontal não cirúrgico é tema de diversos estudos clínicos em humanos. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar os efeitos desta associação, em âmbito sistêmico e local, em pacientes diabéticos tipo 1 e 2. A pesquisa inicialmente contemplou 400 estudos, em três bases de dados, sendo elas: MEDLINE/PubMed, Scopus e Web of Science e a estratégia foi desenvolvida utilizando vocabulário controlado “*Medical Subject Headings*” (MeSH). Foram incluídos estudos clínicos randomizados em pacientes portadores de diabetes mellitus e periodontite em que os autores realizaram tratamento periodontal não cirúrgico associado a antibioticoterapia. Os critérios de exclusão, por sua vez, foram: revisões de literatura, relato de caso clínico, série de casos, falta de dados clínicos periodontais, uso de antimicrobianos com doses baixas e estudos não publicados em língua inglesa. Depois de analisar resumos e artigos completos, foram adicionados à revisão um total de 25 estudos clínicos randomizados, sendo 8 estudos sobre associação de antibióticos locais e 17 estudos sobre associação de antibióticos sistêmicos. Os parâmetros periodontais de análise principais foram: profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC) e sangramento à sondagem (SS). Na análise dos resultados pode-se concluir que a associação do tratamento periodontal não cirúrgico e antibióticos locais ou sistêmicos demonstra, na maioria das vezes, benefícios clínicos adicionais. No entanto, devido ao aumento do surgimento de bactérias resistentes e aos efeitos colaterais, o uso de antibioticoterapia no tratamento periodontal não deve ser realizado de forma irrestrita. Muitos antibióticos possuem bons resultados e alguns ainda foram pouco abordados, então sua escolha depende também de características de ação e administração.

Palavras-chave: Antibióticos. Antibacterianos. Diabetes. Doença periodontal. Tratamento Periodontal não Cirúrgico.

CAMILO, FS. **Use of antibiotics in non-surgical periodontal treatment of diabetic patients: Systematic Review**. 2020. 56 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2020.

ABSTRACT

Periodontal diseases and diabetes mellitus have a bidirectional relationship and have been shown to be pathologies of great relevance worldwide. Due to the dysregulation of inflammatory responses and difficulty in healing, periodontal treatment in diabetic patients has been discussed and the association of antibiotics with non-surgical periodontal treatment is the subject of several clinical studies in humans. Therefore, the aim of this systematic review was to assess the effects of this association, at a systemic and local level, on type 1 and 2 diabetic patients. The research initially covered 400 studies in three databases, namely: MEDLINE / PubMed, Scopus and Web of Science and the strategy was developed using controlled vocabulary “Medical Subject Headings” (MeSH). Randomized clinical studies were included in patients with diabetes mellitus and periodontitis in which the authors underwent non-surgical periodontal treatment associated with antibiotic therapy. The exclusion criteria, in turn, were: literature reviews, clinical case report, case series, lack of periodontal clinical data, use of low dose antimicrobials and unpublished studies in English. After analyzing abstracts and full articles, a total of 25 randomized clinical studies were added to the review, with 8 studies on the association of local antibiotics and 17 studies on the association of systemic antibiotics. The main periodontal analysis parameters were: probing depth (PD), Clinical Attachment Level (NIC) and Bleeding on probing (BOP). After analyzing the results, it can be concluded that the association of non-surgical periodontal treatment to local or systemic antibiotics demonstrates, in most cases, additional clinical benefits. However, due to the increase in the emergence of resistant bacteria and side effects, the use of antibiotic therapy in periodontal treatment should not be performed without restriction. Many antibiotics have good outcomes, and some have not been addressed much, so their choice also depends on their characteristics of action and administration.

Keywords: Antibiotics. Antibacterials. Diabetes. Periodontal disease. Non-Surgical Periodontal Treatment.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Relação e descrição dos estudos clínicos e dados demográficos envolvendo antibióticos tópicos	23
QUADRO 2 - Relação e descrição dos estudos clínicos e dados demográficos envolvendo antibióticos sistêmicos	32

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Fluxograma PRISMA	17
FIGURA 2 - Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados de antibióticos tópicos com referência Cochrane	18
FIGURA 3 - Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados de antibióticos sistêmicos com referência Cochrane	18

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AMO Amoxicilina

DM1 Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 Diabetes Mellitus tipo 2

DP Doença Periodontal

IDF Federação internacional da Diabetes

IH Instrução de Higiene

MTZ Metronidazol

NIC Nível de inserção clínica

PS Profundidade de Sondagem

RAR Raspagem e alisamento radicular

SS Sangramento à sondagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 PROPOSIÇÃO	12
3 MATERIAL E MÉTODO	13
3.1 Questões foco	13
3.2 Estratégia de busca	13
3.3 Seleção de estudos	14
3.4 Extração de dados	14
3.5 Risco de viés	14
4 RESULTADOS	15
4.1 Seleção dos estudos	15
4.2 Características gerais dos estudos incluídos	15
4.3 Características dos tratamentos clínicos realizados	19
4.4 Descrição e resultado dos estudos com associação de antibióticos tópicos	19
4.5 Descrição e resultado dos estudos com associação de antibióticos sistêmicos	25
5 DISCUSSÃO	37
6 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

A mais recente edição do Atlas de Diabetes da Federação Internacional da Diabetes (IDF) publicada em 2019, relatou que existem no mundo cerca de 463 milhões de adultos vivendo com diabetes e que esse número tende a aumentar nos próximos anos, estimando-se que em 2045 chegue a 700 milhões de afetados. Ressaltam ainda que diabéticos possuem maior chance de desenvolver complicações de saúde, sendo uma delas bucal e ligada principalmente a uma relação bidirecional às doenças envolvendo tecidos periodontais. A periodontite é considerada por autores como a sexta complicação da Diabetes Mellitus (DM), exemplificando ainda mais a relevância desta associação e necessidade de tratamentos eficientes (BASCONES-MARTINEZ; GONZALEZ-FEBLES; SANZ-ESPORRIN, 2014).

A diabetes é uma doença crônica do metabolismo que ocorre devido à falta de secreção ou falha da ação do hormônio insulina, este que é produzido pelo pâncreas e é responsável pela redução da glicemia quando promove a entrada de glicose nas células (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019). A diabetes possui distintas classificações, sendo elas: tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2), diabetes gestacional e Diabetes Latente Autoimune do Adulto. A DM1 é considerada como autoimune, onde leva ao ataque das células beta, gerando pouca ou nenhuma liberação de insulina e ao consequente acúmulo de glicose no sangue. Já a DM2, ocorre quando o organismo não consegue processar adequadamente a insulina, com produção suficiente ou não, o que gera dificuldade no controle da glicemia, sendo o tipo mais comum, compreendendo 90% dos casos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). É considerada a principal causa de lesões em órgãos específicos, tais como olhos, coração, artérias, rins, e mecanismos fisiológicos o que leva a grande relevância e amplo aspecto de discussão desta doença (MALTA *et al.*, 2014).

A doença periodontal (DP) se desenvolve através de um processo inflamatório específico induzido por patógenos periodontais que envolvem tecidos gengivais em sua fase inicial. O acúmulo de biofilme nos tecidos a longo prazo acaba por gerar sua maturação, o que gera uma inflamação persistente e consequente perda de estruturas de suporte dentário, o que caracteriza a periodontite (CATON *et al.*, 2018). Na nova classificação as periodontites crônica e agressiva foram unificadas e as periodontites seguem uma estrutura de única vertente, em que ocorre a classificação progressivamente em etapas e graus, seguindo padrões de gravidade, complexidade e velocidade de progressão (PAPAPANOU *et al.*, 2018).

A relação bidirecional entre diabetes e DP é motivo de muitas pesquisas e constatações. O diabetes é um dos principais fatores de risco para a periodontite, e estudos longitudinais e transversais indicam que o risco para o desenvolvimento de periodontite é cerca de 3 a 4 vezes maior em pacientes diabéticos quando comparado a não diabéticos, além de haver uma relação direta entre o nível do controle glicêmico e a gravidade da periodontite (WU; XIAO; GRAVES, 2015). Estudos sugerem que a diabetes reduz níveis de colágeno nos tecidos do periodonto, consequentemente a diminuição de sua síntese gera aumento da degradação destes tecidos (TEÓFILO *et al.*, 2014). Além disso, em indivíduos com diabetes as proteínas tornam-se glicadas o que resulta na formação de produtos finais de glicação avançada, que levam a diversos efeitos nas interações celulares, como na função dos macrófagos, o que estimula a liberação de mediadores inflamatórios como fatores de crescimento e citocinas, que resultam em uma resposta inflamatória mais longa (MEALEY; OATES, 2006).

Entre as intervenções para o tratamento da DP podemos considerar: instruções de higiene bucal (IH), Raspagem e aplainamento radicular (RAR), associações de terapias coadjuvantes como o uso de antibióticos sistêmicos ou local, uso da clorexidina, terapia periodontal cirúrgica, entre outros. Há também a possibilidade de fazer a combinação desses procedimentos (LIEW *et al.*, 2013). O “padrão ouro” para a manutenção da saúde do periodonto é a desorganização do biofilme dental através do desbridamento mecânico, porém em alguns casos, como de pacientes com bolsas profundas e/ou lesões de furca, pode não ser o suficiente (ANDRADE; BRANDÃO; BARROS, 2018).

Pesquisas tem demonstrado que o tratamento periodontal não cirúrgico associado a antibióticos além de melhorar a saúde periodontal influencia positivamente no controle metabólico através da elevação da adiponectina que consequentemente leva a diminuição nos níveis de Hemoglobina Glicada (BHART *et al.*, 2013; BOTERO *et al.*, 2013). Entretanto, deve se destacar que somente a antibioticoterapia não é suficiente para obtenção de bons resultados, ou seja, o antibiótico sozinho não é capaz de alcançar camadas mais profundas do biofilme (JEPSEN; JEPSEN, 2016).

A terapia coadjuvante através de antibióticos pode se apresentar em forma de duas vias: sistêmica ou local e ambas são analisadas nessa pesquisa. A administração local é realizada através de sua inserção no fundo da bolsa e de agentes irrigadores. Por ser local, ela diminui parcialmente possíveis efeitos colaterais sistêmicos e gera uma maior concentração no local desejado, além de não necessitar da colaboração do paciente para o uso. A via sistêmica é

administrada através de ingestão oral e tem como característica a maior abrangência de locais, ou seja, apesar da menor concentração consegue atingir toda a cavidade bucal (LINDHE, 2010).

Associação de antibioticoterapia ao tratamento periodontal não cirúrgico em diabéticos com problemas periodontais foi avaliado por Grossi *et al.* (1997), quando através de seu estudo conclui que o tratamento periodontal aliado a antibioticoterapia é uma opção para ajudar no controle glicêmico da DM. No entanto o assunto ainda é motivo de debates atualmente e muitos trabalhos têm sido realizados para esclarecer tais fatos (DAS *et al.*, 2019; EL-MAKAKY; SHALABY, 2020; VERGNES *et al.*, 2018). Os trabalhos tem apresentado uma boa taxa de melhora no tratamento periodontal não cirúrgico quando associado a antibióticos, pois se baseiam na ideia de que essa classe medicamentosa é um importante aliado no controle metabólico e de microrganismos, reduzindo processos inflamatórios e consequentes menores danos aos tecidos (BOGHOSSIAN *et al.*, 2009). Por outro lado, o uso de antibióticos no tratamento periodontal não cirúrgico, não deve ser usado de maneira irrestrita devido ao desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes e possíveis efeitos colaterais (MOMBELLI, 2006).

Com esses pontos ressaltados, podemos entender e justificar a relevância deste estudo, que pretende avaliar o efeito da antibioticoterapia como terapia coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico, já que com os resultados obtidos será possível analisar e compreender a utilização de antibióticos no tratamento periodontal de indivíduos diabéticos, para que os profissionais saibam quais as melhores indicações e quais os resultados já explorados afim de nortear novas pesquisas para realização de tratamentos periodontais mais efetivos e seguros.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática para avaliar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico associado ao uso de antibióticos sistêmicos ou locais em indivíduos diabéticos.

3 MATERIAL E MÉTODO

A presente revisão sistemática foi conduzida de acordo com *Cochrane Collaboration*, 2011 (HIGGINS; GREEN, 2011) e seguindo os princípios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*, Prisma 2009 (MOHER *et al.*, 2009).

3.1 Questões foco

A pergunta PICO do estudo foi “Qual é a eficácia do debridamento subgengival associado a antimicrobianos em pacientes portadores de Diabetes Mellitus com periodontite?”. P (população) - Pacientes com qualquer tipo de periodontite e portadores de diabetes mellitus; I (intervenção) - Debridamento subgengival (raspagem convencional ou abordagem de boca toda), combinados com uso adjuvante de antibióticos sistêmicos ou locais. Qualquer tipo de antibiótico sistêmico ou combinação de antibióticos, bem como diferentes regimes terapêuticos, eram elegíveis para inclusão. C (comparação)- Pacientes diagnosticados com diabetes e periodontite sem o uso de antibióticos; O (outcome)- Os desfechos primários considerados foram alterações da profundidade de sondagem (PS) e do nível de inserção clínica (NIC). Os desfechos secundários foram alterações no sangramento à sondagem (SS).

3.2 Estratégia de busca

A pesquisa foi realizada em três bases de dados: MEDLINE/ PubMed, Scopus, Web of Science em estudos publicados até maio de 2020. A estratégia foi desenvolvida usando vocabulário controlado “*Medical Subject Headings*” (MeSH). As palavras chaves utilizadas para a busca foram: (((diabetes mellitus OR Type 2 diabetes mellitus OR type 1 diabetes mellitus OR diabetic patient)) AND (periodontitis OR periodontal disease OR periodontal index OR periodontal pocket)) AND (treatment OR periodontal treatment OR non-surgical periodontal treatment)) AND (Anti-Infective Agents OR anti-infective agent* OR antibiotic OR Anti-Bacterial Agent* OR antibiotics OR adjunctive*). Sendo assim, essa estratégia foi adaptada para cada banco de dados.

3.3 Seleção de estudos

Os critérios de seleção dos estudos foram: estudos clínicos randomizados, estudos em pacientes com diabetes e periodontite e estudos que fizeram o tratamento periodontal não cirúrgico associado à antibioticoterapia.

Os critérios de exclusão foram: revisões de literatura, relato de caso clínico, série de casos, falta de dados clínicos periodontais, uso de antimicrobianos com doses baixas e estudos não publicados em língua inglesa.

3.4 Extração de dados

Os principais dados dos estudos foram coletados por um revisor (FSC) e a análise destes estudos foram feitas por dois revisores (JVS e FSC) revisando lista de títulos e resumos considerando os critérios de inclusão e exclusão. Artigos selecionados para o estudo foram examinados independentemente para determinar a elegibilidade. Discrepâncias entre os revisores referente à seleção e inclusão de qualquer artigo foram discutidas e um terceiro revisor auxiliou (LHT) na inclusão e exclusão dos estudos.

3.5 Risco de viés

O risco de viés foi avaliado utilizando a ferramenta Cochrane Collaboration (HIGGINS; GREEN, 2011). Dois revisores (FSC e JVS) realizaram independentemente a avaliação de qualidade, e em caso de discordância um terceiro investigador (LT) era consultado. Os estudos foram classificados e avaliados nos seguintes tópicos: Geração da sequência aleatória; Ocultação de alocação; Cegamento de participantes e profissionais; Cegamento de avaliação de desfecho (desfechos reportados pelo paciente); Cegamento de avaliação de desfecho (mortalidade por todas as causas); Desfechos incompletos (curto prazo [2-6 semanas]); Desfechos incompletos (longo prazo [> 6 semanas]); Relato de desfecho seletivo, como adequados (+), inadequados (-) ou pouco claros (?). A análise de viés foi apresentada e classificada entre associação de antibióticos tópicos e sistêmicos.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

Foram encontrados 400 estudos nas plataformas MEDLINE/PubMed, Scopus e Web of Science. Após a remoção dos duplicados, 286 artigos foram identificados. Após a leitura do título, 189 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, dos 97 artigos remanescentes selecionados para leitura do resumo, um total de 32 artigos foram selecionados para leitura completa do texto. Destes trinta e dois, 7 foram excluídos, sendo 2 por não apresentarem resultados dos parâmetros periodontais, 1 por apresentar acesso limitado ao material, 3 por não se tratar de estudos randomizados e 1 por se tratar de uso de antimicrobianos em doses baixas. Vinte e cinco estudos foram incluídos e processados para extração de dados para análise qualitativa. A figura 1 mostra o fluxograma de identificação dos estudos segundo o PRISMA, com o motivo da exclusão dos resumos e textos completos encontrados.

Em relação a qualidade dos trabalhos adicionados (viés), os itens analisados podem ser observados nas figuras 2 e 3. Alguns pontos foram avaliados com alto risco, devido a falhas como falta de correta descrição da alocação ou impossibilidade de correto cegamento devido a características do procedimento, por exemplo, no estudo de Promsudthi *et al.* (2005), o grupo controle não recebeu nenhum tipo de tratamento durante o estudo, então a presença de cálculo visível fez com que fosse impossível o cegamento completo dos examinadores finais.

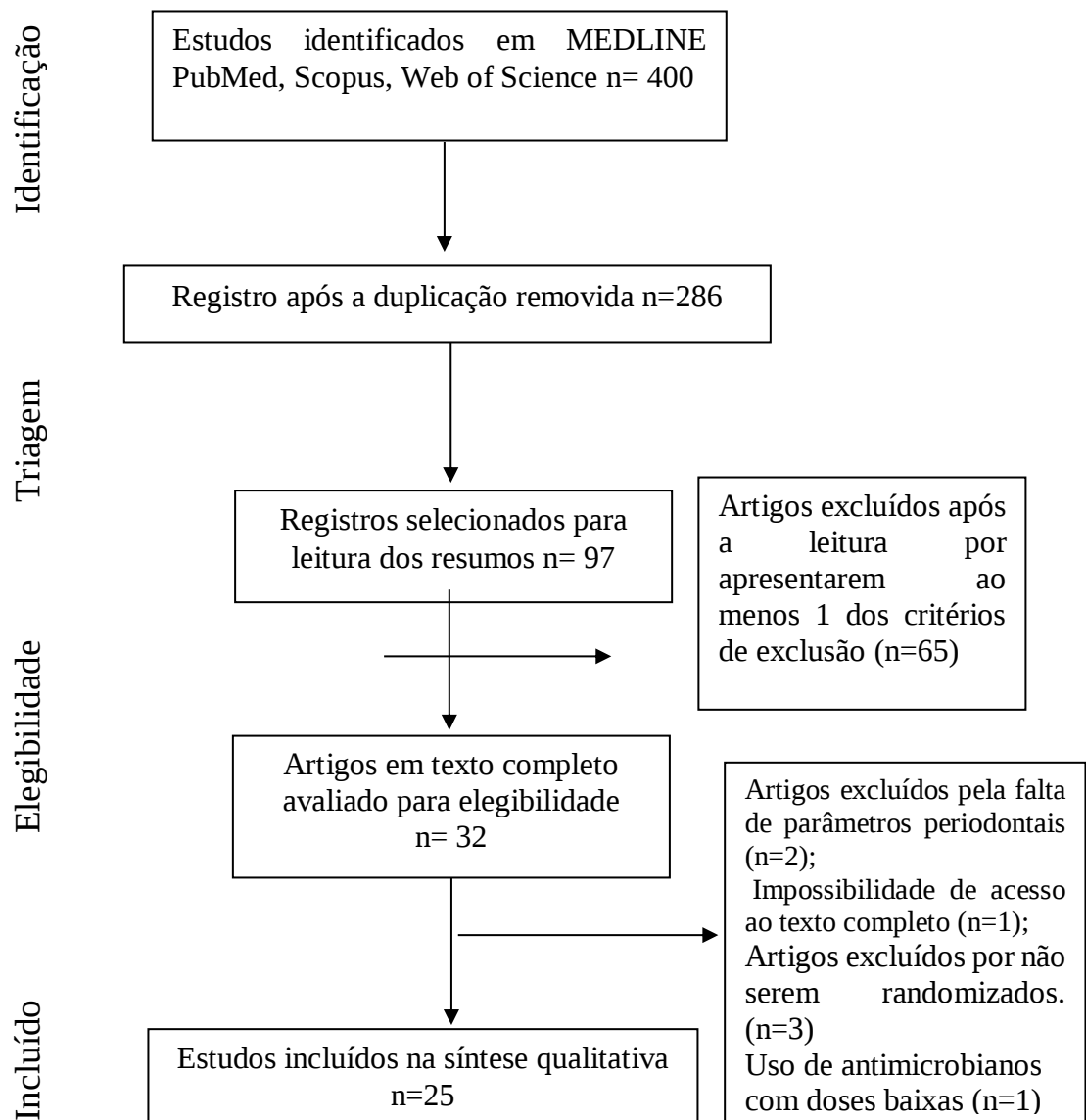
4.2 Características gerais dos estudos incluídos

Vinte e cinco estudos clínicos randomizados foram incluídos nesta revisão. Os estudos foram conduzidos no Brasil (LECIO *et al.*, 2020; MENDONÇA *et al.*, 2012; MIRANDA *et al.*, 2014; O'CONNELL *et al.*, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2003; TAMASHIRO *et al.* 2016), na Espanha (LLAMBÉS *et al.*, 2005), Arábia Saudita (AL-NOWAISER *et al.*, 2014; JAVED *et al.*, 2014; PRIYANKA *et al.*, 2015), Estados Unidos (GROSSI *et al.*, 1997), Japão (KATAGIRI *et al.*, 2009; MATSUMOTO *et al.*, 2009), Eslovênia (SKALERIC *et al.*, 2004), Índia (AGARWAL *et al.*, 2017; BAJAJ *et al.*, 2012; DAS *et al.*, 2019), Taiwan (LIN *et al.*, 2012), Grécia (TSALIKIS *et al.*, 2014), Colômbia (BOTERO *et al.*, 2013; HINCAPIÉ *et al.*, 2014),

França (VERGNES *et al.*, 2018), Tailândia (PROMSUDTHI *et al.*, 2005), Egito (EL-MAKAKY; SHALABY, 2020) e México (GÓMEZ-SANDOVAL *et al.*, 2020).

Os estudos abordaram o uso de oito antibióticos como adjuvantes ao tratamento periodontal não cirúrgico, sendo eles: Doxiciclina, Amoxicilina (AMO) (associada em alguns casos à Ácido Clavulânico e Metronidazol (MTZ)), Clindamicina, Claritromicina, Minociclina, Satronidazol e Azitromicina. Foram analisados 8 estudos de administração tópica e 17 estudos de administração sistêmica com diferentes dosagens e instruções de uso.

FIGURA 1 - Fluxograma PRISMA



Fonte: Elaborado pelo autor (2020)

FIGURA 2 - Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados de antibióticos tópicos com referência Cochrane

?	?	?	?	?	?	-	?	Ocultação de alocação
+	?	+	?	+	-	-	-	Cegamento de participantes e profissionais
?	?	?	?	?	?	?	?	Cegamento de avaliação de desfecho (desfechos reportados ao paciente)
+	?	+	+	?	?	-	+	Cegamento de avaliação de desfecho (mortalidade por todas as causas)
+	+	+	+	+	+	+	+	Desfechos incompletos (curto prazo [2-6 semanas])
+	+	+	+	+	+	+	+	Desfechos incompletos (longo prazo [> 6 semanas])
+	+	+	+	+	+	+	+	Relato de desfecho seletivo
<i>Lecio et al., 2020</i>	<i>Priyanka et al., 2015</i>	<i>Bajaj et al., 2012</i>	<i>Lin et al., 2012</i>	<i>Agarwal et al., 2017</i>	<i>Matsumoto et al., 2009</i>	<i>Katagiri et al., 2009</i>	<i>Skaleric et al., 2004</i>	

Fonte: Elaborada pelo Autor (2020)

FIGURA 3 - Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados de antibióticos sistêmicos com referência Cochrane

?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	-	?	?	+	-	Geração da sequência aleatória
-	+	?	-	+	+	?	?	+	+	+	?	-	-	?	-	?	Ocultação de alocação
-	+	+	-	+	?	?	+	+	?	+	+	-	-	?	-	?	Cegamento de participantes e profissionais
-	+	+	-	+	+	?	+	+	?	+	+	-	-	?	-	+	Cegamento de avaliação de desfecho (desfechos reportados pelo paciente)
+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	?	-	?	-	?	Cegamento de avaliação de desfecho (mortalidade por todas as causas)
+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	-	+	+	?	+	+	Desfechos incompletos (curto prazo [2-6 semanas])
+	?	+	+	+	+	?	+	?	+	+	-	+	+	?	+	+	Desfechos incompletos (longo prazo [> 6 semanas])
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Relato de desfecho seletivo
<i>Das et al., 2019</i>	<i>Gómez-S. et al., 2020</i>	<i>El-Makaky., 2020</i>	<i>Vergnes et al., 2018</i>	<i>Tamashiro et al., 2016</i>	<i>Hincapié et al., 2014</i>	<i>Al-Nowaiser et al., 2014</i>	<i>Tsalikis L et al., 2014</i>	<i>Miranda et al., 2014</i>	<i>Javed et al., 2014</i>	<i>Botero et al., 2013</i>	<i>O'Connell et al., 2008</i>	<i>Promsudthi et al., 2005</i>	<i>Rodrigues et al., 2003</i>	<i>Grossi et al., 1997</i>	<i>Mendonça et al., 2012</i>	<i>Llambés et al., 2005</i>	

Fonte: Elaborada pelo Autor (2020)

Nos 8 estudos de administração tópica, descritos detalhadamente no quadro 1, o número de participantes variou entre: no mínimo 20 (SKALERIC *et al.*, 2004) e no máximo 57 (PRIYANKA *et al.*, 2015) indivíduos por trabalho, todos com DP e DM2, com exceção de Skaleric *et al.* (2004) em que os pacientes apresentavam DM1. Os antibióticos abordados foram: 4 estudos analisaram a Minociclina, 1 estudo analisou a Doxiciclina, 2 estudos utilizaram a Claritromicina e 1 estudo o Satronidazol. O intervalo de tempo de avaliação mais curto durou 24 semanas (SKALERIC *et al.*, 2004) e o mais longo 9 meses (AGARWAL *et al.*, 2017; MATSUMOTO *et al.*, 2009). Em todos os estudos, o grupo teste recebeu RAR associado ao uso de antibióticos tópicos, enquanto o grupo controle recebeu apenas RAR associada ou não a placebo, com exceção do estudo de Katagiri *et al.*, 2009, em que o grupo controle recebeu apenas instrução de higiene bucal. Todos os grupos testes apresentaram melhores resultados nos parâmetros periodontais, quando comparados aos grupos controles, com exceção ao estudo de Lin *et al.* (2012), que não apresentou diferenças significativas entre os grupos.

Nos 17 estudos que avaliaram administração sistêmica de antibióticos o número de participantes variou entre: no mínimo 21 (MENDONÇA *et al.*, 2012) e no máximo 113 (GROSSI *et al.*, 1997) indivíduos por estudo, sendo que em todos os estudos os pacientes apresentavam DP e algum tipo de DM. Os antibióticos abordados foram: 8 estudos avaliaram Doxiciclina; 6 estudos avaliaram AMO (sendo 4 deles associados à MTZ, 1 à ácido clavulânico e 1 sem associação); 2 estudos avaliaram a Azitromicina e 1 estudo comparou o uso da Clindamicina à AMO associada a MTZ. Nos estudos o intervalo de tempo das reavaliações foram de no mínimo 7 dias (GÓMEZ-SANDOVAL., 2020) e no máximo 2 anos (TAMASHIRO *et al.*, 2016). Todos os grupos testes receberam RAR associado à antibioticoterapia sistêmica, entretanto, diferentes tipos de tratamentos e dosagens foram abordados, como se pode verificar no quadro 2. Os resultados se mostraram favoráveis à grupos com associação antibiótica, com exceção de Rodrigues *et al.* (2003), O'Connell *et al.* (2008), Tsalikis *et al.* (2014), Al-Nowaiser *et al.* (2014) e Hincapié *et al.* (2014), em que a diferença entre grupos, quando o grupo controle recebeu ao menos RAR não se mostrou significativa, ou seja, a administração não apresentou benefícios adicionais.

4.3 Características dos tratamentos clínicos realizados

Todos os grupos testes receberam RAR com associação medicamentosa como terapia coadjuvante, entretanto as dosagens e frequência de administração dos medicamentos apresentaram variações.

A metade dos estudos de administração tópica utilizaram Minociclina (SKALERIC *et al.*, 2004; KATAGIRI *et al.*, 2009; LIN *et al.*, 2012; MATSUMONO *et al.*, 2009), descrita com concentração de 2% em Lin *et al.* (2012) e Matsumoto *et al.* (2009). Foram administrados entre 4 e 10 mg nos locais selecionados (bolsas periodontais). A Doxiciclina foi utilizada localmente a 20% em 6 locais não contínuos, através de uma seringa hipodérmica no estudo de Lecio *et al.* (2020); o Satronidazol a 3% em forma de gel foi aplicado com seringa de cânula romba por Priyanka *et al.* (2015); a Claritromicina a 0,5% foi testada por Bajaj *et al.* (2012) e a Azitromicina a 0,5 % com aplicação através de uma seringa com cânula romba, foi avaliada por Agarwal *et al.* (2012).

Nos estudos de administração sistêmica a terapia mais abordada, realizada em 8 dos 17 estudos (AL-NOWAISER *et al.*, 2014; DAS *et al.*, 2019; GROSSI *et al.*, 1997; JAVED *et al.*, 2014; LLAMBÉS *et al.*, 2005; O'CONNELL *et al.*, 2008; PROMSUDTHI *et al.*, 2005; TSALIKIS *et al.*, 2014), foi 100 mg de Doxiciclina uma vez ao dia por 14 ou 15 dias, com ou sem dose maior no primeiro dia. A administração sistêmica de 400 mg de MTZ associado a 500 mg de AMO, três vezes ao dia por 14 dias foi abordada por 3 estudos (EL-MAKAKY; SHALABY, 2020; MIRANDA *et al.*, 2014; TAMASHIRO *et al.*, 2016) entretanto Gómez-Sandoval *et al.* (2020) abordaram essa associação de maneira diferente ao utilizarem a dosagem de 500 mg de AMO associada a 250 mg de MTZ, três vezes ao dia por 7 dias, analisando assim resultados em menor tempo de administração. As variações e características específicas de cada tratamento podem ser acompanhadas nos quadros 1 e 2.

4.4 Descrição e resultado dos estudos com associação de antibióticos tópicos

No estudo realizado por Lecio *et al.* (2020) 40 indivíduos foram submetidos a dois grupos de tratamento onde recebiam RAR associada a Doxiciclina tópica, ou associada a placebo com as mesmas instruções de aplicação. Ambos os tratamentos se mostraram efetivos

e ambos os grupos apresentaram melhora nos índices periodontais, no entanto, em alguns pontos como em relação a bolsas profundas, houve diferença significativa entre grupos, quanto a PS aos 3 meses e NIC aos 1 e 3 meses, favorecendo o grupo teste.

Priyanka *et al.* (2015), realizaram estudo com dois grupos, sendo eles grupo 1 que recebeu que recebeu apenas RAR e grupo 2 que recebeu aplicações tópicas de 0,1 ml de gel de Satronidazol (3%) injetado nas bolsas periodontais e associado a RAR. O grupo 2 apresentou aos 6 meses depois do tratamento, maior redução média (4,73mm) na PS em relação ao grupo 1 (2,09 mm) e maior ganho médio de NIC (3,92mm contra 1,64mm) e os autores concluíram que o gel antibiótico alcança resultados clínicos significativamente melhores quando comparado ao tratamento periodontal isolado.

O estudo de Bajaj *et al.* (2012) foi desenvolvido em dois grupos, ambos receberam RAR, um deles (grupo 1 ou teste) recebeu Claritromicina 0,5% e o outro (grupo 2 ou controle) recebeu placebo com a mesma aplicação afim de não haver diferença aparente. Os parâmetros clínicos foram registrados no início do tratamento, 1, 2 e 3 meses após o início do estudo. O grupo que recebeu a Claritromicina mostrou melhores respostas quanto a índice de placa, SS, PS e NIC ($P < 0,001$), durante um período de 6 meses em comparação ao grupo 2.

Lin *et al.* (2012) realizaram um estudo sobre a Minociclina, gel 2%, onde o grupo controle recebeu apenas RAR e o grupo teste recebeu RAR associado a Minociclina. Os resultados mostraram que ambos os grupos apresentaram melhora nos níveis periodontais de PS, SS e NIC e vantagens no controle da DM, porém sem diferenças significativas entre eles.

Agarwal *et al.* (2017) por sua vez também realizaram a pesquisa através de dois grupos, um deles recebeu RAR e gel de placebo e outro RAR associado a Azitromicina a 0,5%. Ambos os grupos apresentaram bons resultados, porém os pacientes tratados com a associação antibiótica apresentaram reduções nos índices periodontais em geral durante os 9 meses do estudo. O grupo tratado com placebo apresentou diferenças em todas as reavaliações e parâmetros, menos quanto ao índice de placa entre todos os intervalos e SS entre o intervalo do 6º ao 9º mês. Quanto ao grupo que recebeu Azitromicina, todos os parâmetros sofreram alteração menos a porcentagem de sangramento do sulco modificado no intervalo do 6º ao 9º mês.

Matsumoto *et al.* (2009), apresentaram um estudo paralelo, duplo cego, em 2 grupos sendo eles: grupo teste, que recebeu RAR, IH e minociclina a 2% localmente e quinzenalmente por 2 meses, e grupo controle que recebeu RAR e limpeza mecânica dos dentes. A porcentagem de locais com 4 mm ou mais de PS mostrou redução de 8,3% e 9,3% após a administração do gel no grupo teste e apenas 5% no grupo controle.

No estudo de Katagiri *et al.* (2009), os autores dividiram o estudo também em 2 grupos, teste e controle, onde o grupo teste recebeu 10 mg de minociclina tópica nas bolsas periodontais no fim de cada consulta (que aconteceram na frequência de 4 vezes em 2 meses) associado a RAR e o grupo controle recebeu IH adequadas e específicas de acordo com a sua necessidade. Os resultados foram positivos para o grupo controle, onde os índices periodontais mostraram que o tratamento periodontal associado à minociclina tópica foi efetivo. Em todo o grupo de intervenção a PS e o SS melhoraram significativamente 1 mês após o início do tratamento comparado ao período inicial, e essas melhorias foram mantidas durante o período do estudo. No grupo controle, esses dados foram ligeiramente reduzidos em 6 meses em comparação com o período inicial.

Skaleric *et al.* (2004), analisaram 20 indivíduos com periodontite e DM1. Todos os pacientes do estudo receberam RAR no início do estudo e Arestin (Minociclina), administrado em todas as bolsas periodontais maiores ou iguais a 5 mm de PS, no início e novamente na 12ª semana no grupo teste. O estudo durou 24 semanas e os resultados demonstraram que a administração local de Arestin (Minociclina) como um complemento ao tratamento periodontal mecânico é significativamente mais eficaz na redução das PS e proporcionou um ganho de NIC maior quando comparados ao grupo controle, que recebeu apenas RAR sem a administração do medicamento em questão. Os índices de Hb1Ac foram reduzidos em todos os pacientes, entretanto, a diferença entre os grupos teste e controle não foi significativa.

QUADRO 1 - Relação e descrição dos estudos clínicos e dados demográficos envolvendo antibióticos tópicos

<i>ESTUDO (PAÍS)</i>	<i>TIPO DE ESTUDO</i>	<i>POPULAÇÃO</i>	<i>NÚMERO DE PACIENTES</i>	<i>INTERVENÇÕES</i>	<i>AValiaÇÃO DA CONFORMIDADE (RISCO)</i>	<i>DURAÇÃO DO ESTUDO</i>	<i>RESULTADOS</i>
Lecio <i>et al.</i> , 2020 (Brasil)	Paralelo, duplo cego, controle placebo	40 indivíduos com periodontite crônica e DM2	TESTE: 20 CONTROLE : 20	TESTE: RAR + Nanosferas de Doxixiclina a 20% em 6 sites não contínuos através de uma seringa hipodérmica. CONTROLE: RAR + nanoesferas de placebo	Restrita a aplicação local e o valor de NIC são usados como parâmetro inicial	6 meses	Ambos os tratamentos foram efetivos mostrando melhora nos índices periodontais em geral, no entanto, em relação a bolsas profundos houve diferença significativa entre grupos para PS aos 3 meses e NIC aos 1 e 3 meses e menor porcentagem média de hemoglobina glicada em 3 meses ($p < 0,05$), favorecendo o grupo teste
Priyanka <i>et al.</i> , 2015 (Índia)	Paralelo, duplo cego, controle placebo	57 indivíduos com locais de PS ≥ 5 mm e DM2	TESTE: 28 CONTROLE : 29	TESTE: RAR + 0,1 ml de Satronidazol a 3% em forma de gel utilizando uma seringa de cânula romba. CONTROLE: RAR + Placebo	Não reportado	6 meses	Na avaliação de 6 meses, o grupo teste apresentou maior redução média (4,73 mm) na PS em comparação ao grupo controle (2,09 mm) e maior ganho médio no NIC (3,92 mm contra 1,64 mm), demonstrando resultados clínicos em geral significativamente melhores
Bajaj <i>et al.</i> , 2012 (Índia)	Paralelo, duplo cego, controle placebo	56 indivíduos com PS ≥ 5 mm e/ou NIC ≥ 4 mm e perda óssea vertical ≥ 3 mm e DM2	TESTE: 29 CONTROLE : 27	TESTE: RAR + gel de Claritromicina a 0,5% nas bolsas periodontais CONTROLE: RAR + gel placebo	Não reportado	6 meses	Grupo teste mostrou melhores respostas quanto a índice de placa, SS, PS e ganhos no NIC ($P < 0,001$), entre outros, durante um período de 6 meses em comparação ao grupo controle

Lin <i>et al.</i> , 2012 (Taiwan)	Paralelo, cego, controle	28 indivíduos com DP e DM2	TESTE: 14 CONTROLE : 14	TESTE: RAR + Minociclina, gel a 2% aplicado utilizando uma seringa com design próprio e preenchendo a cavidade. CONTROLE: RAR	Pequena amostra	6 meses	Ambos os grupos apresentaram melhora nos níveis periodontais de PS, SS e NIC e vantagens no controle da DM, porém sem diferenças significativas entre eles
Agarwal <i>et al.</i> , 2017 (Índia)	Paralelo, duplo cego, controle placebo	56 indivíduos com PS $\geq$ 5 mm e/ou NIC $\geq$ 4 mm e perda óssea vertical $\geq$ 3 mm e DM2	TESTE: 27 CONTROLE : 29	TESTE: RAR + gel, 0,2 ml, Azitromicina a 0.5 % utilizando uma seringa com cânula romba. CONTROLE: RAR + Placebo	Não reportado	9 meses	Em geral, ambos os grupos apresentaram resultados positivos, porém o grupo teste recebeu maior destaque quanto à PS, SS e NIC. Os grupos tiveram mudanças nos parâmetros, menos quanto ao índice de placa entre todos os intervalos e o sangramento do sulco modificado entre o intervalo do 6º ao 9º mês no grupo controle e porcentagem de sangramento do sulco modificado no intervalo do 6º ao 9º mês no grupo teste
Matsumoto <i>et al.</i> , 2009 (Japão)	Paralelo, duplo cego, controle	21 indivíduos com pelo menos 10 locais com PS de 4 mm ou mais e DM2	TESTE: 11 CONTROLE :10	TESTE: RAR + IH, Minociclina a 2% utilizando aplicador especial com cerca de 10mg localmente em cada bolsa. CONTROLE: RAR + limpeza mecânica dos dentes	Escopo limitado a longo prazo. Diabéticos relativamente controlados. Amostra limitada. Marcadores séricos podem ter sido influenciados	9 meses	Os parâmetros periodontais do grupo teste se mostraram melhores. A porcentagem de locais com PS $\geq$ 4 mm mostrou redução de 8,3% e 9,3% após a administração do gel e apenas 5% no grupo controle

Katagiri <i>et al.</i> , 2009 (Japão)	Paralelo, controle	49 indivíduos com pelo menos dois locais com PS igual ou superior a 4 mm e DM2.	TESTE: 32 CONTROLE : 17	TESTE: RAR e 10 mg de minociclina tópica, em todas as bolsas no fim de cada consulta. CONTROLE: IH adequados a sua necessidade	Não relatado.	6 meses	Em todo o grupo teste a PS e o SS melhoraram significativamente no 1º mês comparado ao início do tratamento, e essas melhorias foram mantidas durante o período do estudo. No grupo controle, os números foram ligeiramente reduzidos em 6 meses em comparação com o início
Skaleric <i>et al.</i> , 2004 (Eslovênia)	Paralelo, duplo cego, controle	20 indivíduos com periodontite e DM1	TESTE: 10 CONTROLE : 10	TESTE: RAR + Arestin, 4 ml de produto (1 ml de Minociclina) em bolsas $\geq$ a 5 mm. (no primeiro atendimento e na 12ª semana) CONTROLE: RAR	Número limitados de pacientes	24 semanas	O tratamento do grupo teste foi mais eficaz na redução das PS e proporcionou um ganho de NIC maior quando comparados ao grupo controle. Os índices de Hb1Ac foram reduzidos em todos os pacientes, entretanto, a diferença entre os grupos não foi significativa

Fonte: Elaborado pelo Autor (2020)

4.5 Descrição e resultado dos estudos com associação de antibióticos sistêmicos

Das *et al.* (2019) realizaram estudo paralelo e duplo cego que contou com 51 indivíduos com periodontite moderada a severa e com DM2, que foram divididos em 3 grupos, sendo eles grupo 1 que recebeu IH e RAR, grupo 2 que recebeu IH, RAR e Doxiciclina sistêmica na dosagem de 100 mg duas vezes ao dia seguido de uma vez ao dia e grupo 3 que não recebeu nenhum tratamento periodontal durante o estudo. Os resultados descritos pelos autores mostraram que a diferença média entre o início e final do tratamento para todos os parâmetros periodontais foi significativamente maior nos grupos 1 e 2 em comparação ao Grupo 3 (que foi considerado como controle). Os parâmetros metabólicos, como glicemia plasmática pós-prandial em 2 horas, glicose plasmática em jejum e nível de hemoglobina glicada foram reduzidos nos grupos 1 e 2 quando comparados ao grupo 3, entretanto, apenas os valores de HbA1c% foram significativamente reduzidos no dia 90. A comparação entre os grupos 1 e 2 se mostrou levemente favorável ao grupo de associação antibiótica, entretanto, não revelou diferença estatisticamente significativa nos parâmetros periodontais ($p > 0,05$), exceto no índice de placa ($p < 0,01$). Os autores deste estudo concluíram então que o complemento da doxiciclina à terapia periodontal convencional fornece benefício adicional na redução do nível glicêmico e melhora a saúde periodontal.

O estudo de Gómez-Sandoval *et al.* (2020) foi um estudo paralelo e duplo cego que analisou e comparou entre si o uso de dois tipos de antibióticos, onde um grupo (controle) recebeu 300 mg de Clindamicina e um comprimido placebo, e o outro grupo (teste) recebeu 500 mg de AMO e 250 mg de MTZ. Os medicamentos foram distribuídos em frascos com as mesmas características visuais e nem o paciente ou o pesquisador sabiam qual tratamento estava sendo administrado. Todos os participantes foram orientados a tomar os medicamentos três vezes ao dia durante 7 dias. Após o final da intervenção, resultados positivos foram encontrados em ambos os grupos, entretanto, não foram observadas diferenças significantes entre os dois grupos quanto ao índice de placa (G. Clindamicina-17,62 contra G. AMO 15,88%, $p = 0,910$), PS (0,44 contra 0,50 mm, $p = 0,624$) e SS (G. Clindamicina-16,12 contra G. AMO 22,17%, $p = 0,163$) e não houve eventos adversos em nenhum dos grupos.

El-Makaky e Shalaby (2020), também dividiram os participantes do estudo em dois grupos, sendo um deles grupo teste, que recebeu RAR, irrigação subgengival com clorexidina

0,12% e uma associação de MTZ 400 mg e AMO 500 mg e IH; e grupo controle que não recebeu nenhum tipo de tratamento durante o estudo mas após a finalização do mesmo recebeu os mesmos tratamentos do grupo teste. No início do tratamento, os parâmetros periodontais não apresentavam diferenças estatisticamente significativas ao comparar os dois grupos, mas durante o acompanhamento do estudo aos 3 meses o grupo teste demonstrou resultados clínicos e metabólicos significativamente melhores do que os pacientes do grupo controle, demonstrando que o tratamento periodontal com esta associação medicamentosa foi efetivo.

Vergnes *et al.* (2018), avaliaram se o tratamento periodontal podia levar ao controle clínico e glicêmico e à melhora na qualidade de vida de pacientes diabéticos desequilibrados e com periodontite. O estudo proporcionou tratamento periodontal “imediato” ou “retardado”, ou seja, um grupo recebeu durante RAR, irrigação subgingival com clorexidina 0,12% e antibióticos sistêmicos que consistiam em 2 g de AMO por dia durante 7 dias após o tratamento periodontal e IH com fornecimento de material, e o outro grupo recebeu nenhum tratamento durante o estudo porém recebeu o mesmo tratamento após o final do mesmo. Os resultados mostraram que a saúde periodontal melhorou significativamente após o tratamento, mas não teve efeitos significativos no controle glicêmico com base na HbA1c e nos níveis de frutossamina; não houve evidência de melhora na qualidade de vida em geral, mas sim na qualidade de vida relacionada a saúde bucal. Os autores concluíram que embora não tenha ocorrido efeito clínico significativo no controle glicêmico o tratamento periodontal é seguro e benéfico à saúde bucal de pacientes com diabetes.

O estudo realizado por Tamashiro *et al.* (2016) contou com 58 indivíduos com DP e DM2, que foram randomizados em dois grupos: grupo teste que recebeu RAR associado a MTZ (400 mg / três vezes ao dia) e AMO (500 mg 1 vez ao dia) por 14 dias; e grupo controle que recebeu apenas RAR e associação de 2 comprimidos de Placebo com as mesmas características de administração. Os resultados analisaram alterações ocorridas na composição do biofilme subgingival e nos parâmetros clínicos periodontais. Observou-se e que no 2º dia após a terapia, o grupo teste apresentou proporções médias mais baixas (5,5%) do que o grupo controle (12,1%) ($P < 0,05$) em relação aos patógenos do complexo vermelho e que as proporções de *Actinomyces* continuaram estáveis no grupo teste enquanto mostraram redução estatisticamente significativa no Grupo Controle quando comparados os dados do primeiro ano com os do segundo ano nos indivíduos que atingiram um perfil clínico de baixo risco para progressão futura de DP (4 ou menos locais com PS maior ou igual a 5 mm). Além disso os resultados

demonstraram que o grupo teste apresentou menos locais com PS ≥ 5 mm ($3,5 \pm 3,4$) e uma porcentagem maior de pacientes com perfil clínico de baixo risco (76%) quando comparado ao grupo controle ($14,7 \pm 13,1$ e 22%) ($P < 0,05$) no período de 2 anos após início do estudo.

Hincapié *et al.* (2014) por sua vez, dividiram os participantes em 3 grupos, sendo eles um com terapia mecânica subgengival com azitromicina associada ($n=28$), terapia mecânica subgengival com placebo associado ($n=31$) e profilaxia supragengival com azitromicina associada ($n=31$). O objetivo principal do estudo foi analisar as alterações na frequência com que a *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythi* foram detectadas em pacientes com DM, e os resultados demonstraram que a frequência com que esses microrganismos foram detectados diminuiu aos 3 meses em todos os grupos e que a *Tannerella forsythia* aumentou após três meses em todos os grupos. Os resultados mostraram também que os organismos tiveram prevalência semelhantes aos 9 meses em todos os grupos, e que, portanto, segundo os autores, a azitromicina como coadjuvante não apresentou efeito adicional na frequência com que os patógenos periodontais investigados foram detectados.

Al-Nowaiser *et al.* (2014) realizaram estudo de 9 meses de avaliação em que os indivíduos incluídos aleatoriamente ao grupo de tratamento receberam uma dose antimicrobiana de doxiciclina sistêmica, 100 mg ao dia, durante 14 dias, com dose inicial de 200 mg no primeiro dia. O grupo controle recebeu apenas IH durante o tempo do tratamento. Antes desta divisão todos os participantes receberam RAR. Os resultados em questão apontaram que houve melhora significativa em ambos os grupos, porém apesar de alguns melhores resultados quando analisado criteriosamente, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos nas visitas de reavaliação ou durante as visitas de acompanhamento.

O estudo realizado por Tsalikis *et al.* (2014) também avaliou o uso da Doxiciclina sistêmica e foi desenvolvido com dois grupos de tratamento: grupo controle onde os pacientes receberam RAR e doxiciclina sistêmica na dosagem 200 mg como dose de carga e 100 mg por 20 dias; e um grupo teste onde os pacientes receberam o mesmo tratamento porém com a prescrição de placebo no lugar do antibiótico em questão, com as mesmas instruções de uso. Segundo o autor não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros microbiológicos e clínicos da DP entre os dois grupos, e conseqüentemente concluiu que Doxiciclina sistêmica coadjuvante ao tratamento periodontal mecânico não parece aumentar significativamente os efeitos do RAR em pacientes com DM2 bem controlados.

No estudo realizado por Miranda *et al.* (2014) há resultados significativos e positivos nos parâmetros clínicos nos dois grupos abordados no estudo: grupo teste realizou a associação de AMO 500mg e MTZ 400mg e tratamento mecânico através de RAR; grupo controle com o mesmo tratamento mecânico porém associado a uso de placebo com as mesmas dosagens, 3 vezes ao dia durante 14 dias. Apesar de ambos apresentarem melhora nos parâmetros o Grupo teste apresentou menores índices de PS com menos locais com bolsas maiores ou iguais a 5 mm, maior ganho de NIC e menor índice de SS.

Javed *et al.* (2014) realizaram estudo paralelo e duplo com pacientes pré diabéticos e com DP, onde o grupo teste (grupo 1) recebeu RAR com associação de Doxíciclina sistêmica na dosagem de 100 mg por dia durante 15 dias, e o grupo controle (grupo 2) que recebeu o mesmo tratamento, porém sem administração de Doxíciclina. Todos os pacientes também receberam IH. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa em questão de sexo, idade, escolaridade, nível social econômico e duração e tratamento da pré-diabetes entre os indivíduos dos diferentes grupos e que 3 meses após o início do tratamento, os níveis de HbA1c e glicemia em jejum foram significativamente reduzidos entre os pacientes do grupo 1 ($P < 0,05$) e grupo 2 ($P < 0,05$) em comparação com os dados do início do tratamento. 3 meses após o tratamento, o índice de placa ($P < 0,05$), PS ($P < 0,05$) e SS ($P < 0,05$) foram significativamente reduzidos nos pacientes do grupo 1 ($P < 0,05$) e do grupo 2 ($P < 0,05$), no entanto não houve diferença no ganho de NIC.

No estudo realizado por Botero *et al.* (2013) foi realizado com três grupos de tratamento, em que pacientes foram aleatoriamente distribuídos em: grupo AZ-Sca, onde receberam RAR associado a Azitromicina (500mg) 1 vez ao dia por 3 dias; grupo PB-Sca, que recebeu RAR associado a placebo; e grupo AZ-Pro, que recebeu Azitromicina como associação a profilaxia. Neste trabalho foram comparados os grupos mais relacionados entre si, sendo eles grupo AZ-Sca (teste) e PB-Sca (placebo), e o resultado foi que em geral os parâmetros periodontais apresentaram melhor resultado no grupo AZ-Sca em comparação ao grupo AZ-Pro.

O'Connel *et al.* (2008) realizaram um estudo onde os tratamentos para o grupo controle e teste foram respectivamente RAR e placebo ou RAR e Doxíciclina, na dosagem de 100 mg / dia, por 14 dias. Ao final do estudo se constatou melhora significativa nos parâmetros periodontais em ambos os grupos, porém quando comparados entre si não há significativa diferença, apesar de haver em alguns pontos um melhor resultado para o grupo teste aos 3

meses, a redução na PS foi de 0,8 mm para o grupo RAR ($P < 0,01$) e 1,1 mm para o grupo RAR + Doxíciclina ($P < 0,01$).

Promsudthi *et al.* (2005) separaram os pacientes em dois grupos, sendo um deles grupo teste em que os indivíduos que participaram receberam instrução de higiene, RAR e associação de Doxíciclina sistêmica (100mg) 1 vez ao dia por 14 dias, a outra parte dos indivíduos ficaram no grupo controle e não receberam nenhum tipo de tratamento durante o estudo. Os resultados obtidos nesse estudo demonstraram que o tratamento periodontal melhorou significativamente os parâmetros periodontais do grupo teste, enquanto no grupo controle não se observou alterações significativas nos parâmetros clínicos periodontais, com exceção do aumento no nível de perda de inserção periodontal ($p < 5\text{mm}$).

Por sua vez, no estudo de Rodrigues *et al.* (2003) trinta pacientes com DM2 e periodontite foram divididos aleatoriamente em dois grupos, grupo teste em que os pacientes receberam IH, RAR, AMO e ácido clavulânico (875mg duas vezes ao dia por 14 dias), e controle onde receberam o mesmo tratamento porém sem a administração do medicamento. Os resultados quanto a parâmetros clínicos foram positivos em ambos os grupos, com algumas diferenças entre si e favoráveis ao grupo teste, porém não apresentaram diferenças significativas entre si quanto a parâmetros periodontais em geral.

Grossi *et al.* (1997) realizaram estudo em que 113 indivíduos que sofriam de DP e diabetes não dependente de insulina foram randomizados em 5 grupos de tratamento. Os grupos consistiam no tratamento periodontal não cirúrgico associado a um dos seguintes regimes; grupo 1: irrigação com H₂O e doxíciclina; grupo 2: irrigação com clorexidina a 0,12% e doxíciclina; grupo 3: irrigação com iodopovidona 0,05% e doxíciclina; Grupo 4: irrigação com clorexidina 0,12% e placebo; grupo 5: irrigação com H₂O e placebo (que neste trabalho foi considerado como grupo controle). No final do estudo todos os grupos apresentaram melhora no quadro clínico microbiano em geral. No entanto os grupos com tratamento periodontal associado a Doxíciclina apresentaram melhores resultados, com maior redução na PS e a nível microbiológico na menor prevalência de *Porphyromonas gingivalis* subgengival em comparação ao grupo controle; Sistemicamente em 3 meses após o início do estudo, ocorreram reduções significativas ($PS < \text{ou} = 0,04$) na HbA1c média atingindo quase 10% do valor do pré-tratamento foram observadas. Os autores concluíram, portanto, que o controle das infecções periodontais deve ser uma parte importante do manejo geral dos pacientes com DM.

Mendonça *et al.* (2012) realizaram um ensaio clínico randomizado, em 21 indivíduos por quadrante contralateral. Os indivíduos receberam MTZ mais AMO por 10 dias e quadrantes contralaterais foram designados para receber tratamento periodontal não cirúrgico ou tratamento periodontal cirúrgico. Parâmetros clínicos e níveis locais de interferon- γ , interleucina (IL) -17, IL-4 e IL-23 foram avaliados no início, 3 e 6 meses após as terapias. E o principal objetivo do estudo desses autores foi a análise dos efeitos de debridamentos cirúrgicos e não cirúrgicos, com associação de antimicrobianos a nível sistêmico, nos resultados imunológicos e clínicos de bolsas residuais em diabéticos tipo 2. Na análise dos resultados, o NIC e a PS melhoraram significativamente após as ambas as terapias ($p < 0,05$), sem diferenças entre grupos em nenhum momento do estudo ($p > 0,05$). Analisando em quadrante, apenas a PS apresentou reduções significativas no NIC médio. O tratamento cirúrgico também promoveu maior redução na PS entre o início e 6 meses, que o não cirúrgico ($p < 0,05$). Os níveis de todas as citocinas aumentaram após o tratamento cirúrgico em comparação com o não cirúrgico ($p < 0,05$).

O estudo de Llambés *et al.* (2005) analisou o uso da doxiciclina sistêmica. Os pacientes foram divididos em dois grupos com características semelhantes de destruição periodontal. O Grupo Teste recebeu IH, RAR, bochechos com clorexidina duas vezes ao dia e doxiciclina (100 mg / dia por 15 dias). O grupo controle recebeu o mesmo tratamento, mas sem doxiciclina. O período de análise foi de 12 semanas e os parâmetros periodontais foram tomados no início do tratamento e na 12ª semana. Após o tratamento se observou a melhora significativa em todos os parâmetros periodontais analisados em ambos os grupos. Quanto a bolsas periodontais $>$ ou $= 6$ mm e no SS a melhora foi mais evidente quando a doxiciclina foi associada ao tratamento.

QUADRO 2 - Relação e descrição dos estudos clínicos e dados demográficos envolvendo antibióticos sistêmicos

<i>ESTUDO (PAÍS)</i>	<i>TIPO DE ESTUDO</i>	<i>POPULAÇÃO</i>	<i>NÚMERO DE PACIENTES</i>	<i>INTERVENÇÕES</i>	<i>AValiação DE CONFORMIDADE (RISCO)</i>	<i>DURAÇÃO DO ESTUDO</i>	<i>RESULTADOS</i>
Das <i>et al.</i> , 2019 (Índia)	Paralelo, duplo cego, controle e placebo	51 indivíduos com periodontite moderada a severa e DM2	GRUPO 1: 17 GRUPO 2: 17 GRUPO 3: 17	GRUPO 1: IH + RAR GRUPO 2: IH + RAR + Doxiciclina 100mg duas vezes ao dia seguida de uma vez ao dia por 14 dias GRUPO 3: Não recebeu tratamento durante o estudo	Pequena amostra e falta de não diabéticos. A randomização pode ter sido previsível e pode ter ocorrido viés de seleção	3 meses	Quanto a parâmetros periodontais e metabólicos, os grupos 1 e 2 apresentaram melhor resultado em relação ao grupo 3. Entre os grupos 1 e 2 o resultado levemente favorável ao grupo 2, entretanto, não revelou diferença estatisticamente significativa nos parâmetros periodontais ($p > 0,05$), exceto no índice de placa ($p < 0,01$)
Gómez- Sandoval <i>et al.</i> , 2020 (México)	Paralelo, duplo cego, comparação	42 indivíduos com periodontite e DM2	GRUPO CLI: 21 GRUPO AMO E MTZ: 21	GRUPO CLI: 300 mg de Clindamicina + placebo, três vezes ao dia por 7 dias GRUPO AMO E MTZ: 500 mg de AMO + 250 mg de MTZ três vezes ao dia por 7 dias	Ausência de um grupo com RAR + placebo	7 dias	Bons resultados em ambos os grupos, no entanto sem diferenças significativas entre os grupos quanto à as PS (0,44 vs 0,50 mm, $p = 0,624$), índice de placa (G. Clindamicina-17,62 vs G. AMO 15,88%, $p = 0,910$) e SS (G. Clindamicina-16,12 vs G. AMO 22,17%, $p = 0,163$)
El-Makaky., 2020 (Egito)	Paralelo, duplo cego, controle	88 indivíduos com periodontite crônica e DM2	TESTE: 44 CONTROLE : 44	TESTE: RAR + irrigação subgingival com clorexidina 0,12% + MTZ 400 mg + AMO 500 mg, ambos três vezes ao dia por 14 dias e IH CONTROLE: Mesmos procedimentos foram após o período de estudo	Curto período de acompanhamento e pequeno tamanho da amostra	3 meses	No final dos 3 meses de estudo, o grupo teste demonstrou resultados clínicos e metabólicos significativamente melhores do que o grupo controle
Vergnes <i>et al.</i> , 2018 (França)	Paralelo, duplo cego, controle	76 indivíduos com	TESTE: 34 CONTROLE : 42	TESTE: RAR + irrigação subgingival com clorexidina 0,12% + AMO	Sem comparação entre tipos de diabetes e amostra pode não	3 meses	A saúde periodontal melhorou significativamente após o tratamento ($p < 0,001$), mas não

		periodontite e diabetes		2g ao dia por 7 dias e IH com fornecimento de material CONTROLE: Mesmos procedimentos foram após o período de estudo	apresentar a realidade de toda a população, devido a questão socioeconômica. Sem análise de níveis de higiene oral		teve efeitos significativos no controle glicêmico
Tamashiro <i>et al.</i> , 2016 (Brasil)	Paralelo, duplo cego, controle placebo	56 indivíduos com indícios de DP e DM2	TESTE: 29 (em todas as etapas apenas 16) CONTROLE: 27 (em todas as etapas apenas 17)	TESTE: RAR + MTZ (400 mg / três vezes ao dia) e AMX (500 mg 1 vez ao dia) ambos por 14 dias CONTROLE: RAR + Placebo	Um terço dos indivíduos foram perdidos entre 1 e 2 anos	2 anos	Grupo teste apresentou proporções menores (5,5%) de patógenos do complexo vermelho quando comparadas ao grupo controle (12,1%), as proporções de <i>Actinomyces</i> continuaram estáveis no grupo teste e reduziram estatisticamente no grupo controle na proporção de 1 para 2 anos nos indivíduos que atingiram um perfil clínico de baixo risco para progressão futura da DP. O grupo teste também apresentou menos locais com PS maior ou igual a 5 mm ($3,5 \pm 3,4$) e uma porcentagem maior de pacientes com perfil clínico de baixo risco (76%) quando comparado ao grupo controle ($14,7 \pm 13,1$ e 22%, respectivamente) ($P < 0,05$) aos 2 anos do início.
Hincapié <i>et al.</i> , 2014 (Colômbia)	Paralelo, cego, controle	90 indivíduos com periodontite crônica moderada e DM1 ou DM2	G. AZRAD: 28 G. PBRAD: 31 G. AZPRO: 31	GRUPO AZRAD: RAR + AZT. G. PBRAD: RAR + Placebo. G. AZPRO: Profilaxia + 500mg de Azitromicina, três vezes ao dia por 3 dias	Não é possível determinar alterações na contagem de bactérias precisamente	9 meses	Frequências semelhantes em todos os grupos aos 9 meses, portanto, segundo os autores, a Azitromicina adjuvante não apresentou efeito adicional na frequência com que os patógenos periodontais investigados foram detectados
Al-Nowaiser <i>et al.</i> , 2014	Paralelo, duplo, controle	68 indivíduos com pelo	TESTE: 35 CONTROLE: 33	TESTE: RAR + Doxiciclina 100 mg por dia durante 14 dias com	Número limitado de pacientes e o número	9 meses	Melhora significava em ambos os Grupos, porém quando comparados entre si, nenhuma

(Arábia Saudita)		menos 16 dentes e no mínimo 8 locais com PS > 5 mm e NIC > 5 mm e DM2		uma dose de ataque de 200 mg no primeiro dia CONTROLE: RAR + IH	limitado de bactérias examinadas		diferença significativa foi observada
Tsalikis <i>et al.</i> , 2014 (Grécia)	Paralelo, duplo cego, controle placebo	66 indivíduos com pelo menos seis bolsas > 5 mm e perda de inserção > 3 mm e perda óssea e DM2	TESTE: 31 CONTROLE: 35	TESTE: RAR + Doxíciclina na dosagem 200 mg como dose de carga inicial e 100 mg por 21 dias CONTROLE: RAR + placebo (mesmas instruções de uso)	Não citado.	6 meses	Melhora significava em ambos os grupos, porém quando comparados entre si, nenhuma diferença significativa foi observada
Miranda <i>et al.</i> , 2014 (Brasil)	Paralelo, duplo cego, controle placebo	56 indivíduos com mais de 30% dos locais com DP, NIC $\geq$ 4 mm e no mínimo seis dentes com pelo menos um local com DP e CAL $\geq$ 5 mm e sangramento na sondagem e DM2	TESTE: 29 CONTROLE: 27	TESTE: RAR + MTZ 400mg + AMO 500mg três vezes ao dia por 14 dias CONTROLE: RAR + placebos com mesmas instruções	Análise microbiológica foi restrita e pacientes diabéticos com complicações mais severas, como nefropatias, foram excluídos	1 ano	Ambos apresentarem melhora nos parâmetros periodontais, entretanto, o grupo teste apresentou menor PS, com menos locais com bolsas maiores ou iguais a 5mm, maior ganho de NIC e menor índice de SS
Javed <i>et al.</i> , 2014 (Arábia Saudita)	Paralelo, duplo, controle	66 indivíduos com DP e pré-diabetes	TESTE: 33 CONTROLE: 33	TESTE: IH + RAR + Doxíciclina 100mg uma vez ao dia durante 15 dias CONTROLE: IH + RAR	Não citado	3 meses	Os níveis de glicemia em jejum e HbA1c foram significativamente reduzidos em ambos os grupos; O índice de placa (P <0,05), PS (P

							<0,05) e SS (P <0,05) foram significativamente reduzidos nos pacientes do grupo 1 (P <0,05) e do grupo 2 (P <0,05) em comparação com a início do tratamento, no entanto sem diferenças no NIC
Botero <i>et al.</i> , 2013 (Colombia)	Paralelo, cego, controle placebo	90 indivíduos com periodontite moderada e DM1 ou DM2	G. AZRAD: 28 G. PBRAD: 31 G. AZPRO: 31	GRUPO AZ-Sca: RAR + Azitromicina 500mg uma vez ao dia por 3 dias. GRUPO PB-Sca: RAR + Placebo. GRUPO AZ-Pro: Azitromicina com as mesmas características + Profilaxia subgengival	Amostra pequena, podendo expressar variabilidade e viés de seleção. Fatores como índice de massa corporal, adiposidade central, tabagismo e triglicérides séricos não foram avaliados	9 meses	Em geral os parâmetros periodontais apresentaram bons resultados, entretanto, o estudo mostrou melhor resultado no grupo AZ-Sca em comparação com o grupo AZ-Pro
O'Connell <i>et al.</i> , 2008 (Brasil)	Paralelo, duplo cego, controle placebo	30 indivíduos com pelo menos um local com PS $\geq$ 5 mm e dois dentes com perda de inserção $\geq$ 6 mm e DM2	TESTE: 15 CONTROLE: 15	TESTE: RAR + Doxiciclina 100mg uma vez ao dia por 14 dias. CONTROLE: RAR + placebo	Estudo confirmatório com maior tamanho da amostra e dieta controlada são necessários	3 meses	Houve melhora significativa nos dados periodontais em ambos os grupos, porém quando comparados entre si, não há significativa diferença, apesar de haver em alguns pontos melhor resultado para o grupo teste, como por exemplo aos 3 meses, a redução na PS foi de 0,8 mm para o grupo controle (P <0,01) e 1,1 mm para o grupo teste (P <0,01)
Promsudthi <i>et al.</i> , 2005 (Tailândia)	Paralelo, duplo cego, controle placebo	52 indivíduos com periodontite grave e DM2	TESTE: 27 CONTROLE: 25	TESTE: IH + RAR + Doxiciclina sistêmica 100mg uma vez ao dia por 14 dias CONTROLE: não receberam nenhum tratamento	Estudos adicionais que incluam amostras de tamanhos muito maiores serão necessárias, segundo os autores. E a presença de cálculo faz ser impossível os examinadores finais realizarem	3 meses	O tratamento melhorou significativamente o status periodontal do grupo teste, enquanto o grupo controle não apresentou alterações significativas nos parâmetros clínicos periodontais, exceto ao aumento na perda de NIC (p<5mm)

					procedimentos completamente cegos		
Rodrigues <i>et al.</i> , 2003 (Brasil)	Paralelo, duplo cego, controle	30 indivíduos com DP crônica e DM2	TESTE: 15 CONTROLE : 15	TESTE: IH + RAR + AMO e ácido clavulânico 875mg 2 vezes ao dia por 14 dias. CONTROLE: IH + RAR	Não relatado	3 meses	Os parâmetros clínicos foram positivos em ambos os grupos, com alguns pequenos números de diferença entre si positivamente a favor do grupo teste, porém não apresentaram diferenças significativas quando comparados entre si quanto a parâmetros periodontais em geral
Grossi <i>et al.</i> , 1997 (Estados Unidos)	Paralelo, cego, controle placebo	113 indivíduos exibindo sintomas graves de DP e diabetes	Não informado	Todos receberam RAR associado a solução teste ou controle seguindo os grupos: GRUPO 1: irrigação com H2O e 100 mg de Doxíciclina 1 vez ao dia por 14 dias GRUPO 2: irrigação com clorexidina a 0,12% e 100 mg de Doxíciclina 1 vez ao dia por 14 dias GRUPO 3: irrigação com iodopovidona 0,05% e 100mg de Doxíciclina 1 vez ao dia por 14 dias GRUPO 4: irrigação com clorexidina 0,12% e placebo GRUPO 5: irrigação com H2O e placebo (grupo controle)	Alguns pacientes receberam antibióticos adicionais para o tratamento de infecções respiratórias e do trato urinário superiores	6 meses	Todos os grupos apresentaram melhora no quadro clínico e microbiano em geral, no entanto grupos que receberam tratamento associado a Doxíciclina apresentaram a maior redução na PS e na frequência de Porphyromonas gingivalis subgengival em comparação ao grupo controle; e em 3 meses após o começo do estudo, reduções significativas ($P < 0,05$) na HbA1c média atingindo quase 10% do valor do pré-tratamento foram observadas.
Mendonça <i>et al.</i> , 2012 (Brasil)	Paralelo, duplo, cirúrgico, não cirúrgico	21 indivíduos com pelo menos 15 dentes e mais de	TESTE: 21 – 141 bolsas CONTROLE : 21 - 178 bolsas	POR QUADRANTE: TRATAMENTO CIRÚRGICO: Incisões e retalho de espessura total, RAR. O retalho foi colocado em sua posição	Diferenças no momento da administração dos medicamentos e clorexidina entre grupos. Não é	6 meses	Em análise geral, o NIC e a PS melhoraram significativamente após ambas as terapias ($p < 0,05$), sem diferenças entre grupos em nenhum momento do estudo ($p > 0,05$). Analisando em quadrante,

		30% dos locais com PD e CAL maior ou igual a 4 mm e DM2		original e suturas interrompidas foram realizadas. Clorexidina 2 vezes ao dia por dia durante 2 semanas TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO: RAR (curetas e ultrassom sem retalho). Tratamento não cirúrgico foi realizado em todos os dentes e desbridamento dos dentes vizinhos. MTZ 400 mg três vezes ao dia + AMO 500 mg por três vezes ao dia por 10 dias	considerado estudo cego pois o examinador poderia deduzir os quadrantes que receberam cada tipo de tratamento		apenas a PS apresentou reduções significativas no NIC médio. Além disso, o tratamento cirúrgico promoveu maior redução na PS do primeiro dia de atendimento para 6 meses em comparação ao não cirúrgico ($p < 0,05$). Os níveis de todas as citocinas aumentaram após o tratamento cirúrgico em comparação com o não cirúrgico ($p < 0,05$)
Llambés <i>et al.</i> , 2005 (Espanha)	Paralelo, cego, controle	60 indivíduos com DP moderada a grave e diabetes	TESTE: 30 CONTROLE: 30	TESTE: RAR + Clorexidina 0,2%, 2 vezes ao dia por 12 semanas + Doxíciclina 100mg 3 vezes ao dia no primeiro dia e 1 vez ao dia durante o resto dos 15 dias CONTROLE: Mesmo tratamento, porém sem Doxíciclina	Segundo os autores esta análise poderia ser mais poderosa se o tamanho da amostra nesses subgrupos fosse aumentado	3 meses	Após o tratamento se observou a melhora significativa em todos os parâmetros periodontais analisados em ambos os grupos. Quanto a bolsas periodontais > ou iguais a 6 mm e no SS a melhora foi mais evidente quando a Doxíciclina foi associada ao tratamento

Fonte: Elaborado pelo Autor (2020)

5 DISCUSSÃO

Pacientes diabéticos possuem uma cascata de deficiências metabólicas, com enfoque principalmente na resposta do sistema imunológico frente a agressões bacterianas e mediadores inflamatórios circulantes, dentre eles as metaloproteinases de matriz e as prostaglandinas que se mostram em níveis exacerbados nesses pacientes (DRUMOND- SANTANA *et al.*, 2007). É importante ressaltar ao se discutir os resultados deste trabalho o fato de que em pacientes diabéticos o tecido conjuntivo tem seu metabolismo comprometido devido a redução da função e do número de fibroblastos, o que consequentemente gera menores quantidades de colágeno e maior propensão a desenvolver problemas periodontais (ALVES *et al.*, 2007).

Nesta revisão foram analisados pacientes diabéticos tipo 1 e 2 com algum nível de periodontite. É notório que exista uma relação bidirecional entre estas enfermidades, o que se pode observar e exemplificar com alguns resultados aqui encontrados (DAS *et al.*, 2019; EL-MAKAKY; SHALABY, 2020; GROSSI *et al.*, 1997; JAVED *et al.*, 2014; LECIO *et al.*, 2020; SKALERIC *et al.*, 2004), onde a melhora nos índices clínicos periodontais após o tratamento periodontal se mostrou correlacionada com a melhora nos quadros clínicos gerais e níveis glicêmicos.

O tratamento periodontal não cirúrgico é o tratamento principal de escolha para a periodontite, no entanto, em alguns casos, outros tratamentos adjuvantes são usualmente indicados como, por exemplo, a associação do uso de antibióticos (LANG; SALVI; SCULEAN, 2019; LIEW *et al.*, 2013). Pode-se observar nesta revisão que existe uma variedade em planos de tratamento, dosagem, procedimentos e escolha dos antibióticos, o que mostra que os estudos buscam aprimoração das alternativas para bons resultados, apesar da literatura ainda ser carente em alguns aspectos.

Ao se prescrever antibióticos para pacientes que fazem uso de outras medicações a análise de interações deve ser realizada e o contato com o médico responsável pelo paciente é essencial. Pacientes que fazem uso de insulina, por exemplo, precisam ser monitorados quando é indicada a administração de Tetraciclina, como a Minociclina e a Doxiciclina, que respectivamente são as associações mais comuns em uso tópico e sistêmico nos estudos incluídos nesta revisão. Em alguns casos é necessário a regulação da dosagem dos medicamentos para evitar problemas e analisar as possíveis interações (PEREIRA-MAIA *et al.*, 2010).

Na análise dos resultados dos estudos incluídos, pode se observar que na grande maioria em todos os parâmetros clínicos avaliados houve benefícios tanto nos grupos teste quanto controle quando foi realizada a terapia de RAR (AGARWAL *et al.*, 2017; AL-NOWAISER *et al.*, 2014; BAJAJ *et al.*, 2012; BOTERO *et al.*, 2013; DAS *et al.*, 2019; GROSSI *et al.*, 1997; HINCAPIÉ *et al.*, 2014; JAVED *et al.*, 2014; LLAMBÉS *et al.*, 2005; LECIO *et al.*, 2020; LIN *et al.*, 2012; MATSUMONO *et al.*, 2009; MENDONÇA *et al.*, 2012; MIRANDA *et al.*, 2014; O'CONNELL *et al.*, 2008; PRIYANKA *et al.*, 2015; RODRIGUES *et al.*, 2003; SKALERIC *et al.*, 2004; TAMASHIRO *et al.*, 2016; TSALIKIS *et al.*, 2014). No entanto alguns estudos não demonstraram diferenças significantes entre os grupos Teste e Controle, apesar de haver em alguns casos pequena melhora numérica (AL MUBARAK *et al.*, 2010; AL-NOWAISER *et al.*, 2014; HINCAPIÉ *et al.*, 2014; O'CONNELL *et al.*, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2003; TSALIKIS *et al.*, 2014).

Nos estudos de Promsudthi *et al.* (2005), Katagiri *et al.* (2009), Vergnes *et al.* (2018) e El-Makaky e Shalaby (2020) o grupo controle não recebeu nenhum tipo de tratamento, a fim de verificar a expressividade total do tratamento não cirúrgico com associação antibiótica e não apenas a associação em si, e nesses casos os grupos controle não mostraram boa evolução evidenciando a efetividade e necessidade dos tratamentos periodontais. Já Gómez-Sandoval *et al.* (2020), realizaram estudo baseado na comparação entre dois antibióticos de uso sistêmico, importante método de estudo clínico a fim de analisar a eficácia de cada classe quando comparadas entre si.

A escolha do método de administração do antibiótico precisa ser realizada levando alguns pontos em consideração. O uso de antibióticos locais/tópicos possui algumas vantagens, entre elas: atingir altas concentrações comparadas aos antibióticos de uso sistêmico, adesão ao tratamento sem necessidade de continuidade do paciente; salvos casos específicos, baixos efeitos adversos relevantes e risco reduzido de desenvolvimento de resistência à droga a nível sistêmico. Porém, apresentam também algumas limitações e desvantagens, como: dificuldade de posicionar o medicamento corretamente, necessidade de habilidade e preparo do aplicador ou do paciente quando há procedimentos em casa e a aplicação tópica nas bolsas impede que o medicamento chegue em áreas periodontais adjacentes, aumentando o risco de reinfecção ou reaparecimento de doenças já tratadas, entre outras desvantagens (RAMS; SLOTS, 1996).

Há estudos que discutem que a aplicação local não seria a melhor solução, pois existem evidências de que o uso de antibióticos locais, sem estarem associados a mecanismos de

liberação não conseguem se manter na bolsa periodontal devido a presença do fluido gengival (CIANCIO, 1999), mas estudos mais recentes tem indicado que com o avanço da ciência e da nanotecnologia alguns recursos podem prover um sistema de liberação lenta, que possa liberar a droga na bolsa periodontal e obter bons resultados, como por exemplo nanoesferas de ácido polilático-co-glicólico (PLGA) com 20% de Doxíciclina (MOURA *et al.*, 2015).

Dos oito estudos de aplicação local selecionados, todos apresentaram grupos controle, onde a maioria recebeu RAR (AGARWAL *et al.*, 2017; BAJAJ *et al.*, 2012; LÉCIO *et al.*, 2020; LIN *et al.*, 2012; MATSUMONO *et al.*, 2009; PRIYANKA *et al.*, 2015; SKALERIC *et al.*, 2004), com exceção de Katagiri *et al.* (2009) que recebeu apenas IH. Estudos sem comparação entre grupos teste e controle, com as mesmas características de tratamento dificultam a análise, visto que os resultados em geral, se mostram positivos em todos os grupos em que há tratamento periodontal.

Com relação ao uso de antibióticos locais, foram analisados nesta revisão diferentes planos de aplicação e classes de antibióticos. Em geral todos os grupos se mostraram efetivos, quando relacionados. Quatro estudos de uso local foram sobre Minociclina (KATAGIRI *et al.*, 2009; LIN *et al.*, 2012; MATSUMONO *et al.*, 2009; SKALERIC *et al.*, 2004), derivado semissintético das Tetraciclina e que possui indicação de amplo aspecto de atividade bacteriana. São polímeros absorvidos biologicamente e capazes de se aderir à parede da bolsa periodontal, onde podem durar por até 14 dias no fluido crevicular, atingindo concentrações capazes de inibir bactérias patogênicas. Tem ação sobre a síntese proteica bacteriana, gerando efeito bacteriostático (RASLAN *et al.*, 2010).

Matsumoto *et al.* (2009) e Katagiri *et al.* (2009) realizaram o atendimento associando RAR a 10 mg de Minociclina. Skaleric *et al.* (2004) utilizaram a Minociclina, mais precisamente 4 mg do medicamento Arestin, com aplicador específico e Lin *et al.* (2012), que por sua vez, realizaram a aplicação do medicamento nas bases das bolsas periodontais até que a preenchessem totalmente.

Pode-se perceber nos resultados dos estudos sobre a Minociclina que os grupos apresentaram bons resultados clínicos comparado ao período inicial do estudo e apesar de ser um tratamento local, até mesmo em quadros sistêmicos em relação aos níveis de Hb1Ac, que foi observado no trabalho de Skaleric *et al.* (2004), o que pode evidenciar a relação bilateral da Diabetes e Periodontite. A RAR sem associação com antibióticos também se mostrou efetiva,

mas a associação da Minociclina apresentou benefícios adicionais, com exceção do estudo de Lin *et al.* (2012) que não apresentou diferenças entre grupo teste e controle apesar de melhorias dos índices em ambos.

Bajaj *et al.* (2012), realizaram seu estudo, com associação de RAR à Claritromicina na concentração de 0,5% e aplicação local em todas as bolsas. Este medicamento é um macrolídeo clássico, que possui amplo espectro, boa biocompatibilidade, favorável distribuição tecidual e baixa incidência de efeitos colaterais (MOORE, 1999). Assim como os resultados obtidos nos estudos com Minociclina, ambos os grupos apresentaram bons resultados, porém o grupo teste se mostrou melhor.

A Doxíciclina, assim como a Minociclina, é um derivado das Tetraciclina, que tem amplo espectro contra Gram-positivos e negativos incluindo os presentes na evolução das DP e possui importantes mecanismos que podem interferir na progressão da mesma, como por exemplo, a inibição das metalo-proteinases (GAPSKI *et al.*, 2009). Quanto aos resultados, este medicamento mostrou melhoras dos parâmetros clínicos periodontais e sistêmicos, quando comparados ao grupo controle. Os autores concluíram que existem ótimos resultados e se trata de uma associação promissora até mesmo comparada a estudos com antibióticos sistêmicos, entretanto é um tratamento novo e mais estudos incluindo análises diferentes e completares devem ser realizadas para confirmar os resultados e permitir segurança no uso prático, além de procurar melhores formas de uso e corrigir limitações (LÉCIO *et al.*, 2020).

O uso de Doxíciclina local foi analisado neste trabalho apenas por Lecio *et al.* (2020), na forma de nanoesferas de ácido polilático-co-glicólico (PLGA) que continham 20% do medicamento, e a aplicação foi realizada em seis locais não contíguos após a RAR. Esse tipo de aplicação e fórmula do produto objetiva a solução do problema de liberação e permanência nas bolsas periodontais, aqui já citado e observado por Ciancio (1999).

A Azitromicina local, abordada por Agarwal *et al.* (2012), é um medicamento eficaz contra patógenos periodontais como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*, portanto, eficiente em situação periodontal (PAJUKANTA, 1993). Como o grupo controle também recebeu RAR, resultados positivos foram encontrados em ambos os grupos, entretanto no grupo teste houve melhores benefícios clínicos quanto a PS, SS

e NIC, o que se mostrou comum entre os antibióticos locais. Para uso local de Azitromicina a 0,5%, assim como a Doxiciclina, há necessidade de mais pesquisas clínicas, paralelas e cegas a fim de confirmar os benefícios clínicos desta terapia.

Outro medicamento topicamente analisado, desta vez não tão comum, foi o Satronidazol. Em estudo anteriormente realizado por Bansal e seus colaboradores (2009), não incluído neste trabalho, por não apresentarem pacientes diabéticos, foram encontrados resultados clínicos positivos quanto ao seu uso tópico a 3% em periodontite crônica. Priyanka *et al.* (2015) optaram por fazer essa análise em pacientes portadores de DM2 e periodontite, que foi consequentemente adicionado a esta revisão. Uma das vantagens do Satronidazol é que este medicamento teria uma longa vida média em comparação a outros como o MTZ (NAIR; NAGARAJAN, 1983). Nenhum paciente relatou efeitos colaterais ou desconforto. Os resultados foram positivos em ambos os grupos, mas no grupo teste houve maior redução média (4,73 mm) na PS, quando comparado ao grupo controle (2,09 mm; $p < 0,05$) e maior ganho médio de NIC (3,92 mm versus 1,64 mm; $p < 0,05$).

Os estudos com associação a antibióticos locais aqui abordados tiveram maior foco em resultados periodontais, mas entre os que descreveram resultados sistêmicos, Skaleric *et al.* (2004) que analisaram a Minociclina, observaram melhora nos índices de Hb1Ac em todos os pacientes, porém sem diferença significativa entre grupos teste e controle. Já no estudo de Lecio *et al.* (2019) sobre a Doxiciclina, observou-se menor porcentagem média de HbA1C em 3 meses ($p < 0,05$) em comparação ao Grupo Controle. Em ambos os estudos, os pacientes receberam RAR no grupo controle, mostrando que no nível sistêmico a Doxiciclina local apresentou melhores efeitos, em comparação com Minociclina neste trabalho, entretanto mais análises precisam ser realizadas a fim de obter seguras constatações.

Nos estudos de associação de antibioticoterapia sistêmica ocorreram diversas variações quanto ao período de administração, dosagem, número de participantes, particularidades de tratamento e classe antibiótica, que podem ser observados. A utilização de antimicrobianos sistêmicos pode acarretar em alguns efeitos negativos, como promover a resistência bacteriana, por isso a escolha de uso destes medicamentos deve ser fundada na análise correta do quadro clínico periodontal e sistêmico do paciente, espectro de ação do fármaco e seu mecanismo de ação, afim de evitar o uso irracional destas substâncias (WANNAMACHER; FERREIRA, 2007).

A Doxíciclina foi o antibiótico mais abordado nos estudos sistêmicos, sendo analisado por oito autores (AL-NOWAISER *et al.*, 2014; DAS *et al.*, 2019; GROSSI *et al.*, 1997; JAVED *et al.*, 2014; LLAMBÉS *et al.*, 2005; O'CONNELL *et al.*, 2008; PROMSUDTHI *et al.*, 2005; TSALIKIS *et al.*, 2014). A Doxíciclina apresenta baixo custo, relativa boa tolerância, amplo espectro de ação e promove maior concentração nas bolsas quando administrada sistemicamente (SAKELLARI *et al.*, 2000). A Doxíciclina, assim como outras tetraciclina, ainda confere benefícios adicionais aos pacientes diabéticos pois tem ação também na suspensão das metaloproteinases que causam colapso das fibras colágenas nos tecidos periodontais, além de serem totalmente absorvidas pelo intestino, sendo menos inibitórias para a microbiota gastrointestinal nativa (ROSE *et al.*, 2007), o que pode justificar sua alta frequência de escolha em estudos sistêmicos nesta revisão.

A dosagem da doxíciclina apresentou divergências entre as pesquisas, mas em geral todos os autores utilizaram 100 mg da Doxíciclina com algumas pequenas variações. Al-Nowaiser *et al.* (2014) e Tsalikis *et al.* (2014), realizaram o tratamento com 200 mg no primeiro dia de atendimento e depois mantiveram a dose de 100 mg por 15 e 14 dias respectivamente. Grossi *et al.* (1997), Promsudthi *et al.* (2005), Llambés *et al.* (2005), O'Connell *et al.* (2008), Javed *et al.* (2014) e Das *et al.* (2019), fizeram o uso de 100 mg desde o primeiro dia com, também, variações em frequência de administração de 14 ou 15 dias. Os resultados variaram, mas todos os estudos apresentaram bons desfechos no grupo teste, entretanto, a maioria apresentou pequenas diferenças quando comparados ao grupo controle, com exceção de Grossi *et al.* (1997), que observaram em grupos com tratamento associado a Doxíciclina, maior redução na PS e na frequência de *Porphyromonas gingivalis* subgengival em comparação ao grupo Controle, e em 3 meses após o início do estudo reduções significativas ($P < \text{ou} = 0,04$) na HbA1c média atingindo quase 10% do valor do pré-tratamento. Llambés *et al.* (2005), que por sua vez, observaram que quanto a bolsas periodontais com PS ≥ 6 mm e SS, a melhora foi mais evidente quando ocorreu a associação antibiótica da Doxíciclina. Quando o grupo controle correspondeu a nenhum tratamento, os resultados foram positivamente significativos apenas para o grupo teste (PROMSUDTHI *et al.*, 2005).

Outro antibiótico utilizado de maneira sistêmica foi a AMO, abordada em três formas de associação a RAR: sozinha, analisada por Vergnes *et al.* (2018), associada a Ácido Clavulânico por Rodrigues *et al.* (2003) e associada à MTZ, que teve maior número de estudos

incluídos, sendo realizados (EL-MAKAKY; SHALABY, 2020; MENDONÇA *et al.*, 2012; MIRANDA *et al.* 2014; TAMASHIRO *et al.*, 2016).

No tratamento coadjuvante pelo uso da AMO (sem associação a outro medicamento), abordada por Vergnes *et al.* (2018) onde o grupo controle não recebeu nenhum tratamento os resultados foram expressivamente positivos a nível periodontal ao grupo teste, entretanto não ocorreram efeitos significativos no controle glicêmico. Na associação da AMO e Ácido Clavulânico, realizada por Rodrigues *et al.* (2003), ocorreu melhora nos parâmetros analisados (PS, SS e NIC), com pequena vantagem ao grupo teste, entretanto não significativas, nesse caso o grupo controle recebeu RAR sem a associação antibiótica.

Embora a associação de AMO e MTZ não seja o tratamento mais abordado neste estudo, é considerada por alguns autores como a antibioticoterapia mais efetiva para o tratamento periodontal (SOUTO *et al.*, 2018). Para discutir os resultados encontrados nos quatro estudos desta associação, é necessário levar em conta as características dos estudos. Os estudos de Tamashiro *et al.* (2016) e Miranda *et al.* (2014), realizaram tratamentos semelhantes e obtiveram resultados parecidos, onde ambos apresentaram melhora nos parâmetros periodontais mais expressivamente no grupo com a associação antibiótica. Por outro lado, Mendonça *et al.* (2012), realizaram comparação entre tratamento periodontal cirúrgico e não cirúrgico (com associação de antibióticos), e os resultados mostraram que ambos os tratamentos foram efetivos, com destaques positivos em ambos, pois promoveu maior redução na PS após o seis meses de avaliação, em comparação ao não cirúrgico ($p < 0,05$), entretanto os níveis de todas as citocinas aumentaram após o tratamento cirúrgico em comparação com o não cirúrgico ($p < 0,05$).

No estudo de El Makaky e Shalaby (2020), o grupo controle não recebeu tratamento durante o tempo do estudo, portanto os resultados foram positivos nos parâmetros clínicos e metabólico apenas ao grupo teste, que recebeu a antibioticoterapia associada a RAR. Estes resultados positivos reforçam a ideia de alguns autores que consideram esta associação antibiótica bastante promissora (RABELO *et al.*, 2015; ZANDBERGER *et al.*, 2013).

Botero *et al.* (2013) e Hincapié *et al.* (2014) realizaram estudos sobre o uso de Azitromicina sistêmica. Um dos possíveis motivos desta escolha de medicamento pode-se dar ao fato de que a Azitromicina possui boa capacidade de se manter em boas concentrações no sulco periodontal (LAI *et al.*, 2011). Os dois trabalhos foram realizados com resultados em

diferentes focos, Botero *et al.* (2013) analisaram o efeito clínico periodontal do tratamento e foi complementado pela análise microbiológica periodontal por Hincapié *et al.* (2014). Os resultados, entretanto, não indicaram as mesmas constatações. Clinicamente a nível bucal a associação mostrou melhor desfecho nos índices periodontais, mas na análise microbiológica, a Azitromicina não apresentou efeito adicional na frequência com que os patógenos periodontais investigados foram detectados, apesar de ter demonstrado efeitos benéficos moderados. Uma das possíveis explicações pode se dar devido a efeitos anti-inflamatórios da Azitromicina, a qual tem participação na redução da inflamação periodontal independentemente da alta diminuição microbiana e consequente melhoria dos valores em HbA1C (HIRSCH; DENG; LAOHACHAI, 2012).

O estudo de Gómez-Sandoval *et al.* (2020) foi o único adicionado nesta revisão em que ocorreu uma comparação entre antibióticos. Compararam a ação da Clindamicina *versus* AMO + MTZ. A dosagem do grupo AMO e MTZ foi dentro dos padrões analisados anteriormente, entretanto a administração foi realizada três vezes ao dia, durante apenas 7 dias buscando mostrar a efetividade em período reduzido. Ambos os grupos apresentaram bons resultados, no entanto, sem diferenças significantes quanto à PS (grupo Clindamicina: 0,44 *versus* grupo AMO: 0,50 mm; $p = 0,624$), índice de placa (17,62 *versus* 15,88%, $p = 0,910$) e SS (16,12 *versus* 22,17%, $p = 0,163$). Portanto, ambos os medicamentos se mostraram efetivos e que os benefícios clínicos podem ser alcançados com apenas 7 dias de tratamento. Além disto, administração por menor tempo apresenta algumas vantagens como menos eventos adversos, mais adesão, menores custos, entre outros (OBEROI *et al.*, 2015).

A associação antibiótica à terapia periodontal não cirúrgica é uma alternativa promissora e apresenta bons resultados clínicos. O presente estudo demonstrou este fato pois foram encontradas vantagens clínicas para essa terapia como coadjuvante. Entretanto, o uso de antibióticos (local e sistêmico) deve ser realizado após um correto diagnóstico de quadro clínico e análise de saúde sistêmica, a fim de realizar correta prescrição, uma vez tem sido demonstrado que existe constante crescimento de bactérias multirresistentes (KANWAR; SAH; SURESH, 2017; MOMBELLI, 2006). O uso de antibioticoterapia para procedimentos clínicos odontológicos em geral, é tema de discussão e deve ser realizado seguindo orientações específicas de procedimentos e de acordo com a características dos pacientes.

6 CONCLUSÃO

Na análise dos dados desta revisão sistemática pode-se concluir que a associação de antibioticoterapia local ou sistêmica ao tratamento periodontal não cirúrgico da periodontite em indivíduos com diabetes demonstra benefícios clínicos adicionais. A Minociclina mostrou-se efetiva como tratamento de uso local e a associação de AMO e MTZ mostraram resultados promissores como antibioticoterapias sistêmicas, entretanto, muitos antibióticos possuem bons resultados e alguns ainda foram pouco abordados, então sua escolha depende também de suas características de ação e administração. No entanto, devido ao aumento do surgimento de bactérias resistentes e aos efeitos colaterais, o uso de antibioticoterapia no tratamento periodontal não deve ser realizado de forma irrestrita.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, E. *et al.* Locally delivered 0.5% azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment in patients with chronic periodontitis with type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial. **J. Periodontol.**, v. 88, n. 12, p. 1281-1287, 2017.
- AL MUBARAK, S. *et al.* A new paradigm between mechanical scaling and root planing combined with adjunctive chemotherapy for glycated hemoglobin improvement in diabetics. **Int. J. Diabetes Mellitus**, v. 2, n.3, p. 158-164, 2010.
- AL-NOWAISER, A. M. *et al.* Evaluation of adjunctive systemic doxycycline with non-surgical periodontal therapy within type 2 diabetic patients. **Saudi Med J.** v. 35, n. 10, p. 1203-1209, 2014.
- ALVES, C. *et al.* Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 7, p. 1050-57, 2007.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. **Diabetes Care**, v. 42, n. 1, p. 13-28, 2019.
- ANDRADE, N. K.; BRANDÃO, R. L. C. M.; BARROS, A. W. Avaliação da eficácia das terapias periodontais básicas realizadas pelos graduandos de odontologia de uma capital do nordeste brasileiro. **Rev. ABO**, v. 8, n. 1, p. 65-72, 2018.
- BAJAJ, P. *et al.* Locally delivered 0.5% clarithromycin, as an adjunct to nonsurgical treatment in chronic periodontitis with well-controlled type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial. **J. Investig. Clin. Dent.**, v. 3, n. 4, p. 276-283, 2012.
- BANSAL, K. *et al.* Development of satranidazole mucoadhesive gel for the treatment of periodontitis. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v. 10, n. 3, p. 716-723, 2009.
- BHARTI, P. *et al.* Periodontal treatment with topical antibiotics improves glycemic control in association with elevated serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. **Obes Res Clin Pract.** v. 7, n. 2, p. 129-138, 2013.
- BASCONES-MARTINEZ, A.; GONZALEZ-FEBLES, J.; SANZ-ESPORRIN, J. Diabetes and periodontal disease: review of the literature. **Am. J. Dent.**, v. 27, n. 2, p. 63-67, 2014.

BOGHOSSIAN, C. M. S. *et al.* Relação entre o tratamento periodontal e o controle metabólico do diabetes mellitus – revisão de literatura. **Rev. Periodontia**, v. 19, n. 3, p. 20-25, 2009.

BOTERO, J. E. *et al.* Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. **J. Periodontal Res.**, v. 48, n. 6, p. 706-712, 2013.

CATON, J. G. *et al.* A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases, conditions–Introduction, and key changes from the 1999 classification. **J. Clin. Periodontol.**, v. 45, n. 20, p. 1-8, 2018.

CIANCIO, S. G. Site specific delivery of antimicrobial agents for periodontal disease. **Gen. Dent.**, v. 47, n. 2, p. 172-181, 1999.

DAS, A. C. *et al.* Adjunctive Effect of Doxycycline with Conventional Periodontal Therapy on Glycemic Level for Chronic Periodontitis with Type 2 Diabetes Mellitus Subjects. **J Contemp Dent Pract.** v. 20, n. 12, 2019.

DRUMOND-SANTANA, T. *et al.* Impacto da doença periodontal na qualidade de vida de indivíduos diabéticos dentados. **Cad. Saude Publica**, v. 23, n. 3, p. 637-644, 2007.

EL-MAKAKY, Y.; SHALABY, H. K. The effects of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in diabetic patients: a randomized controlled trial. **Oral Dis.**, v. 26, n. 4, p. 822-829, 2020.

GAPSKI, R. *et al.* Systemic MMP inhibition for periodontal wound repair: results of a multi-centre randomized-controlled clinical trial. **J. Clin. Periodontol.** v. 36, n. 2, p. 149–156, 2009.

GÓMEZ-SANDOVAL, J. R. *et al.* Efficacy of clindamycin compared with amoxicillin-metronidazole after a 7-day regimen in the treatment of periodontitis in patients with diabetes: a randomized clinical trial. **BMJ open diabetes research & care.**, v. 8, n. 1, 2020.

GROSSI, S. G. *et al.* Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glyated hemoglobin. **J. Periodontol.**, v. 68, n. 8, p. 713-719, 1997.

HINCAPIÉ, J. P. *et al.* Microbiological effects of periodontal therapy plus azithromycin in patients with diabetes: results from a randomized clinical trial. **Acta Odontol Latinoam.** v. 27, n. 2, p. 89-95, 2014.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.** 2011. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>. Acesso em: 20 abr. 2019.

HIRSCH, R.; DENG, H.; LAOHACHAI, M. N. Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. **J. Periodontal Res.**, v. 47, n. 2, p. 137-148, 2012.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. What is diabetes. 2019. Disponível em: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>. Acesso em: 20 abr. 2019.

JAVED, F. *et al.* Effect of nonsurgical periodontal therapy (with or without oral doxycycline delivery) on glycemic status and clinical periodontal parameters in patients with prediabetes: a short-term longitudinal randomized case-control study. **Clin Oral Investig.** v. 18, n. 8, p. 1963-1968, 2014.

JEPSEN, K.; JEPSEN, S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. **Periodontol. 2000**, v. 71, n. 1, p. 82-112, 2016.

KANWAR, I.; SAH, A. K.; SURESH, P. K. Biofilm-mediated antibiotic-resistant oral bacterial infections: mechanism and combat strategies. **Curr. Pharm. Des.**, v. 23, n. 14, p. 2084-2095, 2017.

KATAGIRI, S. *et al.* Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 83, n. 3, p. 308-315, 2009.

LAI, P. C. *et al.* Azithromycin concentrations in blood and gingival crevicular fluid after systemic administration. **J. Periodontol.**, v. 82, n. 11, p. 1582-1586, 2011.

LLAMBÉS, F. *et al.* Effect of non-surgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patients. **J Clin Periodontol.** v. 32, n. 8, p. 915-920, 2005.

LANG, N. P.; SALVI, G. E.; SCULEAN, A. Nonsurgical therapy for teeth and implants-When and why? **Periodontol.** **2000**, v. 79, n. 1, p. 15-21, 2019.

LECIO, G. *et al.* Novel 20% doxycycline-loaded PLGA nanospheres as adjunctive therapy in chronic periodontitis in type-2 diabetics: randomized clinical, immune and microbiological trial. **Clin. Oral Investig.**, v. 24, n. 3, p. 1269-1279, 2020.

LIEW, A. K. *et al.* Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Aust. Dent. J.**, v. 58, n. 3, p. 350-357, 2013.

LIN, S. J. *et al.* Non-surgical periodontal therapy with and without subgingival minocycline administration in patients with poorly controlled type II diabetes: a randomized controlled clinical trial. **Clin Oral Investig.** v. 16, n. 2, p. 599-609, 2012.

LINDHE, J. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

MALTA, D. C. *et al.* Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. **Epidemiol. Serv. Saude**, v. 23, n. 4, p. 599-608, 2014.

MATSUMOTO, S. *et al.* Effect of antimicrobial periodontal treatment and maintenance on serum adiponectin in type 2 diabetes mellitus. **J. Clin. Periodontol.**, v. 36, n. 2, p. 142-148, 2009.

MEALEY, B. L.; OATES, T. W. Diabetes mellitus and periodontal diseases. **J. Periodontol.**, v. 77, n. 8, p. 289-303, 2006.

MENDONÇA, A. C. *et al.* Surgical and non-surgical therapy with systemic antimicrobials for residual pockets in type 2 diabetics with chronic periodontitis: a pilot study. **J Clin Periodontol.** n. 39, v. 4, p. 368-376, 2012.

MIRANDA, T. S. *et al.* Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. **J. Clin. Periodontol.**, v. 41, n. 9, p. 890-899, 2014.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Ann. Intern. Med.**, v. 6, n. 7, p. 264-269, 2009.

MOMBELLI, A. H. Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotics only. **J. Clin. Periodontol.**, v. 33, n. 9, p. 661- 662, 2006.

MOORE, P. A. Dental therapeutic indications for the newer long-acting macrolides antibiotics. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 130, n. 9, p. 1341-1343, 1999.

MOURA, L. A. *et al.* Characterization of the release profile of doxycycline by PLGA microspheres adjunct to non-surgical periodontal therapy. **J. Biomater. Sci. Polym. Ed.**, v. 26, n. 10, p. 573-584, 2015.

NAIR, M. D.; NAGARAJAN, K. Nitroimidazoles as chemotherapeutic agents. **Progress in Drug Research**; v. 27, p. 163-252, 1983.

OBEROI, S. S. *et al.* Antibiotics in dental practice: how justified are we. **Int. Dent. J.**, v. 65, n. 1, p. 4-10, 2015.

O'CONNELL, P. A. *et al.* Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. **J Periodontol.** v. 79, n. 5, p. 774-783, 2008.

PAJUKANTA, R. In vitro antimicrobial susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* to azithromycin, a novel macrolide. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 8, n. 5, p. 325-326, 1993.

PAPAPANOU, N. P. *et al.* Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **J. Clin. Periodontol.**, v. 89, n. 20, p. 173-182, 2018.

PEREIRA-MAIA, E. C. *et al.* Tetraciclina e glicilciclina: uma visão geral. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 700-706, 2010.

PRIYANKA, N. *et al.* Efficacy of subgingivally delivered satranidazole in the treatment of type 2 diabetes subjects with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical. **J. Int. Acad. Periodontol.**, v. 17, n. 2, p. 42-48, 2015.

PROMSUDTHI, A. *et al.* The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. **Oral Dis.** v. 11, n. 5, p. 293-298, 2005.

RABELO, C. C. *et al.* Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 42, n. 7, p. 647–657, 2015.

RAMS, T. E.; SLOTS, J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. **Periodontol.** 2000, v. 10, n. 1, 139-159, 1996.

RASLAN, S. A. *et al.* Avaliação clínica e radiográfica de indivíduos diagnosticados com periodontite crônica e tratados com minociclina subgingival. **Periodontia**, v. 20, n. 4, p. 44-50, 2010.

RODRIGUES, D. C. *et al.* Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. **J Periodontol.** v. 74, n. 9, p. 1361-1367, 2003.

ROSE, L. R. *et al.* **Periodontiamedicina, cirurgia e implantes**. São Paulo: Ed. Santos, 2007.

SAKELLARI, D. *et al.* Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. **J. Clin. Periodontol.**, v. 27, n. 1, p. 53–60, 2000.

SKALERIC, U. *et al.* Periodontal treatment by Arestin and its effects on glycemic control in type 1 diabetes patients. **J. Int. Acad. Periodontol.**, v. 6, n. 4, p. 160-165, 2004.

SOUTO, M. L. S. *et al.* Efficacy of systemic antibiotics in nonsurgical periodontal therapy for diabetic subjects: a systematic review and meta-analysis. **Int. Dent. J.**, v. 68, n. 4, p. 207-220, 2018.

TAMASHIRO, N. S. *et al.* Amoxicillin Plus Metronidazole Therapy for Patients with Periodontitis and Type 2 Diabetes: A 2-year Randomized Controlled Trial. **J Dent Res**, n. 95, v. 7, p. 829-36, 2016.

TEÓFILO, C. V. *et al.* Microcirculation of diabetic patients with periodontitis. **Braz. J. Periodontol.**, v. 24, n. 2, p. 32–36, 2014.

TSALIKIS, L. *et al.* Effects of doxycycline on clinical, microbiological and immunological parameters in well-controlled diabetes type-2 patients with periodontal disease: a randomized, controlled clinical trial. **J Clin Periodontol.**, v. 41, n. 10, p. 972-80, 2014.

VERGNES, J. N. *et al.* The effects of periodontal treatment on diabetic patients: The DIAPERIO randomized controlled trial. **J. Clin. Periodontol.**, v. 45, n. 10, p. 1150-1163, 2018.

WANNAMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica para dentistas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

WU, Y. Y.; XIAO, E.; GRAVES, D. T. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. **Int. J. Oral Sci.**, v. 7, n. 2, p. 63-72, 2015.

ZANDBERGEN, D. *et al.* The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. **J. Periodontol.**, v. 84, n. 3, p. 332–351, 2013.