

**ANÁLISE DA METODOLOGIA UTILIZADA NOS ENSAIOS CLÍNICOS SOBRE A ADMINISTRAÇÃO LOCAL DE ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL**

*ANALYSIS OF THE METHODOLOGY USED IN CLINICAL TRIALS ABOUT THE USE OF LOCAL ANTIMICROBIAL IN THE TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE.*

Larisse Filgueira ABAGARO<sup>1</sup>  
Sílvia Regina JAMELLI<sup>2</sup>  
Valder Barbosa GOMES<sup>2</sup>

Endereço para correspondência  
Departamento de Clínica e Odontologia Preventiva  
Av. Prof. Moraes Rego s/n  
Cidade Universitária

1 - Cirurgia dentista  
2 - Professores da Disciplina de Periodontia do  
Departamento de Clínica e Odontologia Preventiva da  
Universidade Federal de Pernambuco

**RESUMO**

O objetivo deste trabalho foi avaliar qualitativamente a metodologia utilizada nos ensaios clínicos acerca do uso de agentes antimicrobianos locais no tratamento da doença periodontal publicados entre os anos de 1994 a 2004. A localização dos artigos foi realizada por consulta na base eletrônica de dados MEDLINE, LILACS e BBO, além dos artigos referenciados em cada estudo. Foram encontrado 30 estudos os quais foram analisados de acordo com os rigores metodológicos da epidemiologia clínica estabelecidos por Guyatt (1994). Os resultados encontrados demonstraram que 100% explicaram a aleatoriedade da amostra, 96,6% fizeram uso de um grupo controle, 63,3% realizaram uma avaliação cega, 50% demonstraram as perdas, 100% realizaram teste estatístico, no entanto 93,3% não apresentaram o valor de IC (Intervalo de confiança). Diante dos dados pode-se concluir que os estudos nessa área preencheram quase que 100% os pré-requisitos metodológicos da epidemiologia clínica.

**UNITERMOS:** metodologia; ensaios clínicos; antimicrobiano local; periodontite

**ABSTRACT**

The aim of this study was to evaluate qualitatively the methodology used in clinical trials on used local antimicrobial in the treatment of disease periodontal published between 1994 and 2004. The study was carried out using the MEDLINE, LILACS and BBO electronic data base, plus the articles quoted in each study. The 30 studies were analysed in accordance with the methodological rigour of clinical epidemiology laid down by Guyatt (1994). The findings show 100% explained the random nature of the sample, 96,6% had a control group, 63,3% performed a blind evaluation, 50% explicitly demonstrated the dropout rate, 100% were submitted by statistical analysis, however, 93,3% did not achieve the IC. From the findings it was possible to conclude that it does meet the methodological requirements of modern clinical epidemiology in all the must cases.

**UNITERMS:** methodology, clinical trials, local antimicrobial, periodontitis

## INTRODUÇÃO

A odontologia baseada em evidências é o exercício da prática odontológica que integra a experiência individual com as melhores evidências científicas dos trabalhos de pesquisa.<sup>31</sup>

Um grande obstáculo para essa nova prática, especificamente na odontologia, é o fato da limitada evidência científica de boa qualidade para maioria dos tratamentos utilizados, sendo que grande parte do que tem sido apresentado como avanço, dificilmente pode ser rotulado como científico. Apesar de existir um consenso geral de que ensaios controlados aleatórios representam o desenho de estudo mais apropriado para se avaliar a efetividade de intervenções em saúde, há uma visível predominância da publicação de estudos retrospectivos ou apresentação de casos clínicos, em grande parte das revistas odontológicas. Entretanto, as fontes de evidências científicas tradicionalmente preferidas, tais como observações não sistemáticas provenientes de experiência clínica, práticas padrões, e opiniões de "experts", estão se tornando bases cada vez menos confiáveis para tomadas das decisões clínicas, frente ao crescimento exponencial em volume e complexidade de informações relacionadas à saúde e, uma progressiva conscientização da disparidade existente entre a evidência científica e os procedimentos de saúde adotados na prática.<sup>22</sup>

Tais fatos vêm causando uma preocupação mundial, o que pode ser verificado pela existência de um grande número de trabalhos, na área médica, de avaliação das pesquisas publicadas nas últimas décadas. Estas revisões têm demonstrado a existência de um número significativo de estudos com falhas metodológicas.<sup>6</sup>

A escolha do tratamento ideal para determinado paciente deve ser feita de forma conscienciosa, apoiando-se no que está cientificamente comprovado. Se faz necessário selecionar, criticar, sintetizar e aplicar as informações disponíveis e relevantes na literatura. Em adição, deve-se ainda pesar riscos, benefícios e envolvimento sociais e legais de cada decisão em particular.<sup>33</sup>

Na área da Periodontia, com o avanço científico ocorrido nas últimas décadas, observa-se a necessidade de estudos que avaliem a eficácia terapêutica dos procedimentos e medicamentos, especialmente em relação ao uso de antimicrobianos<sup>26</sup>.

Os procedimentos de raspagem e alisamento radicular, apesar de não atuarem de maneira seletiva sobre os microorganismos relacionados à doença periodontal, são ainda hoje considerados fundamentais na terapia periodontal cirúrgica e não cirúrgica. No entanto, determinadas formas de doença periodontal ou determinados sítios podem não responder adequadamente ao tratamento mecânico convencional, devido a incompleta "descontaminação" da bolsa periodontal, à invasão bacteriana do tecido conjuntivo, ou à deficiência em mecanismos imunológicos de defesa frente à microbiota. Acredita-se que a

administração local traria como vantagens a possibilidade de se obter concentrações mais elevadas da droga nos sítios subgingivais, com o emprego de doses inferiores e redução dos efeitos adversos resultantes da administração sistêmica, como náusea, vômito, cefaléia e desconforto gastrointestinal.<sup>26</sup>

O emprego de agentes antimicrobianos vem se incorporando, dessa forma, ao tratamento da doença periodontal. Dentre os mais utilizados estão a tetraciclina, metronidazol, clorexidina, doxiciclina e a minociclina.

A literatura nos apresenta um grande número de estudos que avaliaram na forma de ensaios clínicos, a utilização de antimicrobianos locais no tratamento da doença periodontal. Assim, é objetivo desse trabalho avaliar os ensaios clínicos publicados, no que diz respeito a sua metodologia.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados os trabalhos realizados em seres humanos referentes à utilização de agentes antimicrobianos locais no tratamento da doença periodontal publicados entre os anos de 1994 a 2004. A pesquisa da literatura neste trabalho envolveu a utilização dos bancos de dados eletrônicos MEDLINE, LILACS e BBO utilizando as seguintes palavras-chaves: periodontite, ensaios clínicos, antimicrobiano local. Foram selecionados apenas os artigos em português e inglês. Todas as referências listadas nos artigos identificados foram examinadas na tentativa de se localizar possíveis artigos suplementares. É possível, no entanto, que algum artigo que pudesse ser incluído na revisão tenha sido ignorado. Foram desprezados os estudos de revisão de literatura, estudos de casos bem como resumos e editoriais. Cada estudo foi revisado por dois examinadores, os quais basearam-se nos critérios sugeridos por Guyatt, Sackett, Cook<sup>16</sup> e descritos abaixo:

- aleatoriedade na formação da amostra;
- existência de grupo controle;
- estudo cego;
- índice de perdas (drop-outs);
- análise estatística.

## RESULTADOS

Os resultados estão apresentados no Quadro 1. Foram selecionados de acordo com os critérios pré-estabelecidos 30 trabalhos de ensaio clínico, dos quais 100% foram randomizados, 96,6% apresentaram grupo controle, 63,3% realizaram uma avaliação cega, 50% demonstraram claramente as perdas, 100% fizeram uso de um teste estatístico, porém 93,3% não apresentaram valor de IC (Intervalo de confiança).

## DISCUSSÃO

Os cirurgiões dentistas estão cada vez mais conscientes dos problemas acarretados pela adoção de procedimentos clínicos dispendiosos, ineficazes e, às vezes até mesmo prejudiciais. Os profissionais da saúde sentem necessidade de dominar meios eficazes que facilitem a busca e a utilização da evidência científica de boa qualidade dentro da prática diária. Além disso, os pacientes, exigindo um serviço de saúde de melhor qualidade, preferem aqueles profissionais que saibam e não aqueles que apenas acreditem, que um determinado tipo de tratamento oferecido ira funcionar ou não. Os bons profissionais sempre procuram integrar experiência clínica com evidência científica para tomar as melhores decisões para seus pacientes. O objetivo principal da Prática Clínica Baseada em Evidência é o de fornecer aos clínicos os meios para facilitar esse processo e torná-lo mais explícito.<sup>22</sup>

Estima-se que apenas 15 a 20% das intervenções em saúde tenham sido testadas por métodos científicos sólidos.<sup>20</sup>

Já foi demonstrado que o sucesso do tratamento periodontal consiste na remoção da placa bacteriana supragengival e, principalmente, na completa remoção da placa subgengival por meio de raspagem e alisamento radicular. Esse procedimento leva a uma mudança da microbiota subgengival, reduzindo proporções de espécies periodontopatogênicas e tornando esta, compatível com a saúde periodontal. No entanto, existem certos pacientes que apresentam resposta negativa aos diferentes procedimentos terapêuticos, havendo perda contínua de inserção.<sup>42</sup>

Uma vez que a doença periodontal é uma situação em que bactérias anaeróbicas são agentes etiológicos específicos, tem sido desejável o emprego de uma terapia química especificamente ativa contra esses microorganismos periodontopatogênicos como coadjuvante ao tratamento de raspagem e alisamento radicular.<sup>42</sup> Das drogas as mais utilizadas foram: tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol e clorexidina.

De acordo com o levantamento bibliográfico realizado, constata-se que a associação da irrigação com antimicrobianos, à raspagem e alisamento radicular em pacientes com periodontite, apresentou pequenos efeitos clínicos e microbiológicos em relação à raspagem isolada.

Os estudos clínicos objetivaram investigar, o índice de sucesso nos parâmetros clínicos: índice de placa, índice gengival, nível de inserção, profundidade de sondagem e sangramento à sondagem, assim como alguns fizeram também avaliação microbiológica. Tais trabalhos quando avaliados à luz dos parâmetros metodológicos da pesquisa científica, apresentaram poucas imperfeições, provando com isso que os resultados são coerentes.

Ensaio clínico é definido como experiência em seres humanos para determinar eficácia de um agente ou procedimento de natureza preventiva ou curativa. Deve ser aleatório ou randomizado, controlado e duplo-cego.<sup>25</sup>

O estudo randomizado é aquele no qual os grupos, controle e tratamento, são alocados a partir de um processo aleatório de escolha, buscando-se uma distribuição equilibrada de variáveis de confundimento.<sup>11</sup>

A grande força desse tipo de estudo é que se pode confiar que a distribuição dos fatores conhecidos e não conhecidos serão, teoricamente, distribuídos de igual modo nos dois grupos. Como as características importantes são distribuídas homoganeamente nos grupos comparados, evita-se possível tendenciosidade do pesquisador.<sup>13</sup>

Os resultados obtidos através da avaliação de 30 trabalhos, dados descritos no quadro 1, constataram que 100% foram aleatórios na formação dos grupos. Nesses estudos todos os pacientes tiveram a mesma chance de participarem de qualquer um dos grupos.

Um ensaio clínico deve ser controlado, ou seja, conter um grupo controle para que possa ser comparado ao grupo em teste (experimental). O valor de um tratamento só pode ser julgado, comparando seus resultados com os de um curso alternativo de ação. A questão não é apenas se uma comparação foi feita, mas quão adequadamente ela foi conduzida. Os resultados de pacientes que receberam um tratamento experimental podem ser aferidos contra os de um ou mais entre vários tipos de grupos de comparação.<sup>13</sup>

No presente estudo, 96,6% dos trabalhos apresentaram grupo controle. Alguns utilizaram placebo enquanto outros utilizaram como controle o grupo submetido à raspagem e alisamento radicular isolado.

Uma outra questão importante é que o estudo seja "cego" ou seja, que a alocação dos grupos e as mensurações referentes à variável dependente são feitas às cegas, ou seja, nem os avaliadores nem os participantes têm conhecimento da alocação dos grupos.<sup>31</sup> Os responsáveis pela locação dos pacientes aos grupos de tratamento não devem conhecer qual será o tratamento designado, pois isso pode prejudicar sua disposição para incluir os pacientes no ensaio. Quanto aos pacientes, devem desconhecer a que tratamento estão se submetendo, assim têm menor possibilidade de mudar sua adesão ou o relato de sintomas em função dessa informação, porém por questões éticas devem conhecer a pesquisa, assim como autorizá-la. Quanto aos profissionais que atendem os pacientes no estudo, estes não devem ter conhecimento do tratamento a que cada paciente foi submetido, assim, não irão, inconscientemente, manejá-los de modos diferentes. Finalmente, os pesquisadores que avaliaram os desfechos clínicos também não podem conhecer os grupos de tratamento, pois isso pode afetar suas aferições.<sup>13</sup>

Nesta avaliação, 63,3% dos estudos realizaram uma avaliação cega.

Na análise dos ensaios clínicos, a avaliação das exclusões e desistências de indivíduos (drop-outs) deve ser considerada, principalmente se considerarmos o longo período necessário para se avaliar o impacto das intervenções. Em um estudo prospectivo como ensaios

clínicos randomizados, o seguimento dos indivíduos até o final da intervenção é de fundamental importância para a confiabilidade dos resultados finais. Entretanto, como o acompanhamento de toda amostra é praticamente impossível, a quantidade de perdas deve ser a mínima possível, particularmente se as diferenças entre os desfechos dos grupos experimentais e controle foram pequenas.<sup>10</sup>

A importância deste dado está no fato de que os pacientes que abandonaram o estudo podem ter feito em função do insucesso do tratamento.

Nesta revisão, 50% dos trabalhos apresentaram claramente as perdas, porém nenhum autor discutiu a importância deste fato nos resultados de seus trabalhos.

Constatou-se nesta revisão que 100% dos estudos realizaram análise estatística, porém apenas 7,3% apresentaram o valor de IC (intervalo de confiança).

O intervalo de confiança é o intervalo no qual as proporções de eventos (mortes por exemplo) seriam verificadas em 95% das vezes, se o mesmo estudo fosse repetido 100 vezes. Assim, a verificação dos limites inferior e superior do intervalo de confiança permite determinar o benefício máximo e mínimo de uma intervenção comparada com outra. Sabe-se que quanto maior o tamanho da amostra, menor é o intervalo de confiança. É necessário observar que mesmo que um estudo apresente diferença estatisticamente significativa, se o intervalo de confiança indicar que o tamanho da amostra foi insuficiente, a diferença encontrada pode ser clinicamente insignificante.<sup>4</sup>

De uma maneira geral, os ensaios clínicos sobre o uso de antimicrobianos locais como coadjuvante ao tratamento mecânico convencional da doença periodontal analisados nesta revisão, apresentaram pequenas falhas metodológicas provando com isso que os resultados finais são coerentes.

## CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos pode-se concluir que:

- Os ensaios clínicos sobre o uso de antimicrobianos locais no tratamento da doença periodontal preencheram quase que 100% dos pré-requisitos metodológicos da epidemiologia clínica, provando com isso que os resultados finais são coerentes;
- Os aspectos mais atendidos foram: aleatoriedade na formação da amostra, existência de grupo controle e realização da análise estatística;
- O requisito menos atendido foi o valor de IC (Intervalo de confiança).

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1 - Aimetti M, Romano F, Torta I, Cirillo D, Caposio P, Romagnoli R. Debridement and local application of tetracycline-loaded fibres in the management of persistent periodontitis: results after 12 months. *Journal of Clinical Periodontology* 2004; 31(3):166-174.

2 - Akalin FA, Baltacioglu E, Segun D, Hekimoglu S, Taskin M, Etikan I, Fisenk I. A comparative evaluation of the clinical effects of systemic and local doxycycline in the treatment of chronic periodontitis. *Journal Oral Science* 2004; 46(1): 25-35.

3 - Altman DG. The scandal of poor medical research. *Statistics in Medical Journals* 1987; 32(3): 317.

4 - Atalha AN, Castro AA. Medicina baseada em evidencia: o elo entre a boa ciência e a boa prática clínica. Disponível em [www.epm.br/cochrane](http://www.epm.br/cochrane). Acesso em 06/05/2000.

5 - Awartani FA, Zuloqarnain BJ. Comparison of the clinical effects subgingival application of metronidazole 25% gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. *Quintessence International* 1998; 29(1):41-48.

6 - Bulman JS. A critical approach to the reading of analytical reports. *British Dental Journal* 1988; 10:180-183.

7 - Cattabriga M, Pedrazole V, Cattabriga A, Pannuti E, Trapani M, Verrocchi GC. Tetracycline fiber used alone or with scaling and root planing in periodontal maintenance patients: Clinical results *Quintessence International* 1996; 27(6): 395-400.

8 - Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ, Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Lowenguth RA, Caton JG, Encarnacion M, Knoles M, Goodson JM. Evaluation of Periodontal Treatments Using Controlled-Release Tetracycline Fibers: Clinical Response. *Journal of Periodontology* 1995; 66(8): 692-699.

9 - Eickolz P, Kim T, Bürklin T, Schacher B, Rrenggli HH, Schaecken MT, Holle R, Kübler A, Krüger PR. Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study. *Journal of Clinical Periodontology* 2002; 29(2): 108-118.

10 - Ferreira MAF. Avaliação de dois métodos de tratamento de lesões brancas de esmalte: um ensaio clínico. Recife, 2002. 86 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia, Universidade de Pernambuco.

11 - Almeida Filho N, Rouquayrol MZ. Desenho de pesquisa em epidemiologia. In: Almeida Filho NA, Rouquayrol MZ. *Epidemiologia e Saúde*. 5. ed. Medsi: Rio de Janeiro, 1999. p. 149-170.

12 - Flemming TF, Weinacht S, Rüdiger S, Rumetsch M, Jung A, Klaiber B. Adjunctive controlled topical application of tetracycline HCL in the treatment of localized persistent or recurrent periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 1996; 23: 914-921.

13 - Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3 ed. Artes Médicas: São Paulo, 1996. p. 281-287.

14 - Gonçalves C, Rodrigues RMJ, Filho EJP, Colombo AP. Clinical effects of systemic and topical tetracycline therapy on chronic periodontal disease. *Brazilian Journal of Oral Science* 2004; 3(8):384-389.

15 - Graça MA, Watts TLP, Wilson RF, Palmer RMA. Randomized controlled trial of a 2% minocycline gel as an adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a design with multiple matching criteria. *Journal of Clinical Periodontology* 1997; 24:249-253.

16 - Guyatt CH, Sackett D, Cooks DS. User's guides to the medical literature. How to use an article about therapy or prevention. What where the results and will they help me in coming for my patients? *JAMA* 1994; 271: 59-63.

17 - Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG, Dentino AR, Fine DH, Gordon JM, Gunsolley JC, Killoy WJ, Lowenguth RA, Magnusson NI, Offenbacher S, Palcanis KG, Proskin HM, Finkelman RD, Flashner M. Adjunctive Use of Subgingival Controlled-Release Chlorhexidine Chip Reduces Probing Depth and Improves Attachment Level Compared With

Scaling and Root Planing Alone. *Journal of Periodontology* 1998; 69(9):989-997.

18 - Jeong SN, Han SB, Lee SB, Magnusson I. Effects of Tetracycline-Containing Gel and a Mixture of Tetracycline and Citric Acid-Containing Gel on Non-Surgical Periodontal Therapy. *Journal of Periodontol* 1994; 65(9):840-847.

19 - Jones AA, Kornman, K. S; NEWBOLD, D. A; MANWELL, M. A. Clinical and Microbiological Effects of Controlled-Release Locally Delivered Minocycline in Periodontitis. *Journal of Periodontology*, v. 65, n. 11, p. 1058-1066, november. 1994.

20 - LEITE, A. J. M. Medicina baseada em evidências: um exemplo no campo da pediatria. *Jornal de Pediatria*, v. 75, n. 4, p. 215-226. 1999.

21 - LIE, T; BRUUN, G; BOE, O. E. Effects of Topical Metronidazole and Tetracycline in Treatment of Adult Periodontitis. *Journal of Periodontology*, v. 69, n. 7, p. 819-827, July. 1998.

22 - MARINHO, V. C. C. Prática Odontológica Baseada em Evidência – Sua Aplicação na Promoção de Saúde Bucal. In. BUISCHI, Y. P. Promoção de Saúde Bucal na Clínica Odontológica. 1. ed. Artes Médicas: São Paulo, 2000. p. 339-359.

23 - ORIGER, R. J; AL-SHAMMARI, K. F; ALDREDGE, W. A; IACONO, V. J; EBER, R. M; WANG, H.-L; BERWALD, B; NEJAT, R; GIANNOBILE, W. V. Effect of Locally Delivered Minocycline Microspheres on Markers of Bone Resorption. *Journal of Periodontol*, v. 73, n. 8, p. 835-842, august. 2002.

24 - ÖZCAN, G; TANER, I. L; DOGANAY, T; ISCANOGLU, M; TAPLAMACIOGLU, B; GÜLTEKIN, S. E; BALOS, K. Use of Membranes Containing 20% Chlorhexidine and 405 Doxycycline for Treatment of Chronic Periodontal Pockets. *Journal Univ. Sch. Dent*, v. 36, n. 3, p. 191-198, setember. 1994.

25 - PEREIRA, M. G. Epidemiologia – Teoria e Prática. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1995. 543 p.

26 - PILATTI, G. L; KOZLOWSKI Jr., V. A; ALEXANDRINO, E. A. N; PINTO, A. C. E. G; GERVASONI, C. R; FILHO-AZIM, L. C. Estudo clinico do uso coadjuvante de clorexidina ou de metronidazol na forma de gel durante a instrumentação subgingival. *Revista Paulista de Odontologia*, n. 1, p. 20-26, jan/fev. 2002.

27 - QUERIDO, S. M. R; CORTELLI, S. C; ARAÚJO, M. W. B; CORTELLI, J. R. Clinical and microbial evaluation of dental scaling associated with subgingival monicycline in chronic periodontitis subjects. *Pesquisa Odontologica Brasileira*, v. 18, n. 2, p. 1-11, abr./jun. 2004. Disponível: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 08/09/2004.

28 - RADVAR, M; POURTAGHI, N; KINANE, D. F. Comparison of 3 Periodontal Local Antibiotic Therapies in Persistent Periodontal Pockets. *Journal of Periodontology*, v. 67, n. 9, p. 860-865, september. 1996.

29 - RIEP, B; PURUCKER, P; BERNIMOULIN, J. P. Repeated local metronidazole-therapy as adjunct to scaling and root planing in maintenance patients. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 26, p. 710-715, february. 1999.

30 - RUDHART, A; PURUCKER, P; KAGE, A; HOPFENMULLER, W; BERNIMOULIN, J. P. Local Metronidazole Application in Maintenance Patients. Clinical and Microbiological Evaluation. *Journal of Periodontol*, v. 69, n. 10, p. 1148-1154, october. 1998.

31 - SACKETT, D.; ROSENBERG, W. M. C.; GRAY, S. A. M.; HAYNES, R. B.; RICHARDSON, W. S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. V. 312, n. 13, 1996.

32 - SALVI, G. E; MOMBELLI, A; MAYFIELD, L; RUTAR, A; SUVAN, J; GARRETT, S; LANG, N. P. Local antimicrobial therapy after initial periodontal treat. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 29, n. 6, p. 540-549, june. 2002.

33 - SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B. Epidemiologia Clínica e a Medicina Embasada em Evidências. In. ROUQUAYROL, M. Z.; FILHO, N. A. Epidemiologia e Saúde. 5. ed. Medsi: Rio de Janeiro, 1999. p. 183-206.

34 - SHILOAN, J; PATTERS, M. R. Repopulation of Periodontal Pockets by Microbial Pathogens in the Absence of Supportive Therapy. *Journal of Periodontology*, v. 67, n. 2, p. 130-138, february. 1996.

35 - STABHOLZ, A; NICHOLAS, A. A; ZIMMERMAN, G. J; WIKESJO, U. M. E. Clinical and antimicrobial effects of a single episode of subgingival irrigation with tetracycline HCL or chlorhexidine in deep periodontal pockets. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 25, p. 749-800, february. 1998.

36 - STELZEL, M; JACOBY, F. L. Topical metronidazole application compared with subgingival scaling. A clinical and microbiological study on recall patients. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 23, p. 24-29, january. 1996.

37 - STELZEL, M; JACOBY, F. L. Topical metronidazole application in recall patients. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 24, p. 914-919, april. 1997

38 - TIMMERMAN, M. F; WEIJDEN, G. A; STEENBERGEN, T. J. M; MANTEL, M. S; GRAAFF, J; VELDEN, U. Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 23, p. 707-716, september. 1996.

39 - TROMBELLI, L; SCABBIA, A; CAROTTA, A; SCAPOLI, C; CALURA, G. Clinical effect of subgingival tetracycline irrigation and tetracycline-loaded fiber application in the treatment of adult periodontitis. *Quintessence International*, v. 27, n. 1, p. 19-23, january. 1996.

40 - UNSAL, E; WALSH, T. F; AKKAYA, M. The Effect of a Single Application of Subgingival Antimicrobial or Mechanical Therapy on the Clinical Parameters of Juvenile Periodontitis. *Journal of Periodontology*, v. 66, n. 1, p. 47-51, january. 1995.

41 - VINHOLIS, A. H. C; FIGUEREDO, L. C; JUNIOR MARCANTONIO, E; MARCANTONIO, R. A. C; SALVADOR, S. L. S; GOISSIS, G. Subgingival Utilization of a 1% Chlorhexidine Collagen Gel for the Treatment of Periodontal Pockets. A Clinical and Microbiological Study. *Braz Dent Journal*, v. 12, n. 3, p. 209-213, may. 2001.

42 - VINHOLIS, A. H. C; GONÇALVES, P. C; OLIVEIRA, A. G; FIGUEIREDO, L; ABI RACHED, R. S. G; MARCANTONIO, R. A. C; SALVADOR, S. L. S. Avaliação clínica e microbiológica dos efeitos da irrigação de gel de metronidazol a 20% sobre a raspagem e alizamento radicular em pacientes com doença periodontal crônica. *Revista odontológica da UNESP*, v. 31, n. 1, p. 83-99, j/jun. 2002.

**QUADRO 1 – RELAÇÃO DE TRABALHOS ANALISADOS**

AUTOR	ALEATÓRIO	CONTROLE	AVALIAÇÃO CEGA	ÍNDICE DE PERDA	AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA	VALOR DE P e IC
AIMETTI et al., 2004	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO
AKALIN et al., 2004	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
AWARTANI et al., 1998	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO
CATTABRIGA et al., 1996	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
DRISKO et al., 1995	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
EICKHOLZ et al., 2002	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
FLEMMIG et al., 1995	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
GONÇALVES et al., 2003	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
GRAÇA et al., 1996	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
JEFFCOAT et al., 1998	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
JEONG et al., 1994	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
JONES et al., 1994	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
LIE et al., 1998	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
ORINGER et al., 2002	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
OZCAN et al., 1994	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
PILATTI et al., 2002	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
QUERIDO, et al., 2004	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
RADVAR et al., 1996	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
RIEP et al., 1999	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
RUDHART et al., 1998	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
SALVI et al., 2002	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO
SHILOAH et al., 1996	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
STABHOLZ et al., 1998	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
STELZEL et al., 1996	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO
STELZEL et al., 1997	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO
TIMMERMAN et al., 1996	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
TROMBELLI et al., 1996	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
UNSAI et al., 1995	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
VINHOLIS et al., 2001	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
VINHOLIS et al., 2002	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM