

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MEDICAMENTOS APLICÁVEIS ÀS DOENÇAS PERIODONTAIS

CONTROLLED DRUG RELEASE SYSTEMS APPLICABLE TO PERIODONTAL DISEASES

Josenildo Barbosa Da Silva¹

Adriano Costa Ramos²

RESUMO

As periodontites são afecções multifatoriais que possuem alta prevalência de inflamação localizada nos tecidos que dão suporte ao dente, sendo por isso, considerado um problema de saúde pública. São vários os sistemas de liberação controlada de medicamentos intra-bolsa periodontal disponíveis no mercado, tais como os filmes de liberação, as pomadas, os géis hidrofílicos e os cristais líquidos. Partindo deste ponto, o presente artigo tem por objetivo, analisar as propostas de funcionamento, bem como a efetividade dos sistemas existentes de liberação controlada de medicamentos, via intra-bolsa periodontal, voltados ao tratamento das doenças periodontais. Para tanto, a metodologia empregada foi uma revisão sistemática de literatura, os artigos foram buscados pela base de dado Scielo, e foram usados os critérios de exclusão e inclusão. Os resultados extraídos desta pesquisa indicam que as soluções atualmente desenvolvidas atendem satisfatoriamente as necessidades dos pacientes, diminuindo as limitações. Tendo ainda em vista que as pesquisas neste sentido seguem evoluindo e aprimorando significativamente o alcance efetivo do tratamento voltado para doenças periodontais.

Palavras-Chave: Funcionamento. Sistemas. Medicamentos. Efetividade. Intra Bolsa Periodontal.

ABSTRACT

Periodontitis is a multifactorial condition that has a high prevalence of localized inflammation in the tissues that support the tooth, which is why it is considered a public health problem. There are several controlled release systems for periodontal pouch drugs available on the market, such as release films, ointments, hydrophilic gels and liquid crystals. Starting from this point, this article aims to analyze the functioning proposals, as well as the effectiveness of existing systems for controlled drug release, via intra-periodontal pouch, aimed at the treatment of periodontal diseases. For that, the methodology used was a systematic literature review, the articles were searched by the Scielo database, and the exclusion and inclusion criteria were used. The results

¹Graduando em Odontologia: Centro Universitário Facol; josenildob100@hotmail.com

²Doutor em Odontologia e Mestre em Saúde coletiva; Centro Universitário Facol; adriano.costa@unifacol.edu.br

extracted from this research indicate that the solutions currently developed satisfactorily meet the needs of patients, reducing limitations. Also considering that research in this sense continues to evolve and significantly improve the effective range of treatment aimed at periodontal diseases.

Keywords: Functioning. Systems. Medications. Effectiveness. Periodontal Pocket.

1 INTRODUÇÃO

As periodontites são afecções multifatoriais que possuem alta prevalência de inflamação localizada nos tecidos que dão suporte ao dente, sendo por isso, considerado um problema de saúde pública. Além disso, fatores como estresse e tabagismo, facilitam ainda mais a formação de microrganismos presentes no biofilme dental, acelerando o progresso da periodontite (CARRANZA *et al.*, 2012; SLOTS, 2012).

O poder destrutivo das doenças periodontais, bem como o seu progresso, depende fundamentalmente da placa bacteriana supra e subgingival, onde geralmente ocorre a destruição do ligamento periodontal e do osso alveolar. As infecções geralmente envolvem bacilos e espiroquetas anaeróbios gram-negativos. Porém, é necessário salientar que a evolução de infecções deste tipo também depende da resposta do hospedeiro. Em todo caso, terapias não cirúrgicas, como raspagem e alisamento radicular, nem sempre eliminam todos os periodontopatógenos. Por esta razão, tais terapias devem sempre ser associadas ao uso de antibióticos, e a terapias mecânicas (SLOTS, 2012).

O uso de diversos medicamentos antibióticos, tais a Azitromicina e demais opções nos sistemas de liberação controlada é altamente importante devido ao fato de que os patógenos periodontais passam a colonizar as gengivas e o tecido conjuntivo sub-epitelial, bem como as superfícies dentárias, logo após a terapia. As bactérias gram-negativas, devido a isto, aumentam para 70% do total da flora, e o tratamento periodontal tem por objetivo, curar o tecido inflamado e reduzir o número de bactérias patogênicas, para que assim ocorra a eliminação completa da bolsa (SAUER *et al.*, 2010).

Para tanto, uma dose simples de antibióticos pode alcançar e tratar o local da infecção com bastante facilidade e num curto período de tempo (MEDLICOTT *et al.*, 1994). Porém o uso deste tipo de medicação por longos períodos não é recomendado, devido aos seus muitos efeitos colaterais, tais como vômito, diarreia, gastrite, alergias e principalmente a resistência que pode ser adquirida pelos microrganismos forem aplicados diretamente dentro da bolsa periodontal, no local a ser tratado, os efeitos indesejados são drasticamente reduzidos (FRIEDMAN e GOLOMB, 1982; STEINBERG e FRIEDMAN, 1988; TINOCO *et al.*, 1998; DASTOOR *et al.*, 2007).

Levando em consideração a grande importância desta discussão para a aplicação de um tratamento menos doloroso e mais cômodo para os pacientes, o presente trabalho, por sua vez, tem por objetivo, analisar em profundidade os materiais e métodos envolvidos na abordagem voltada aos sistemas de liberação controlada de medicamentos para as doenças periodontais.

2 METODOLOGIA

2.1 Área de estudo

Dentro da seara odontológica, este trabalho se propôs a empreender uma análise quanto às formas de funcionamento, bem como a efetividade dos sistemas de liberação controlada de medicamentos, no tratamento de doenças periodontais.

2.2 Coleta de dados

Os artigos usados neste trabalho foram selecionados através da plataforma Scielo, e, adicionalmente, os critérios de inclusão se basearam na seleção de pesquisas/amostragens que demonstram o modo de funcionamento destes sistemas de forma clara, juntamente com análises de evolução clínica. Os critérios de exclusão, por sua vez, se basearam em artigos que não estão totalmente relacionados com o

tema proposto e/ou apresentam apenas o modo de funcionamento do sistema, sem incluir estudos posteriores de efetividade.

2.3 Análise dos dados

Os dados coletados para este trabalho foram analisados dentro da proposta metodológica de numa revisão sistemática de literatura, onde temos acesso a pesquisas desenvolvidas quanto ao funcionamento e efetividade dos SLIBP.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Anatomicamente falando, temos vários sistemas voltados para o funcionamento do corpo humano; e o responsável pela mastigação é o sistema digestório. Portanto o dente pode ser considerado um órgão do sistema digestório, cuja função básica é a mastigação do alimento, ou seja, a trituração preliminar do mesmo. Na ocorrência de doenças periodontais temos numerosos tipos de bactérias, tais como as gram-negativas e as anaeróbicas facultativas ou restritas (BRUSCHI, 2006).

A principal característica das doenças periodontais é a formação da *bolsa periodontal*. Numa situação normal, o sulco gengival vai de 1 a 3 mm de profundidade. Já com a doença periodontal, a bolsa excede de 5 a 12 mm, fazendo com que ocorra a destruição dos tecidos de suporte periodontal e de mobilidade do dente (BRUSCHI, 2006; MIANI, 2010). Dentre as doenças periodontais, as mais proeminentes são a gengivite e a periodontite (NEWMAN, 1985).

A gengivite pode ser considerada como um estágio inicial de doença periodontal. Em outras palavras, a partir do momento em que placas bacterianas não são retiradas adequadamente na escovação e passam por um processo de acúmulo ao redor, bem como na superfície dos dentes, a gengiva fica acometida por um processo inflamatório e podem, então, surgir os chamados “bolsões”, que constituem espaços entre a gengiva e os dentes. Ao chegar nesse estágio, é imperativo que a

gingivite seja tratada. Quanto mais célere for a identificação e os cuidados dispensados, maior será a chance de recuperação plena do paciente. Na ausência de tratamento adequado, porém, estes bolsões podem se converter em problemas mais graves, como a periodontite.

A periodontite, por sua vez, é uma infecção que ataca a gengiva, ligamentos e ossos que dão sustentação aos dentes. Se negligenciada, pode resultar em queda dos dentes. Tal quadro não se apresenta tão simples quanto a gengivite e demanda um tratamento especializado com um periodontista. Por essa razão, é importante buscar ajuda especializada diante do menor sinal de anormalidades com a gengiva. Uma vez que, nessa fase, a placa bacteriana começa a se acumular em bolsões formados embaixo da gengiva.

3.1 Sistemas de liberação: Tipos, funcionamento e efetividade

Quando um SLIBP é desenvolvido, a anatomo-fisiologia da bolsa periodontal deve ser levada inteiramente em consideração, pois ela é naturalmente irrigada pelo fluído crevicular gengival. Naqueles indivíduos portadores de doença periodontal, a taxa média de fluxo do fluído crevicular encontra-se evidentemente aumentada. De uma forma geral, um fluxo alto de fluído crevicular possibilitará uma difusão mais rápida do medicamento a partir do sistema de liberação, enquanto que numa ocasião contrária, a liberação se dará de modo mais lento. Em outras palavras, a taxa de liberação precisa ser mais alta na primeira etapa da liberação, para que o tratamento seja o mais célere possível, mantendo o mesmo ritmo até sua conclusão.

Em todo caso, na mesma bolsa periodontal citada, temos um reservatório que permite a inserção/liberação do medicamento no local do tratamento, permitindo ainda a manutenção de sua aplicação pelo tempo estabelecido (STEINBERG e FREIDMAN, 1988). O fármaco antibiótico pode ser administrado diretamente na bolsa, e devido às condições favoráveis, pode receber esta liberação de forma prolongada e controlada. Desta forma, percebemos a grande vantagem deste tipo de intervenção (STEINBERG e FRIEDMAN, 1988; SOSKOLONE, 1996). Segue, portanto, abaixo, a lista das principais vantagens da intervenção terapêutica direcionada à bolsa periodontal:

- Controle e observação das doses de antibióticos aplicadas no local;
- Não absorção dos compostos utilizados pelo sistema gastrointestinal;
- Mascaramento do odor e do sabor de alguns tipos de medicamentos, evitando assim, o surgimento de manchas nos dentes.

A profundidade e o tamanho da bolsa é um fator muito importante a ser considerado nesta situação. Desde que a profundidade da bolsa seja em média de 5 a 12 mm (MEDLICOTT *et al.*, 1994), será necessário que a dose ativa do medicamento seja altamente efetiva e altamente específica, com vistas a se evitar o surgimento de novas cepas bacterianas mais resistentes (STEINBERG e FRIEDMAN, 1988). De acordo com Steinberg e Freidman, (1988); Medlicott *et al.*, (1994), e Soskole e Freidman, (1996), o tratamento deve seguir os seguintes requisitos:

- A aplicação deve ser rápida e fácil;
- Os compostos utilizados não devem ser volumosos e não podem provocar desconforto e irritação ao paciente;
- Os compostos devem ser ministrados até a margem da gengiva;
- Os compostos precisam ser inseridos de forma rápida no interior da bolsa, resultando no mínimo possível de dor ao paciente;
- A utilização dos compostos não pode atrapalhar a higiene bucal do paciente, possibilitando que a escovação e o uso do fio dental ocorram com tranquilidade;
- O uso dos compostos não pode atrapalhar a alimentação/dieta do paciente;
- O uso dos compostos deve ser aceito pelo paciente.

Até o presente momento, várias formas para liberação local no tratamento da doença periodontal foram desenvolvidas. Esses sistemas incluem a utilização de filmes, sistemas de injetáveis ou sistemas semissólidos. O filme de liberação, por exemplo, possui enormes vantagens – sua forma é controlada para se adequar às dimensões da bolsa que vai ser tratada, pode ser colocado rapidamente na bolsa com conforto para o paciente, e também permanece totalmente submerso.

3.2 Filmes de liberação

A espessura dos filmes utilizados atualmente é de até 400 micrômetro e não interfere nos hábitos alimentares do paciente (MIANI, 2010). No caso dos mesmos, os mesmos são construídos com o uso de polímeros biodegradáveis ou não, atuando como matrizes para o medicamento, que é distribuído nas moléculas dos polímeros. A liberação, neste caso, vai ocorrer pela difusão e/ou erosão dessa matriz (BRUSCHI *et al.*, 2006). Em 1982, Friedan e Golomb usaram filmes de etilcelulose com clorexidina, pelo método de *casting* ou evaporação do solvente, porém este sistema teve de ser removido no final da liberação, devido ao fato de não ser biodegradável. Noguchi *et al.* (2019) desenvolveram filmes de hidroxipropilcelulose (HPC). A principal vantagem deste material era a de não precisar ser removido após a liberação do medicamento. O HPC não é biodegradável, porém é solúvel em água fazendo com que ocorresse uma rápida desintegração dos filmes.

Deasy *et al.* (1989), utilizou filmes biodegradáveis com ácido polidroxibutírico contendo metronidazol ou tetraciclina, *In vitro*, aumentando a concentração do medicamento. Neste caso, foi observado que ocorreu um aumento proporcional do medicamento liberado, ou seja, a tetraciclina foi liberada mais devagar do que o metronidazol. No estudo *in vivo*, o índice de placa e a profundidade diminuíram, porém foi observada a possibilidade da ocorrência de reincidência cerca de dois meses após o término do tratamento. Nas bolsas tratadas com metronidazol, o número de espiroquetas manteve-se baixo por um tempo maior. Foi então concluído que o tratamento de liberação lenta, com tetraciclina ou metronidazol, foi efetivo enquanto coadjuvante no tratamento das periodontites.

De acordo com Redigueri (2008), dentre os principais tipos de filmes de polímeros utilizados (e seus respectivos medicamentos), podemos citar os seguintes:

- Metilmetacrilato (com Clorexidina, Metronidazol ou Tetraciclina a 30%);
- EC (com Clorexidina de 5 a 20%);
- HPC (com Clorexidina ou Tetraciclina de 5 a 1%);
- PMA+HPC (com Ofloxacin a 10%);
- PHBA (com Metronidazol ou Tetraciclina HCL a 25%);
- PHBA (com Tetraciclina HCL a 50%);

- PLGA (com Tetraciclina HCL a 25%);
- CAP+Pluronic L101 (Com Metronidazol a 10%);
- POE_xLA_x (com Tetraciclina a 5%);
- EVA (com Tetraciclina ou Minociclina a 10%);
- Byco® (com Clorexidina HCL);
- Atelocolágeno (com Tetraciclina HCL a 50%);
- Gelatina hidrolisada + Glicerina (com Digluconato de clorexidina a 33%);
- Acetato de celulose (com Digluconato de clorexidina a 50%);
- PVA + CMCS (com Ornidazol a 10mg/mm²);
- Quitosana + PCL (Filme de microesferas, com Benzoato de metronidazol a 34-76%).

3.3 Sistemas injetáveis

A injeção de SLIBP é tida como um recurso altamente eficiente e dotado de vantagens (SOSKOLONE e FREDMAN, 1996). Trata-se de um semissólido administrado com pouco desconforto ao paciente. A natureza semissólida deste composto permite que a formulação seja devidamente espalhada no interior da bolsa, lá ficando retida com mais facilidade. A formulação desta solução recebe um aumento em sua viscosidade, para evitar que a mesma seja lavada pelo fluido crevicular e pela gengiva (MEDLICOTT *et al.*, 1994).

3.4 Pomadas

Esta se caracteriza como uma das primeiras tentativas de se aplicar um SLIBP – por meio de pomada lipofílica. O destaque fica por conta da utilização da vaselina com tetraciclina e minociclina. Como resultado da utilização destas pomadas, foi verificada pelos autores supracitados, uma grande diminuição na concentração de

microrganismos periodontopatogênicos – o que evidencia sua eficiência (FRIEDMAN e STEINBERG, 1990).

3.5 Géis hidrofílicos

O número de estudos e experimentos que utilizaram os géis hidrofílicos com SLIBP cresceu rapidamente, e nesta técnica foram também, percebidas, muitas vantagens. A seguir, ainda de acordo com Rediguieri (2008), consta a seguinte lista dos principais tipos de géis em utilização:

- Gel lipídico Perioclina® Dentomycin®;
(composto por HEC + aminoalquilmetacrilato com Minociclina a 2%);
- Carbopol (com Clindamicina a 1%);
- HEC+PC (1) ou Carbopol+PC (2) (com Metronidazol a 5%);
- PVP+HEC (com Tetraciclina a 5%);
- Gel lipídico Elyzol® (composto por Monooleato de glicerol + óleo sésame, com Metronidazol a 25%);
- Poloxamer 407 ou monoglicerídeo (com Tetraciclina a 2%);
- Gel Atrigel® (composto por Hiclato de doxaciclina a 10%);
- Poloxamer 407+hallosyte (com Tetraciclina a 0,3%);
- Pluronic 127+Aerosil (com Tetraciclina/serratiopeptidase a 3-9% ou 0,5%);
- Poloxamer 407+carbopol (com Extrato de própolis a 4%).

3.6 Cristais Líquidos

Os cristais líquidos também conhecidos como *menofases cristalinas líquidas liotrópicas* são termodinamicamente estáveis e possuem características intermediárias, apresentando certa mobilidade. A utilização dos cristais, por sua vez, é dependente de muitos fatores, tais como quantidade de água, temperatura e as

propriedades físico-químicas de seus compostos e desenvolveram um sistema composto por uma mistura de monooleato de glicerina e metronidazol isenta de água. Desta forma, quando esse composto é introduzido na bolsa periodontal, o mesmo fixa-se à mucosa, transformando-se em um cristal líquido a partir do momento no qual entra em contato com o fluido crevicular ou saliva (NEWMAN *et al.*, 1984).

3.7 Demais combinações de materiais e medicamentos

A seguir, apresento uma lista de mais combinações de materiais e medicamentos, de acordo com Bruschi (2006):

- Poli(e-caprolactona) com Clorexidina;
- Hidrolisado de gelatina de origem bovina (proteína Byco) reticulada com formaldeído (Periochip®);
- Atelocolágeno com Tetraciclina;
- Teflon com Clorexidina;
- Colágeno com Metronidazol;
- Teflon com Cloreto de Cetilpiridínio;
- Poli(e-caprolactona) e segmentos éteramida com Metronidazol;
- Gelatina com Meloxicam;
- Poli(L-lactídio-co-glicolídio) com Amoxicilina e Metronidazol;
- Alginato e pectina com Metronidazol;
- Ácido poli(D,L - lático-co-glicólico) com Tetraciclina;
- Poloxamer 407 com polivinilpirrolidona, metilcelulose ou hidroxipropilmetilcelulose (com Melanotan-1®);
- Poloxamer com Tetraciclina;
- Hidroxietilcelulose, polivinilpirrolidona e policarbofil com Tetraciclina;
- Hidroxietilcelulose e Carbopol® com Metronidazol;
- Álcool polivinílico com Metronidazol;
- Copolímero bioerodível com Tetraciclina;
- Gelatina, ácido poliglutâmico e uréia;

- Poloxamer, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose ou dextrana com Lidocaína ou ibuprofeno;
- Hidroxietilcelulose, polivinilpirrolidona e policarbofil com Flurbiprofeno;
- Poloxamer 188 e 407 com Prilocaína e lidocaína;
- Hidroxietilcelulose, polivinilpirrolidona e policarbofil com Tetraciclina;
- Ácido poli(D,L - láctico-co-glicólico), etilcelulose, carboximetilcelulose, Carbopol 971®, nitrato de prata e amido de milho com Benzilpenicilina, tetraciclina e sulfadiazina de prata;
- Colágeno com Clorexidina;
- Hidroxipropilmetilcelulose, Carbopol 940®, Carbopol 971®, policarbofil, hidroxipropilmetilcelulose K4M e K15M com Metronidazol;
- Polietilenoglicol (copolímero lactídeo-glicolídeo livre de amina) com Doxiciclina;
- Poli (orto éster) com Tetraciclina;
- Poloxamer 407 com Tetraciclina;
- Anidrido polimetilvinileterco-maleico (PMVE-MA) e Polivinilpirrolidona (PVP) com Tetraciclina;
- Cabopol 934P® com Alendronato de sódio.

3.8 Avaliação de eficácia quanto ao tratamento de doenças periodontais

De forma geral, a efetividade, bem como os efeitos (falando de uma forma ampla), dos tratamentos, é avaliada, essencialmente, com base no índice de melhora clínica, bem como pelas alterações verificadas da microflora subgingival (MEDLICOTT *et al.*, 1994). A avaliação da melhora clínica, neste caso, é pautada por índices que informam o grau de inflamação e de acúmulo de placas - a saber, o índice gengival, o índice de placa, hemorragia à sondagem, profundidade da bolsa, medida do nível de adesão do epitélio juncional, e, finalmente, a medida da taxa de fluido crevicular (KOZLOVSKY *et al.*, 1992).

Outra avaliação igualmente importante é a microbiológica, a qual busca determinar quantas e quais alterações ocorreram na microflora subgingival. Para esta

avaliação, são coletadas bactérias, que, então, passam por um processo de identificação/classificação, baseado em dados como morfologia, coloração Gram, motilidade e requerimentos de oxigênio. As proporções são, então, calculadas levando em consideração a espécie ou grupo de bactérias verificado, e as alterações de populações patogênicas para não patogênicas são verificadas ao longo do tratamento (DIAS, PIOL e DE ALMEIDA, 2006; MEDLICOTT *et al.*, 1994).

Desta forma, é interessante levar em consideração que, para termos de avaliação clínica, o fluido crevicular gengival apresenta enorme importância, da mesma maneira que na avaliação do funcionamento dos sistemas de liberação de medicamentos intrabolsa. De acordo com cálculos de Goodson (1989), a taxa de renovação do fluido gengival ocorre cerca de quarenta vezes por hora - o que, de acordo com suas observações, é um fator determinante para que ocorra uma diminuição célere na concentração/duração de agentes antibacterianos que sejam aplicados pelo método de irrigação (DIAS, PIOL e DE ALMEIDA, 2006).

Por esta razão, a observação da concentração de agentes antibacterianos com base no fluido crevicular gengival, é, até hoje, a melhor medida que podemos utilizar com vistas a determinar a efetividade de um determinado sistema de liberação. Neste caso, o maior obstáculo pode ser considerado o desenvolvimento de ensaios com limite de detecção que tornem possível a quantificação exata de agentes antibacterianos presentes em volumes pequenos (0,5 µL) de fluido crevicular gengival (MEDLICOTT *et al.*, 1994). Com base nisso, vários foram os autores que desenvolveram ensaios microbiológicos deste tipo (GOODSON *et al.*, 1983; FREEMAN *et al.*, 1992; HIGASHI *et al.*, 1989) e de cromatografia líquida de alta eficiência visando a quantificação de determinados medicamentos liberados no fluido crevicular gengival por intermédio de SLIBP (HIGASHI *et al.*, 1989; BRITT e POHLOD, 1986; STOLTZE e STELLFELD, 1992).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considera-se que, o desenvolvimento e aprimoramento de sistemas voltados à aplicação de medicamentos na odontologia é um dos pontos que mais necessitam de atenção, principalmente os métodos que sejam utilizados para o tratamento de

problemas que acometem a gengiva. Tal atenção decorre, naturalmente, das restrições bem conhecidas da anatomofisiologia local, bem como da dificuldade de se avaliar com precisão o seu grau de eficiência. As conclusões às quais se pode chegar ao término deste estudo são as seguintes:

- Em relação aos métodos de aplicação convencionais, os filmes flexíveis e demais compostos aplicados via alternativas semissólidas bioadesivas - incluindo a utilização de polímeros biodegradáveis, possuem maiores chances de tratamento mais efetivo e livre de limitações para o paciente;
- Em relação aos métodos de aplicação convencionais, os sistemas aqui abordados apresentam-se como alternativas mais viáveis do ponto de vista econômico;
- Os índices de melhora clínica são mais elevados;
- Os sistemas de liberação apresentados possuem amplo subsídio para pesquisa e desenvolvimento constantes.

REFERÊNCIAS

BRITT, M. R.; POHLOD, D. J. Serum and crevicular fluid concentrations after a single oral dose of metronidazole. **Journal of periodontology**, v. 57, n. 2, p. 104-107, 1986.

BRUSCHI, M. L. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas de liberação de própolis intrabolsa periodontal**. 2006. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, p. 29-320.

BRUSCHI, M. L. *et al.* Sistemas de liberação de fármacos intrabolsa periodontal. **Ver. Bras. Cienc. Farm.** São Paulo, v. 42, n. 1, Jan-Mar. 2006.

CARRANZA, F. *et al.* **Periodontia Clínica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012, p. 11-25.

DASTOOR, S. F. *et al.* Effect of adjunctive systemic azithromycin with periodontal surgery in the treatment of chronic periodontitis in smokers: a pilot study. **Journal of periodontology**, v. 78, n. 10, p. 1887-1896, 2007.

DEASY, P. B. *et al.* Use of strips containing tetracycline hydrochloride or metronidazole for the treatment of advanced periodontal disease. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 41, n. 10, p. 694-699, 1989.

DIAS, L. Z. S.; PIOL, S. A. C.; DE ALMEIDA, C. S. L. Atual classificação das doenças periodontais. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**. v.8, n.2, p. 59-56, 2006.

FREEMAN, E. *et al.* Gingival crevicular fluid concentration and side effects of minocycline: A comparison of two dose regimens. **Journal of periodontology**, v. 63, n. 1, p. 13-18, 1992.

FRIEDMAN, M.; GOLOMB, G. New sustained release dosage form of chlorhexidine for dental use: I. Development and kinetics of release. **Journal of periodontal Research**, v. 17, n. 3, p. 323-328, 1982.

FRIEDMAN, M.; STEINBERG, D. Sustained-release delivery systems for treatment of dental diseases. **Pharmaceutical research**, v. 7, n. 4, p. 313-317, 1990.

GOODSON, J. M. *et al.* Monolithic tetracycline-containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets. **Journal of periodontology**, v. 54, n. 10, p. 575-579, 1983.

GOODSON, J. M. Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. **J. Dent. Res.**, v. 68, p. 1625-1632, 1989.

HIGASHI, K. *et al.* Concentration of ofloxacin in human gingival crevicular fluid after oral administration of Tarivid®. **Journal of periodontal research**, v. 24, n. 6, p. 409-411, 1989.

KOZLOVSKY, A. *et al.* Inhibition of plaque formation and gingivitis in beagle dogs by topical use of a degradable controlled-release system containing chlorhexidine. **Journal of dental research**, v. 71, n. 9, p. 1577-1581, 1992.

MEDLICOTT, N. J. *et al.* Delivery systems for the administration of drugs to the periodontal pocket. **Advanced drug delivery reviews**, v. 13, n. 1-2, p. 181-203, 1994.

MIANI, P. K. **Avaliação de um gel contendo metronidazol para o tratamento adjuvante da periodontite crônica**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, p. 10-171.

NEWMAN, H. N. *et al.* Slow release metronidazole and a simplified mechanical oral hygiene regimen in the control of chronic periodontitis. **Journal of clinical periodontology**, v. 11, n. 9, p. 576-582, 1984.

NEWMAN, M. G. Current concepts of the pathogenesis of periodontal disease: microbiology emphasis. **Journal of periodontology**, v. 56, n. 12, p. 734-739, 1985.

NOGUCHI, T. *et al.* New method for local drug delivery using resorbable base material in periodontal therapy. **The Bulletin of Tokyo Medical and Dental University**, v. 31, n. 3, p. 145-153, 2019.

REDIGUIERI, C. F. **Misturas aquosas de pectina/caseína: estudo físico-químico e potencial de uso no tratamento da doença periodontal**. 2008. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, p. 11-152.

SAUER, P. M. *et al.* Eficácia da azitromicina no tratamento da periodontite agressiva. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 67, n. 1, p. 19, 2010.

SLOTS, J. Low-cost periodontal therapy. **Periodontology 2000**, v. 60, n. 1, p. 110-137, 2012.

SOSKOLONE, W. A.; FREIDMAN, M. Intra-periodontal pocket drug delivery systems. **Drugs and the pharmaceutical sciences**, v. 74, p. 359-379, 1996.

STEINBERG, D.; FRIEDMAN, M. Sustained release drug delivery devices for local treatment of dental diseases. **Drug Delivery Devices. New York: Marcel Dekker**, v. 1, p. 491-515, 1988.

STOLTZE, K.; STELLFELD, M. Systemic absorption of metronidazole after application of a metronidazole 25% dental gel. **Journal of clinical periodontology**, v. 19, n. 9, p. 693-697, 1992.

TINOCO, E. M. B. *et al.* Clinical and microbiologic effects of adjunctive antibiotics in treatment of localized juvenile periodontitis. A controlled clinical trial. **Journal of periodontology**, v. 69, n. 12, p. 1355-1363, 1998.