

Francesco Suraci

**A utilização dos antibióticos sistémicos como adjuvante no tratamento da
periodontite crónica- revisão narrativa**

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Francesco Suraci

**A utilização dos antibióticos sistémicos como adjuvante no tratamento da
periodontite crónica- revisão narrativa**

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Francesco Suraci

**A utilização dos antibióticos sistémicos como adjuvante no tratamento da
periodontite crónica- revisão narrativa**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária

RESUMO

A periodontite é uma inflamação dos tecidos periodontais, que tem como consequência a perda de inserção dos dentes, com a presença de bolsas periodontais, mobilidade dentária, sangramento gengival, abscessos e supuração, até a perda de um ou mais dentes.

Segundo a literatura, o uso de antibióticos adjuvante ao tratamento periodontal pode ter sua valia, seja em procedimentos na fase de controlo da doença ou na fase de reconstrução/reabilitação por meio de terapias regenerativas.

Desta forma, o objetivo da presente revisão narrativa é avaliar estudos relacionados com a prescrição de antibióticos sistémicos na periodontite crónica e perceber as indicações da sua utilização, assim como vantagens e limitações.

Palavras-chave: “*Systemic*”; “*Antibiotics*”; “*Treatment*”; “*Periodontitis*”; “*Benefit*”

ABSTRACT

Periodontitis is an inflammation of periodontal tissues, which results in loss of tooth insertion, with the presence of periodontal pockets, tooth mobility, bleeding gums, abscesses and suppuration, until the loss of one or more teeth.

According to the literature, the use of antibiotics as an adjunct to periodontal treatment may be of value, either in procedures in the disease control phase, or in the reconstruction/rehabilitation phase through regenerative therapies.

Thus, the aim of this narrative review is to evaluate studies related to the prescription of systemic antibiotics in chronic periodontitis and understand the indications for their use, as well as advantages and limitations.

Keywords: “Systemic”; “Antibiotics”; “Treatment”; “Periodontitis”; “Benefit”

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe e o meu pai, o meu irmão e os meus avós que sempre acreditaram em mim.

AGRADECIMENTOS

É meu dever agradecer as pessoas que contribuíram, com seu apoio incansável, para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar, um agradecimento especial ao meu orientador o Doutor Filipe Martins pelos seus conselhos indispensáveis e pelo conhecimento transmitido ao longo do processo de realização deste trabalho.

Estou infinitamente grato aos meus pais que sempre me apoiaram, apoiando todas as minhas decisões, desde a escolha do meu curso de estudo.

Agradeço aos meus amigos, aos meus colegas de universidade e a todos aqueles que cruzaram a sua vida com a minha deixando-me algo de bom.

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	1
1. Materiais e Métodos.....	2
II. DESENVOLVIMENTO	2
1. Periodontite.....	2
2. Classificação periodontal.....	2
3. Microrganismos envolvidos na periodontite.....	3
3.1 Classificação dos microrganismos segundo os critérios de Socransky.....	4
3.2 Resposta inflamatória causada pelos microrganismos.....	4
4. Intervenções para interferir com a colonização microbiana	5
4.1 Conceito de <i>full-mouth disinfection</i>	6
4.2 Terapia antimicrobiana adjuvante.....	6
4.3 Administração de antibióticos sistémicos	7
4.4 Cronologia da terapia antibiótica sistémica	7
5. Comparação da eficácia clínica dos antibióticos sistémicos.....	8
5.1. Amoxicilina e metronidazol.....	8
5.2 Metronidazol.....	10
5.3 Azitromicina	11
5.4 Claritromicina	12
6. Estratégias para reduzir o risco de resistência bacteriana aos antimicrobianos	13
III. DISCUSSÃO	13
IV. CONCLUSÃO.....	15
V. BIBLIOGRAFIA.....	16

SIGLAS E ABREVIATURAS

mm: milímetros

mg: miligramas

PS: profundidade de sondagem

RAR: raspagem e alisamento radicular

FDIS: *full-mouth disinfection*

IL-6: interleucina 6

CIM: concentração inibitória mínima

BOP: *bleeding on probing*

NIC: nível de inserção clínica

TPNC: tratamento periodontal não cirurgico

AMX: amoxicilina

MTZ: metronidazol

AZM: azitromicina

CLM: claritromicina

AAAP: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*

I. INTRODUÇÃO

A periodontite é definida como uma doença inflamatória multifatorial crónica associada à presença de biofilme e placa disbiótica que leva à destruição progressiva do suporte dentário. As principais características clínicas apresentadas são a perda de suporte periodontal manifestada pela perda do nível de inserção clínica (NIC), perda de osso alveolar avaliada radiograficamente, presença de bolsas periodontais e sangramento gengival (Caton *et al.*, 2018). Por sua vez, trata-se de uma doença inflamatória crónica com uma componente microbiana, na qual é detetável agentes patogénicos como a *P. gingivalis* em bolsas periodontais. Neste sentido, a progressão da doença periodontal pode evoluir do sangramento gengival para a mobilidade dentária, bem como resultar na perda dentária por falta de sustentação e, não obstante, estar associado com manifestação séptica em abscessos e na supuração. (Hajishengallis, 2015). Além disso a periodontite é uma doença oral de alta prevalência, afetando até 10% da população humana; pode levar ao deslocamento desagradável dos dentes e à perda dos dentes e foi associada a pelo menos 50 doenças sistêmicas e deficiências (Hugoson, Sjödin and Norderyd, 2008; Holtfreter *et al.*, 2010; Mattila *et al.*, 2010; Slots, 2020). O objetivo do tratamento periodontal é a remoção dos biofilmes supra e subgengivais, restaurando os tecidos de suporte perdidos e promovendo a cicatrização periodontal. Esses objetivos são alcançados principalmente por terapia não cirúrgica, que consiste em grande parte em raspagem e alisamento radicular (RAR) dos dentes afetados; embora segundo a literatura a terapia não cirúrgica produza melhorias clínicas significativas, esta pode não ser capaz de levar a uma mudança marcante na microbiota subgengival; esse comprometimento pode levar à recolonização da área subgengival tratada por patógenos periodontais (Sgolastra *et al.*, 2021). Entretanto, com a devida deteção precoce da periodontite nos seus estádios iniciais, a perda óssea alveolar pode ser mitigada. Em situações de urgência ou em manifestações agudas da periodontite, nomeadamente, na presença de abscesso, antibioticoterapia é mandatária. Por outro lado, o uso de antibióticos adjuvante ao tratamento periodontal pode ter indicação, seja em procedimentos na fase de controlo da doença ou na fase de reconstrução/reabilitação por meio de terapias regenerativas. Desta forma, o objetivo da presente revisão narrativa é avaliar estudos relacionados com a prescrição de antibióticos sistêmicos na periodontite crónica e perceber as indicações, assim como vantagens e limitações da sua utilização.

1. Materiais e Métodos

Para a elaboração desta revisão narrativa, realizou-se uma pesquisa a partir das bases de dados *Pubmed*, *Science direct* e *B-on* entre maio de 2021 e junho 2022, com limite temporal desde 1997 até 2022, com as seguintes palavras-chave: “*Systemic*”; “*Antibiotics*”; “*Treatment*”; “*Periodontitis*”; “*Benefit*”. Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos revisões sistemáticas, meta análises, casos clínicos, estudos clínicos controlados randomizados, humanos, artigos em inglês, português e italiano. Foram definidos os seguintes critérios de exclusão: artigos que após a leitura do resumo não apresentavam conteúdo científico relevante para esta revisão. Foram selecionados 48 artigos. Foi também realizada pesquisa em livros científicos e outras publicações da área.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Periodontite

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial associada a um biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos de sustentação do dente, podendo levar à perda do dente (Papapanou *et al.*, 2018). Segundo a literatura, a periodontite apresenta vários fatores etiológicos e contributivos. A doença pode começar na infância ou adolescência, mas geralmente começa no início da idade adulta e ocasionalmente em anos posteriores. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* são importantes patógenos envolvidos na periodontite, mas nível baixo da espécie também pode habitar locais estáveis à doença (Slots, 2017). O objetivo da terapia periodontal é preservar a dentição, parando, retardando ou revertendo a destruição periodontal, assim como prevenir a recorrência da doença (López *et al.*, 2006).

2. Classificação periodontal

Um novo esquema de classificação da periodontite foi adotado, no qual as formas da doença anteriormente reconhecidas como “crônicas” ou “agressivas” agora são agrupadas em uma única categoria (“periodontite”) e são posteriormente caracterizadas com base em um sistema multidimensional de classificação (Papapanou *et al.*, 2018).

Segundo Papapanou *et al.* (2018) o estágio deve ser determinado usando a perda de inserção clínica. Informações sobre a perda de dentes que pode ser atribuída principalmente à periodontite pode modificar a definição do estágio. Nesta classificação

a periodontite é classificada de acordo com a sua complexidade e severidade em estádios (I, II, III ou IV) e de acordo com a progressão em graus (A, B e C). De acordo com o estudo de Papapanou *et al.* (2018) os fatores de complexidade podem mudar o estágio para um nível mais alto, por exemplo, a furca II ou III mudaria para o estágio III ou IV, independentemente do nível de inserção clínica. Apenas alguns, não todos, os fatores de complexidade podem estar presentes, no entanto, em geral é necessário apenas um fator de complexidade para mudar o diagnóstico para um estágio superior. Segundo os autores, o grau deve ser usado como um indicador da taxa de progressão da periodontite. Os critérios primários são evidências diretas ou indiretas de progressão. Sempre que disponível, evidência direta é usada; na sua ausência, a estimativa indireta é feita usando a perda óssea em função da idade. Os médicos devem inicialmente assumir a doença de grau B e procurar evidências específicas para mudar para o grau A ou C, se disponível. Uma vez que o grau é estabelecido com base na evidência de progressão, ele pode ser modificado com base na presença de fatores de risco (Papapanou *et al.*, 2018).

3. Microrganismos envolvidos na periodontite

O tratamento eficaz de uma doença infecciosa é dependente do diagnóstico preciso do microrganismo implicado na sua etiopatogenia. Isso não é sempre uma meta fácil de alcançar, especialmente em casos de infecções mistas em áreas do corpo que são naturalmente contaminadas com bactérias, como o sistema gastrointestinal e a cavidade oral (Feres *et al.*, 2015). O biofilme é definido como uma estrutura bacteriana complexa aderida a superfícies húmidas. Do ponto de vista clínico, é importante reconhecer que essa estrutura protege as bactérias do sistema imunológico do hospedeiro, bem como de agentes antimicrobianos (Walter e Weiger, 2006). Segundo Feres *et al.* (2015) na periodontite existe um meio infra gengival complexo, composto por centenas de espécies bacterianas. Há bactérias específicas que estão identificadas e associadas ao início e progressão da doença, mas que para além dessas bactérias existem muitas outras, algumas delas até podem ainda não ter sido identificadas, devido a dificuldade de recolha de amostras e cultivo de algumas dessas espécies. Vários estudos que foram conduzidos confirmaram e ampliaram os dados das primeiras investigações sobre o papel de certos microrganismos, incluindo *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*,

Parvimonas micra, *Fusobacterium nucleatum*, *Selenomonas sputigena* e *Eubacterium nodatum*, no início e progressão da periodontite (Feres *et al.*, 2015).

3.1 Classificação dos microrganismos segundo os critérios de Socransky

Em 1998, Socransky desenvolveu a “teoria complexa” onde os patógenos periodontais são categorizados com base em sua associação com a gravidade da doença. Socransky esteve envolvido em estudos de agressão localizada, periodontite crônica e refratária, bem como os efeitos de diferentes tipos de tratamento na microbiota subgingival (Teles *et al.*, 2012). Na teoria complexa, os patógenos periodontais são identificados e classificados por cores para indicar quais bactérias estão associadas ao início e progressão da periodontite. A classificação inclui o complexo amarelo, complexo roxo, complexo verde, complexo laranja e complexo vermelho (Socransky *et al.*, 1998). O complexo vermelho consiste de três patógenos intimamente relacionados *T. forsythia*, *P. gingivalis* e *T. denticola* que foram detectados em proporções maiores em sítios com patologia do que em sítios periodontalmente saudáveis e foram fortemente associados com profundidade de sondagem e sangramento à sondagem (Feres *et al.*, 2015). O complexo laranja que inclui as subespécies *F. nucleatum*, *P. intermedia* e *P. nigrescens*, *P. micros*, *E. nodatum*, *S. constellatus*, 3 das espécies de *Campylobacter* e é intimamente relacionado ao complexo vermelho. As bactérias do complexo verde (*Aggregatibacter actinomycetencomitans* serotipo a *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga sputigena*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga concisus*) e laranja são consideradas colonizadoras precoces. As bactérias relacionadas ao complexo roxo são: *Veilonella párvula* e *Actinomyces odontolyticus*; o complexo amarelo apresenta o *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* e *Streptococcus sanguis*. Segundo a literatura, os microrganismos relacionados com a periodontite pertencem ao complexo vermelho e ao complexo laranja (Socransky *et al.*, 1998).

3.2 Resposta inflamatória causada pelos microrganismos

As doenças periodontais são doenças polimicrobianas, multifatoriais, e há muitos fatores do hospedeiro envolvidos na determinação da suscetibilidade individual à doença. É reconhecido que a relação entre a microbiota periodontal e o hospedeiro é geralmente benigna, mas quando ocorre um desequilíbrio entre as bactérias periodontopatogênicas ou uma alteração no sistema imunitário do hospedeiro, pode originar o início da doença

(Hajishengallis e Lamont, 2012). No estudo de Isola *et al.* (2021) durante a resposta inflamatória, a IL-6 é um dos principais mediadores inflamatórios do hospedeiro implicados, pois previne a progressão da periodontite e a destruição do tecido periodontal. Segundo a literatura, os níveis desequilibrados de IL-6 podem prever o aparecimento precoce de periodontite e os níveis séricos de IL-6 podem ser úteis na avaliação do grau de extensão da periodontite. Foi demonstrado que pacientes periodontais apresentaram maior IL-6 salivar do que indivíduos saudáveis e também um aumento proporcional de IL-6 salivar foi associado à extensão da periodontite e perda dentária. Nesse sentido, foi demonstrado que durante a resposta do hospedeiro, a destruição tecidual resulta principalmente da libertação de vários mediadores inflamatórios de leucócitos, fagócitos e células dendríticas, incluindo alguns membros da família das interleucinas (IL) como IL-6, mas também a IL-1 e a IL-10 (Isola *et al.*, 2021).

4. Intervenções para interferir com a colonização microbiana

De acordo com os artigos científicos, a higiene oral por si só é menos eficaz do que o desbridamento subgengival combinado com a remoção da placa supragengival (Graziani *et al.*, 2017). O tratamento da periodontite está dividido em dois grandes grupos: tratamento não cirúrgico e tratamento cirúrgico. Estes grupos de tratamento têm como principais objectivos: interromper a progressão da doença; reduzir o risco de perda dentária; restaurar tecidos perdidos como resultado da doença e impedir a sua recorrência (Graziani *et al.*, 2017). Estes tratamentos podem ser combinados com agentes antimicrobianos administrados local ou sistemicamente em grupos específicos de pacientes (López *et al.*, 2006). O tratamento periodontal básico inicial (fase higiénica), que basicamente se refere a instrumentação supra e infra-gengival, tem algumas limitações relacionadas com a profundidade das bolsas periodontais. As bolsas profundas nomeadamente são associadas a defeitos ósseos (Munasur *et al.*, 2020). Segundo a literatura, existem alguns fatores que podem influenciar a eficácia do TPNC. Entre eles, destacam-se o tipo de dente, sendo que dentes anteriores permitem um melhor acesso para a instrumentação infra gengival e para além disso são dentes que apresentam apenas uma raiz. Por outro lado, pela dificuldade de acesso aos dentes posteriores e também porque anatomicamente apresentam furca são dentes em que a possibilidade de manter placa bacteriana remanescente é maior. Segundo os autores, zonas de furca, zonas de concavidade radicular, alterações anatómicas como projeções de esmalte, são fatores que

podem influenciar a eficácia do tratamento (Graziani *et al.*, 2017). A eficácia também esta dependente do operador, da técnica e da experiência do operador. Estas bactérias estão numa comunidade na placa infra gengival, portanto estão englobadas num biofilme que acaba por proteger essas bactérias, isso faz com que a penetração dos antimicrobianos nesses biofilmes seja difícil, portanto a remoção mecânica de cálculo e biofilme é um método razoavelmente eficaz para o tratamento da periodontite (Mombelli, 2018).

4.1 Conceito de *full-mouth disinfection*

O tratamento periodontal convencional, realizado quadrante a quadrante em múltiplas visitas, foi reavaliado no início da década de 1990, quando foi introduzido o conceito de desinfecção total da boca. Ao longo dos anos, várias modificações na abordagem de desinfecção da boca têm sido sugeridas. A possibilidade de reinfeção de locais tratados foi precisamente a motivação básica de ser introduzida a técnica *full-mouth disinfection* (FDIS), que reduziria o risco de reinfeção de uma área previamente instrumentada antes da conclusão do RAR. Além disso, a abordagem FDIS foi hipotizada de resultar em uma redução instantânea da microbiota patogênica para níveis gerenciáveis para o sistema imunológico do hospedeiro, pelo qual o FDIS poderia aumentar o efeito da instrumentação mecânica (Pockpa *et al.*, 2018).

4.2 Terapia antimicrobiana adjuvante

O desbridamento mecânico é um procedimento altamente exigente com algumas limitações, como a incapacidade de aceder a bolsas profundas, irregularidades da superfície e áreas de furca. Devido à natureza infecciosa da periodontite, a razão para o uso de agentes antimicrobianos adjuvantes é erradicar ou reduzir o número de bactérias patogênicas em bolsas profundas, furcas e concavidades radiculares ou aquelas que residem nos tecidos periodontais na interface biofilme-gengival. A terapia antimicrobiana adjuvante pode ser administrada sistemicamente ou localmente (Jepsen e Jepsen, 2016). Os antimicrobianos podem ser usados localmente ou sistemicamente no tratamento da periodontite. Os antimicrobianos sistêmicos têm a vantagem de atingir todas as superfícies e fluidos orais, além do potencial de atingir patógenos periodontais que eventualmente invadem os tecidos do hospedeiro (Rudney, Chen e Sedgewick, 2005; Kim *et al.*, 2010).

4.3 Administração de antibióticos sistêmicos

Segundo a literatura, a administração sistêmica tem a potencial vantagem de atingir patógenos amplamente distribuídos na cavidade oral, incluindo aqueles em nichos orais não dentários, como o dorso da língua e as criptas das amígdalas. No entanto, requer alta adesão do paciente, pode levar a efeitos colaterais sistêmicos indesejados que afetam a adesão e podem contribuir para a resistência bacteriana (Jepsen e Jepsen, 2016). De acordo com o estudo de Teughels *et al.*, (2020) existe uma gama bastante ampla de antibióticos sistêmicos usados no tratamento da periodontite e a sua eficácia varia dependendo do agente utilizado, mas também dependendo do protocolo utilizado. Existem inúmeros estudos clínicos e revisões sistemáticas que comprovam os benefícios do uso de protocolos baseados no uso de antibióticos sistêmicos em relação aos protocolos focados apenas no tratamento mecânico. Muitos estudos clínicos têm demonstrado importantes benefícios clínicos relacionados ao uso de antibióticos, como a redução do número de bolsas residuais após o tratamento (Haffajee, Socransky e Gunsolley, 2003; Herrera *et al.*, 2012; Sgolastra *et al.*, 2012, 2021; Zandbergen *et al.*, 2013, 2016; Keestra *et al.*, 2015; Rabelo *et al.*, 2015).

4.4 Cronologia da terapia antibiótica sistêmica

Segundo a literatura, a cronologia da administração do antimicrobiano é um assunto controverso. Na prática clínica, a terapia periodontal geralmente é realizada em duas etapas, TPNC e TPC. Segundo os autores, existem argumentos que suportam a utilização de antibioterapia no tratamento periodontal. A RAR de forma isolada pode ser suficiente para resolução de uma quantidade considerável de casos periodontais, diminuindo desta forma a utilização de antibióticos sistêmicos, essa estratégia pode ajudar a restringir ao mínimo a prescrição dos antibióticos. Dado os efeitos restritos dos antibióticos sobre o biofilme intacto e as limitações conhecidas do desbridamento mecânico não cirúrgico, a intervenção cirúrgica pode ser necessária para permitir melhor acesso, garantindo desta forma, a remoção completa de biofilme e cálculo subgingivais (Lang e Lindhe, 2015)

Se antimicrobianos sistêmicos são indicados na terapia periodontal, eles devem ser adjuvantes ao desbridamento mecânico. Evidências indiretas sugerem que a administração de antibióticos deve ser iniciada no dia da conclusão do desbridamento, o desbridamento deve ser concluído em pouco tempo (preferencialmente 1 semana) e com qualidade adequada, para otimizar os resultados. (Herrera *et al.*, 2008). Com base nesses

resultados e no facto de que o biofilme intacto protege as bactérias dos antibióticos, é recomendado que a terapia antimicrobiana comece imediatamente depois da terapia mecânica ou seja, na noite após a última sessão do tratamento não cirúrgico. Em alguns casos, a terapia mecânica é realizada inicialmente sem antimicrobianos e avaliada depois de um período de tempo apropriado. Se for julgado necessário administrar antibióticos na reavaliação, a área subgingival deve ser novamente instrumentada imediatamente antes de começar o regime antimicrobiano, para promover a desorganização do biofilme e reduzir a quantidade bacteriana permitindo a maior eficácia do antibiótico (Lang e Lindhe, 2015).

5. Comparação da eficácia clínica dos antibióticos sistémicos

5.1. Amoxicilina e metronidazol

Nos últimos anos, a terapia antibiótica mais amplamente documentada em estudos clínicos tem sido a combinação de metronidazol e amoxicilina. A amoxicilina está em uso desde a década de 1970; é a penicilina mais utilizada tanto isoladamente ou em combinação com o ácido clavulânico (Huttner *et al.*, 2020). De acordo com Huttner *et al.* (2020), a vantagem de prescrever amoxicilina em combinação com ácido clavulânico é evidente: com pouco esforço o paciente é melhor “coberto” para todas as eventualidades clínicas; uma outra vantagem é que a amoxicilina é absorvida rapidamente e além disso é relatado que a amoxicilina tem boa distribuição nos tecidos. O metronidazol é uma substância ativa antibacteriana quimioterápica pertencente ao grupo nitroimidazol. Tem um alto custo-benefício devido ao seu baixo custo de aquisição, sua farmacocinética e farmacodinâmica, um perfil aceitável de efeitos adversos e sua atividade antimicrobiana não é diminuída (Freeman, Klutman e Lamp, 1997). Foram publicadas duas revisões sistemáticas sobre a eficácia da amoxicilina adjuvante mais metronidazol: uma em pacientes com periodontite crónica (quatro ensaios clínicos randomizados) e outra em pacientes com periodontite agressiva (seis ensaios clínicos randomizados). Todos os pacientes foram tratados com raspagem e alisamento radicular, isoladamente ou em combinação com amoxicilina e metronidazol. Os resultados mostraram ganho significativo de NIC (WMD = 0,21; IC 95% = 0,02 a 0,4; P <0,05) e redução de PS (WMD = 0,43; IC 95% = 0,24 a 0,63; P <0,05) em favor de RAR + AMX/MTZ. (Sgolastra *et al.*, 2012). Uma meta-análise foi realizada para avaliar comparações diretas e indiretas e

estabelecer um *ranking* de tratamentos. Um total de 21 ensaios clínicos randomizados foram incluídos na revisão sistemática (Sgolastra *et al.*, 2021). A meta-análise de Sgolastra *et al.*, (2021) mostrou que a RAR + amoxicilina (AMX) + metronidazol (MTZ), em comparação com RAR, atingiu a maior redução de PS em 6 meses [MD = 0,47; IC 95% (0,3; 0,64)] e 12 meses [MD = 0,51; IC de 95% (0,25; 0,78)], e ganho de NIC em 6 meses [MD = 0,54; IC 95% (0,27; 0,8)] e 12 meses [MD = 0,37; 95% CI (0,05; 0,69)]; foram encontradas diferenças significativas na comparação entre RAR + MTZ e RAR isoladamente para redução de PS em 6 meses [MD = 0,13; IC 95% (0; 0,25)] e 12 meses [MD = 0,19; IC 95% (0,07; 0,32)], e para ganho de NIC em 6 meses [MD = 0,15; IC 95% (0; 0,3)] e 12 meses [MD = 0,18; IC 95% (0,01; 0,35)]. Não foram encontradas diferenças significativas na comparação entre RAR + AZM, RAR + DOXY, RAR + MINO, e RAR + CLM com RAR, em qualquer momento. Com relação à redução da PS, o tratamento com maior probabilidade de ser o melhor tratamento foi RAR + AMX + MTZ, tanto aos 6 quanto aos 12 meses; conseqüentemente, ao considerar o ganho de NIC, RAR + AMX + MTZ foi provavelmente o melhor tratamento em 6 meses. Em contraste, o RAR isoladamente foi classificado como o tratamento menos favorável na melhora de ambos os resultados clínicos em qualquer momento. Segundo Sgolastra *et al.*, (2021) meta-análise indicou que o AMX + MTZ adjuvante ao RAR proporcionou melhorias nos parâmetros clínicos, seguido do RAR + MTZ. Segundo os autores, os resultados desta revisão sistemática revelaram que AMX + MTZ foi o melhor tratamento adicional no tratamento não cirúrgico de periodontite crônica (Sgolastra *et al.*, 2021). Segundo os autores, pacientes com periodontite crônica parecem experimentar um benefício clínico dessa combinação de antibióticos em comparação com RAR isoladamente. Os resultados das meta-análises mostraram ganho de inserção clínica significativamente maior (0,2 mm) e redução da profundidade de sondagem (0,4 mm) após amoxicilina e metronidazol adjuvantes, embora o benefício médio adicional tenha sido menos distinto do que no grupo de pacientes com formas agressivas da doença (Sgolastra *et al.*, 2012). Em 2016, Zandbergen *et al.*, realizaram um estudo com o objetivo de avaliar sistematicamente em adultos saudáveis o efeito da administração concomitante de amoxicilina e metronidazol adjuvante ao RAR comparado ao RAR sozinho. Um total de 526 artigos foram encontrados, 20 estudos preencheram os critérios de elegibilidade. Uma meta-análise mostrou que RAR + AMX + MTZ proporcionou efeitos significativamente melhores em geral e redução de PS mais pronunciada em bolsas periodontais medindo inicialmente ≥ 6

mm (DiffM: -0,86mm, $p < 0,00001$) e ganho em NIC (DiffM: +0,75 mm, $p = 0,0001$). A meta-análise para o parâmetro inflamatório secundário BOP mostrou que RAR + AMX + MTZ proporcionou uma redução significativamente maior na BOP do que RAR sozinho (DiffM: -6,98%, $p = 0,0001$). Amoxicilina e metronidazol adjuvantes ao RAR melhoraram significativamente os resultados clínicos em relação à média de PS, NIC e BOP em comparação com o RAR sozinho (Zandbergen *et al.*, 2016). De acordo com o estudo de Teughels *et al.*, (2020) foram formados dois grupos: grupo de teste e grupo controle. O grupo de teste recebeu desbridamento subgengival mais um antimicrobiano sistêmico adjuvante; o grupo controle recebeu desbridamento subgengival mais placebo. Foi concluído que o uso de antimicrobianos sistêmicos como adjuvante ao RAR, especificamente MTZ+AMX, resulta em maior redução de PS estatisticamente significativa, maior percentagem de redução de bolsa, redução na frequência de bolsas de ≥ 4 mm, ganho de NIC e redução de BOP. (Teughels *et al.*, 2020). Segundo a literatura, o uso adjuvante de 400 ou 250 mg de MTZ + 500 mg de AMX/três vezes ao dia/14 dias oferece benefícios estatisticamente significativos e clinicamente relevantes sobre aquele alcançado com RAR isoladamente no tratamento de periodontite crônica generalizada (Borges *et al.*, 2017).

5.2 Metronidazol

Em 2014 Sgolastra *et al.* realizaram uma meta-análise onde foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados e os resultados da meta-análise indicaram que o RAR+MTZ proporcionou benefícios adicionais quando comparado apenas com o RAR em termos de redução da PS (MD, 0,18; IC 95%, 0,09-0,28; $p < 0,05$) e NIC (MD, 0,10; IC 95%, 0,08-0,12; $p < 0,05$). Além disso, uma redução significativa no índice BOP estava presente em favor do RAR + MTZ quando comparado ao RAR isoladamente (MD, 8,74; IC 95%, 3,23-14,24; $p < 0,05$). Não foi observada diferença significativa na redução da supuração (Sgolastra *et al.*, 2014). O objetivo do estudo de Preus *et al.*, 2015 foi avaliar o efeito do RAR convencional completado em 21 dias ou 1 dia FDIS, com ou sem metronidazol adjuvante (MTZ) administrado sistemicamente na presença de *P. gingivalis* e *T. forsythia* após 3 e 12 meses. Foram selecionados 184 pacientes com periodontite moderada a grave e foram colocados aleatoriamente para um dos quatro grupos de tratamento: (1) FDIS+MTZ; (2) FDIS + placebo; (3) RAR + MTZ; (4) RAR + placebo. Antes do tratamento, amostras subgengivais agrupadas foram obtidas das cinco bolsas mais

profundas. Os mesmos sítios foram avaliados novamente 3 e 12 meses após o tratamento. Todas as amostras foram analisadas para *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *A. Actinomycetemcomitans*. No início do estudo, 47% das amostras foram positivas para *P. gingivalis*, enquanto quase todas as amostras foram positivas para *T. forsythia*. A ocorrência de *P. gingivalis* e *T. forsythia* foi significativamente reduzida em 3 e 12 meses após o tratamento no grupo FDIS+MTZ, mas não nos outros grupos de tratamento. Preus *et al.*, (2015) concluíram que a combinação FDIS+MTZ demonstrou ser estatisticamente mais eficaz na redução de *P. gingivalis* e *T. forsythia* abaixo dos níveis de detecção por até 12 meses após o tratamento. O Metronidazol teve um efeito clínico adjuvante significativo em pacientes com microbiota subgingival sensível a MTZ, sendo as bactérias *P. gingivalis* e *T. forsythia* sensíveis a este antibiótico (Preus *et al.*, 2015).

5.3 Azitromicina

O objetivo do estudo de Martande *et al.*, (2016) foi avaliar os efeitos clínicos e microbiológicos da azitromicina sistêmica (AZM) em adjuvante à terapia periodontal não cirúrgica no tratamento da periodontite associada a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (AAAP). Foram selecionados 70 indivíduos com periodontite moderada a grave e com detecção subgingival de *A. actinomycetemcomitans* e foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Trinta e cinco indivíduos foram alocados para RAR + AZM, enquanto 35 indivíduos foram alocados para o grupo RAR + Placebo. As variáveis clínicas avaliadas foram PS, NIC, índice gengival (GI), índice de placa (PI) e percentagem de sangramento nos locais de sondagem (%BOP), enquanto as variáveis microbiológicas incluíram percentagem de indivíduos positivos para *A. actinomycetemcomitans* no final de 3, 6 e 12 meses. O grupo AZM apresentou redução estatisticamente significativa na PS média ($2,91 \pm 0,88$ mm) em comparação ao placebo ($1,51 \pm 0,98$ mm), enquanto o ganho de NIC foi significativo no grupo AZM ($2,71 \pm 1,15$ mm) como em comparação com o grupo placebo ($1,71 \pm 1,29$ mm). Houve também uma redução estatisticamente significativa no número de indivíduos positivos para *A. actinomycetemcomitans* no grupo AZM. A azitromicina melhorou significativamente os parâmetros clínicos e microbiológicos em indivíduos AAAP (Martande *et al.*, 2016).

Em 2015, Buset *et al.* conduziram uma revisão sistemática para avaliar o efeito benéfico do uso adjuvante de AZM no TPNC de pacientes com periodontite crônica. Não há dados disponíveis sobre a superioridade do AZM em relação à combinação antibiótica de MTZ

e AMX. Portanto a AZM pode ser considerada com muito cuidado como um potencial antibiótico sistêmico alternativo em casos selecionados, particularmente quando são fornecidas contra-indicações para o protocolo que envolve amoxicilina e metronidazol adjuvantes (Buset *et al.*, 2015).

5.4 Claritromicina

A claritromicina é um macrolídeo de amplo espectro antimicrobiano contra alguns periodontopatógenos como *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Prevotella spp.* e *F. nucleatum* (Andere *et al.*, 2017). No estudo de Suryaprasanna *et al.* (2018) trinta pacientes com periodontite foram divididos aleatoriamente em dois grupos iguais: grupo teste em que foi feito RAR + CLM (500 mg três vezes ao dia por 7 dias, por via oral), e grupo controlo RAR. Análises clínicas, como índice gengival (IG), PS e perda de inserção clínica (PNIC), foram tomadas no início do estudo, 3 meses e nos intervalos de 6 meses para ambos os grupos. Amostras de placa subgengival foram cultivadas para organismos periodontopatogêneos. A comparação mostrou uma redução estatisticamente significativa da PS desde o início até 3 meses ($P < 0,001$). Os níveis de IG e NIC também foram reduzidos, mas não estatisticamente significativos. As unidades formadoras de colônias médias de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) e *Porphyromonas gingivalis* (Pg) mostraram uma redução estatisticamente significativa desde o início até 3 meses apenas no grupo de teste ($P = 0,042$) e ($P = 0,046$), respectivamente. Não houve redução estatisticamente significativa de Aa e Pg em 6 meses (Suryaprasanna *et al.*, 2018). Segundo a literatura, a claritromicina é um antimicrobiano com regime curto (três dias, o que é uma vantagem em relação aos regimes mais longos de 7, 10 ou até 14 dias), comumente utilizados para associação AMX + MTZ, o que poderia impactar positivamente na adesão do paciente ao tratamento (Andere *et al.*, 2017).

Em 2022 Bansir e Sharma realizaram uma revisão sistemática para avaliar a eficácia da CLM como adjuvante ao TPCN e para avaliar alterações na PS e NIC. Nos resultados foi observada uma redução média de PS de 0,65 mm (IC 95%: 0,02 a 1,27 mm) em 3 meses e 0,28 mm (IC 95%: 0,32 a 0,87 mm) em 6 meses; foi observado um ganho de médio de NIC de 0,41 mm (IC 95%: 0,12 a 0,95 mm) em 3 meses, e 0,16 mm (IC 95%: 0,41 a 0,74 mm) em 6 meses. Os autores concluíram que a CLM como adjuvante da TPNC pode melhorar os resultados do tratamento. Entretanto, a CLM adjuvante aumenta o risco de eventos adversos quando administrado sistemicamente. (Bansir e Sharma, 2022).

6. Estratégias para reduzir o risco de resistência bacteriana aos antimicrobianos

A terapia antibiótica tem o risco de promover o desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos. Na microbiota subgengival mista, sempre se pode esperar que alguns microrganismos sejam resistentes a alguns antimicrobianos (Ardila, Granada e Guzmán, 2010). Para superar a resistência ao antibiótico único, a combinação de agentes pode ser vantajosa. Foi reconhecido que a dose e a duração da terapia antimicrobiana são parâmetros cruciais para o desenvolvimento da resistência (Lang e Lindhe, 2015).

III. DISCUSSÃO

Os estudos avaliados claramente sugerem que o uso de antimicrobianos sistêmicos como monoterapia no tratamento da periodontite não é recomendado (Herrera *et al.*, 2008).

Os antibióticos sistêmicos como adjuvantes da RAR resultaram em melhorias clínicas significativas ao longo de 6 meses, independentemente de os antibióticos terem sido administrados imediatamente após o RAR inicial ou tardiamente durante a terapia periodontal de suporte (3 meses após o RAR) (Kaner *et al.*, 2007). Os resultados dos diferentes estudos mostraram que a adição de antibióticos sistêmicos na fase ativa do tratamento periodontal favorece a melhoria clínica, microbiológica, e/ou parâmetros biológicos (ganho de inserção e redução da PS, apesar de não ter levado a uma redução do BOP quando comparado com os grupos tratados com RAR e o placebo) (Hammami e Nasri, 2021). Segundo Sgolastra *et al.*, (2021) a meta-análise indicou que RAR + AMX + MTZ foi o tratamento que alcançou melhores resultados nos parâmetros clínicos aos 6 e 12 meses, seguido de RAR + MTZ. A meta-análise mostrou resultados semelhantes a outros estudos e confirmou os benefícios adicionais fornecidos pelo AMX + MTZ e MTZ adjuvantes. Segundo a literatura, a terapia com um único antibiótico como adjuvante à instrumentação mecânica pode mudar significativamente a composição da microbiota subgengival, mas alguns microrganismos periodontais não podem ser previsivelmente eliminados (Lang e Lindhe, 2015). A combinação de amoxicilina e metronidazol tem capacidade comprovada de suprimir *A. actinomycetemcomitans* a partir de lesões periodontais e outros locais orais e, portanto, é a primeira escolha de muitos dentistas, especialmente para o tratamento da periodontite avançada associada *A. actinomycetemcomitans*. Para os pacientes sem tolerância à amoxicilina, foi indicado o metronidazol combinado com axetil cefuroxima ou ciprofloxacino (van Winkelhoff e Winkel, 2005). Segundo van Winkelhoff e Winkel no que diz respeito a dosagem, para o

metronidazol são 250 a 500 mg 3 vezes/dia por 7 a 10 dias; para metronidazol + amoxicilina são 250 a 500 mg 3 vezes/dia ou 375 a 500mg 3 vezes/dia por 7 dias.

Os resultados do estudo de Preus *et al.* (2015) demonstraram que o tratamento não cirúrgico, com ou sem MTZ adjuvante, leva a uma redução da frequência de detecção e das quantidades tanto de *P. gingivalis* como de *T. forsythia*. Foi assumido que a manutenção de baixos níveis bacterianos por uma exposição mais longa ao MTZ + AMX provavelmente permite mais tempo para recolonização das bolsas recém-instrumentadas pelos colonizadores iniciais compatíveis com o hospedeiro, levando a uma composição de biofilme mais benéfica e, conseqüentemente, melhores resultados clínicos (Feres *et al.*, 2001). No que diz respeito a claritromicina o seu efeito em microrganismos periodontopantogénicos foi bem discutido em alguns estudos; em particular, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium nucleatum* e bactérias periodontopantogénicas adicionadas distintas. A qualidade superior deste medicamento em comparação com outros medicamentos excede a biodisponibilidade, a alocação de tecido favorável e uma ocorrência deprimida de efeitos colaterais antagônicos (Suryaprasanna *et al.*, 2018). Nos resultados do estudo de Martande *et al.* (2014) AZM foi descoberta para ser adjuvante eficaz para RAR no tratamento de indivíduos AAAP. Os resultados deste estudo demonstraram que o AZM apresentou melhoria significativa nos parâmetros clínicos e microbiológicos em comparação ao RAR sozinho. Houve diferença significativa no ganho de NIC, redução média em PS e % BOP. Azitromicina e claritromicina apresentam boa atividade contra periodontopatógenos, porém a claritromicina parece ser potencialmente mais eficaz contra *P. gingivalis* e *Prevotella intermedia* do que a azitromicina (Andere *et al.*, 2017). Enquanto a combinação MTZ + AMX teve os efeitos mais pronunciados sobre os resultados clínicos entre os diferentes tipos de terapia antimicrobiana sistêmica, o regime também foi associado à maior frequência de efeitos colaterais. Preocupações globais com o uso excessivo de antibióticos e o desenvolvimento de resistência a antibióticos devem ser consideradas. A análise de benefício *versus* dano inclui considerações sobre o uso geral de antibióticos para o paciente individual e para a saúde pública. Os regimes de antibióticos sistêmicos mostraram um impacto duradouro no microbioma fecal, incluindo um aumento nos genes associados à resistência antimicrobiana (Sanz *et al.*, 2020).

IV. CONCLUSÃO

O presente trabalho permite concluir que existe um efeito adicional do uso de antibióticos como adjuvante ao TPNC. Locais com PS > 6mm podem ser mais beneficiados da utilização adjuvante de antibióticos sistêmicos no tratamento periodontal.

A heterogeneidade dos sujeitos do estudo, parâmetros de prescrição e procedimento de sequenciamento RAR torna a comparação de protocolos difícil. No entanto, o protocolo baseado na prescrição de amoxicilina + metronidazol parece ser mais eficaz e apresentou melhores resultados, sendo a dose e o tempo de prescrição ainda controversos. A abordagem *full-mouth* em uma ou duas sessões em 24 horas é recomendada sempre que possível para evitar a recontaminação de locais já tratados.

A prescrição de amoxicilina + metronidazol é considerada a primeira opção terapêutica dentro dos antibióticos no tratamento da periodontite crônica de estágio III grau C sendo que esta combinação de antibióticos tem um amplo espectro bactericida compreendendo as bactérias mais patogênicas desta doença, ou seja, a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* com grande número de patógenos gram positivos. A grande vantagem é garantir o acesso a locais de difícil acesso à terapia mecânica. Desta forma, os antibióticos podem satisfazer as expectativas dos pacientes por ser fácil de administrar.

As desvantagens do uso de antibióticos no tratamento da periodontite crônica são diferentes. Em primeiro lugar, a periodontite envolve várias espécies bacterianas, sendo aconselhado o estudo microbiológico antes da prescrição de antibioticoterapia; além disso, o abuso de antibióticos no mundo está a originar a resistência bacteriana. Outra desvantagem é que as concentrações antimicrobianas no fluido gengival podem ser baixas; além disso, a *compliance* do paciente em seguir o tratamento antibiótico como prescrito não deve ser subestimada.

Portanto, devido às preocupações com a saúde do paciente e o impacto do uso de antibióticos sistêmicos para a saúde pública, o seu uso cotidiano como adjuvante ao desbridamento subgengival em pacientes com periodontite não é recomendado de forma generalizada. O uso adjuvante de antibióticos sistêmicos específicos pode ser considerado para categorias específicas de pacientes (periodontite generalizada estágio III).

São necessários mais estudos, com protocolos semelhantes para deste modo poder fazer comparações mais precisas entre os diversos artigos científicos publicados.

V. BIBLIOGRAFIA

Andere, N. M. R. B. *et al.* (2017). Clarithromycin as an Adjunct to One-Stage Full-Mouth Ultrasonic Periodontal Debridement in Generalized Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 88(12), pp. 1244–1252.

Ardila, C. M., Granada, M. I. and Guzmán, I. C. (2010). Antibiotic resistance of subgingival species in chronic periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, p. no-no.

Bashir, N. Z. and Sharma, P. (2022). Clarithromycin as an adjunct to periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *International journal of dental hygiene*. *Int J Dent Hyg*, 20(1), pp. 75–86.

Borges, I. *et al.* (2017). Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(8), pp. 822–832.

Buset, S. L. *et al.* (2015). Non-surgical periodontal therapy supplemented with systemically administered azithromycin: a systematic review of RCTs. *Clinical oral investigations*, 19(8), pp. 1763–75.

Caton, J. G. *et al.* (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, pp. S1–S8.

Feres, M. *et al.* (2001). Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. *Journal of clinical periodontology*, 28(7), pp. 597–609.

Feres, M. *et al.* (2015). Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontology 2000*, 67(1), pp. 131–186.

Freeman, C. D., Klutman, N. E. and Lamp, K. C. (1997). Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs*, 54(5), pp. 679–708.

Graziani, F. *et al.* (2017). Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontology 2000*, 75(1), pp. 152–188.

Haffajee, A. D., Socransky, S. S. and Gunsolley, J. C. (2003). Systemic Anti-Infective Periodontal Therapy. A Systematic Review. *Annals of Periodontology*, 8(1), pp. 115–181.

Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), pp. 30–44.

- Hajishengallis, G. and Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular Oral Microbiology*, 27(6), pp. 409–419.
- Hammami, C. and Nasri, W. (2021). Antibiotics in the Treatment of Periodontitis: A Systematic Review of the Literature. *International journal of dentistry*, 2021, p. 6846074.
- Herrera, D. *et al.* (2008). Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, pp. 45–66.
- Herrera, D. *et al.* (2012). Local and Systemic Antimicrobial Therapy in Periodontics. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12(3), pp. 50–60.
- Holtfreter, B. *et al.* (2010). Prevalence of periodontal disease and treatment demands based on a German dental survey (DMS IV). *Journal of Clinical Periodontology*, 37(3), pp. 211–219.
- Hugoson, A., Sjödin, B. and Norderyd, O. (2008). Trends over 30 years, 1973–2003, in the prevalence and severity of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(5), pp. 405–414.
- Huttner, A. *et al.* (2020). Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(7), pp. 871–879.
- Isola, G. *et al.* (2021). Identification of the different salivary Interleukin-6 profiles in patients with periodontitis: A cross-sectional study. *Archives of oral biology*, 122, p. 104997.
- Jepsen, K. and Jepsen, S. (2016). Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontology 2000*, 71(1), pp. 82–112.
- Keestra, J. A. J. *et al.* (2015). Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*, 50(6), pp. 689–706.
- Kim, Y. *et al.* (2010). Presence of *Porphyromonas gingivalis* and plasma cell dominance in gingival tissues with periodontitis. *Oral Diseases*, 16(4), pp. 375–381.
- Lang, N. P. e Lindhe, J. (2015). Antibioticos na Terapia Periodontal. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral, 43, pp. 1192-1194
- López, N. J. *et al.* (2006). Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(9), pp. 648–660.

- Martande, S. S. *et al.* (2016). Clinical and microbiological effects of systemic azithromycin in adjunct to nonsurgical periodontal therapy in treatment of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* associated periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 7(1), pp. 72–80.
- Mattila, P. T. *et al.* (2010). Prevalence and simultaneous occurrence of periodontitis and dental caries. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(11), pp. 962–967.
- Mombelli, A. (2018). Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 76(1), pp. 85–96.
- Munasur, S. L. *et al.* (2020). Mechanical Debridement with Antibiotics in the Treatment of Chronic Periodontitis: Effect on Systemic Biomarkers-A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 17(15).
- Papapanou, P. N. *et al.* (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, pp. S173–S182.
- Pockpa, A. D. *et al.* (2018). Twenty Years of Full-Mouth Disinfection: The Past, the Present and the Future. *The Open Dentistry Journal*, 12(1), pp. 435–442.
- Preus, H. R. *et al.* (2015). The effect of metronidazole on the presence of *P. gingivalis* and *T. forsythia* at 3 and 12 months after different periodontal treatment strategies evaluated in a randomized, clinical trial. *Acta odontologica Scandinavica*, 73(4), pp. 258–66.
- Rabelo, C. C. *et al.* (2015). Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(7), pp. 647–657.
- Rudney, J. D., Chen, R. and Sedgewick, G. J. (2005). *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Tannerella forsythensis* are Components of a Polymicrobial Intracellular Flora within Human Buccal Cells. *Journal of Dental Research*, 84(1), pp. 59–63.
- Sanz, M. *et al.* (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(S22), pp. 4–60.
- Sgolastra, F. *et al.* (2012). Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*. J Periodontol, 83(6), pp. 731–743.
- Sgolastra, F. *et al.* (2014). Effectiveness of metronidazole as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontal research*. J Periodontal Res, 49(1), pp. 10–19.

- Sgolastra, F. *et al.* (2021). Adjunctive systemic antimicrobials in the treatment of chronic periodontitis: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*, 56(2), pp. 236–248.
- Slots, J. (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 2000*, 75(1), pp. 7–23.
- Slots, J. (2020). Primer on etiology and treatment of progressive/severe periodontitis: A systemic health perspective. *Periodontology 2000*, 83(1), pp. 272–276.
- Socransky, S. S. *et al.* (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), pp. 134–44.
- Suryaprasanna, J. *et al.* (2018). Evaluating the effectiveness of clarithromycin as an adjunct to scaling and root planing: A randomized clinical trial. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 22(6), p. 529.
- Teles, R. P. *et al.* (2012). Rediscovering Sig Socransky, the genius and his legacy. *Journal of dental research*, 91(5), pp. 433–9.
- Teughels, W. *et al.* (2020). Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(S22), pp. 257–281.
- Walter, C. and Weiger, R. (2006). Antibiotics as the only therapy of untreated chronic periodontitis: a critical commentary. *Journal of clinical periodontology*, 33(12), pp. 938–9; author reply 940-1.
- van Winkelhoff, A. J. and Winkel, E. G. (2005). Microbiological diagnostics in periodontics: biological significance and clinical validity. *Periodontology 2000*. *Periodontol 2000*, 39, pp. 40–52.
- Zandbergen, D. *et al.* (2013). The Clinical Effect of Scaling and Root Planing and the Concomitant Administration of Systemic Amoxicillin and Metronidazole: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*, 84(3), pp. 332–351.
- Zandbergen, D. *et al.* (2016). The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: =a systematic review=. *BMC Oral Health*, 16(1), p. 27.