

RESSALVA

Atendendo solicitação do (a) autor
(a), o texto completo desta tese será
disponibilizado a partir de

28/02/2023



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

CÁSSIA FERNANDES ARAUJO

**AVALIAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DIÁRIA DE ÁCIDOS
GRAXOS POLI-INSATURADOS DE ÔMEGA-3 E ASPIRINA
EM BAIXA DOSAGEM NO TRATAMENTO DE
PERIODONTITE AGRESSIVA GENERALIZADA: estudos
clínicos controlados randomizados**

2020

CÁSSIA FERNANDES ARAUJO

**AVALIAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DIÁRIA DE ÁCIDOS GRAXOS
POLI-INSATURADOS DE ÔMEGA-3 E ASPIRINA EM BAIXA
DOSAGEM NO TRATAMENTO DE PERIODONTITE AGRESSIVA
GENERALIZADA: estudos clínicos controlados randomizados**

Tese apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL.

Área: Periodontia. Linha de pesquisa: Estudos clínicos e ensaios randomizados em Periodontia e Implantodontia.

Orientador: Prof. Assoc. Mauro Pedrine Santamaria

São José dos Campos

2020

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2020]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Araujo, Cássia Fernandes

Avaliação da suplementação diária de ácidos graxos poli-insaturados de ômega-3 e aspirina em baixa dosagem no tratamento de periodontite agressiva generalizada: estudos clínicos controlados randomizados / Cássia Fernandes Araujo. - São José dos Campos : [s.n.], 2020.

76 f. : il.

Tese (Doutorado em Biopatologia Bucal) - Pós-graduação em Biopatologia Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2020.

Orientador: Mauro Pedrine Santamaria.

1. Ácidos graxos ômega-3. 2. Aspirina. 3. Bolsas residuais. 4. Imunomodulação. 5. Periodontite agressiva. I. Santamaria, Mauro Pedrine, orient. II. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. IV. Universidade Estadual Paulista (Unesp). V. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Assoc. Mauro Pedrine Santamaria (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Assist. Dra. Andréa Carvalho de Marco

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Assoc. José Benedito Oliveira Amorim

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Assoc. Luciana Macchion Shaddox

Universidade do Kentucky (UK)

Faculdade de Odontologia

Lexington, EUA

Prof. Assoc. Renato Corrêa Viana Casarin

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Faculdade de Odontologia de Piracicaba

Piracicaba

São José dos Campos, 01 de abril de 2020.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Margarida e Celso, pelos valiosos ensinamentos e por apoiarem minhas escolhas.

Ao meu irmão, Celsinho, pelo companheirismo e por ser meu exemplo de determinação.

Aos meus maiores incentivadores, meus queridos avós Adolpho e Lillian (in memoriam), sem os quais certamente teria sido muito mais difícil chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Unesp, em especial ao Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos, onde construí toda minha vida acadêmica, desde a graduação até o doutorado.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal.

À professora Associada Juliana Campos Junqueira, por ter me apresentado ao universo da ciência e ter me orientado com muito zelo na minha primeira iniciação científica.

Aos docentes da disciplina de Periodontia do Instituto de Tecnologia de São José dos Campos/ICT Unesp, Profa. Assoc. Maria Aparecida Neves Jardini, Profa. Assist. Dra. Andréa Carvalho de Marco e Prof. Dr. Warley David Kerbaudy, pelo conhecimento compartilhado.

Ao meu orientador, Prof. Assoc. Mauro Pedrine Santamaria, pela paciência e suporte ao longo desses 7 anos de convivência. Agradeço a confiança em mim depositada desde a iniciação científica e por todas as oportunidades que me foram proporcionadas.
Obrigada por ter me ensinado a ser pesquisadora!

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, através da concessão de bolsa de doutorado pelo período de 01/02 - 30/09/2017.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão de bolsa de doutorado (processo FAPESP 2017/05101-0) no período de 01/10/2017 - 31/01/2020 e de iniciação científica (Tayná Lopes - processo FAPESP 2018/02161-5) no período de 01/04 - 31/12/2018.

À Marcinha, Valéria e Jacqueline pelo apoio na clínica e em questões burocráticas do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia.

Aos funcionários da Seção Técnica de Triage e Documentação e da Seção Técnica de Pós-graduação do ICT/Unesp.

Ao Prof. Assoc. Renato Casarin (FOP/Unicamp) e seus orientados, Camila Stolf, Hélvis Paz, Mabelle Monteiro e Thiago Rangel, por terem gentilmente me recebido e me ensinado o passo-a-passo das análises laboratoriais das amostras microbiológicas e imunológicas deste estudo.

À aluna de iniciação científica, Tayná Lopes, por ter me auxiliado no tratamento e acompanhamento dos pacientes do primeiro estudo.

Aos meus amigos de pós-graduação, Victória Lima, Tatiane Ramos, Thiago Lazzari, Marcelo Zupardo, Camila Lopes, Camilla Magnoni, Daniella Bernardo e Carlos Henrique Sales, pela companhia.

Às minhas grandes amigas, Naira Andere e Nídia Castro, por terem sido peças fundamentais na execução deste trabalho e durante a pós-graduação. Obrigada pela ajuda e carinho!

Aos meus queridos amigos, Amanda Rossato, Camila Silveira, Cristhian Gómez, Laís Ferraz e Felipe Neves por tornarem meus dias mais felizes.

À minha amiga-irmã, Manuela Miguel, por sempre me apoiar e estar disposta a me ajudar em qualquer situação.

Ao meu marido, Rogério Rangel, pela compreensão, apoio e paciência.

"Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino".

Leonardo da Vinci

SUMÁRIO

RESUMO	10
ABSTRACT	11
1 INTRODUÇÃO	12
2 EFEITO DA TERAPIA DE MODULAÇÃO DO HOSPEDEIRO POR MEIO DA SUPLEMENTAÇÃO DIÁRIA DE ÁCIDOS GRAXOS POLI- INSATURADOS DE ÔMEGA-3 E ASPIRINA NA FASE NÃO- CIRÚRGICA DO TRATAMENTO DE PERIODONTITE AGRESSIVA GENERALIZADA: estudo clínico controlado randomizado	18
2.1 PROPOSIÇÃO	18
2.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	18
2.2.1 População-alvo.....	19
2.2.2 Tamanho da amostra	19
2.2.3 Critérios de inclusão.....	19
2.2.4 Critérios de não-inclusão	20
2.2.5 Critérios de saída.....	21
2.2.6 Delineamento do estudo	21
2.2.7 Terapia inicial	21
2.2.8 Sequência de randomização, ocultamento e cegamento	22
2.2.9 Tratamento.....	22
2.2.10 Medidas clínicas.....	23
2.2.11 Análise imunológica	24
2.2.12 Análise estatística	25
2.3 RESULTADOS.....	25
2.3.1 Dados clínicos e demográficos.....	27
2.3.2 Análise imunológica	31

2.3.3 Análises de correlação.....	34
2.4 DISCUSSÃO	37
2.5 CONCLUSÃO	41
3 EFEITO DA TERAPIA DE MODULAÇÃO DO HOSPEDEIRO POR MEIO DA SUPLEMENTAÇÃO DIÁRIA DE ÁCIDOS GRAXOS POLI- INSATURADOS DE ÔMEGA-3 E ASPIRINA NA FASE CIRÚRGICA DO TRATAMENTO DE PERIODONTITE AGRESSIVA GENERALIZADA: estudo clínico controlado randomizado	42
3.1 PROPOSIÇÃO	42
3.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	42
3.2.1 População-alvo.....	42
3.2.2 Tamanho da amostra	43
3.2.3 Critérios de inclusão.....	43
3.2.4 Critérios de não-inclusão	44
3.2.5 Critérios de saída.....	44
3.2.6 Delineamento do estudo	44
3.2.7 Terapia inicial	45
3.2.8 Seleção dos sítios com bolsa residual.....	45
3.2.9 Sequência de randomização, ocultamento e cegamento	46
3.2.10 Tratamento.....	46
3.2.11 Pós-operatório.....	47
3.2.12 Medidas clínicas.....	48
3.2.13 Análise imunológica	49
3.2.14 Avaliação radiográfica.....	50
3.2.15 Avaliações centradas no paciente	50
3.2.16 Análise estatística	52
3.3 RESULTADOS.....	53
3.3.1 Dados clínicos e demográficos.....	53

3.3.2 Análise imunológica	58
3.3.3 Análises de correlação.....	59
3.4 DISCUSSÃO	61
3.5 CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS	65
ANEXOS	75

Araujo CF. Avaliação da suplementação diária de ácidos graxos poli-insaturados de ômega-3 e aspirina em baixa dosagem no tratamento de periodontite agressiva generalizada: estudos clínicos controlados randomizados [tese]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2020.

RESUMO

A destruição periodontal resulta principalmente da resposta inflamatória exacerbada do hospedeiro frente ao desafio bacteriano. Por isso, pesquisas envolvendo a modulação da resposta do hospedeiro têm sido desenvolvidas com o objetivo de facilitar a resolução da inflamação, bem como promover reparação tecidual e estabilidade periodontal. Recentemente, o uso de ácidos graxos poli-insaturados de ômega-3 (AGP Ω -3) e ácido acetilsalicílico (AAS) foi relacionado à produção de mediadores lipídicos mais bioativos e à melhores resultados clínicos no tratamento de periodontite crônica. Desse modo, pesquisas envolvendo modulação das respostas inflamatórias de portadores de periodontite agressiva (PAg) podem ser de grande valia. Assim, o objetivo dos presentes estudos clínicos controlados randomizados foi avaliar a utilização da suplementação de 900 mg AGP Ω -3 e 100 mg de AAS por 180 dias como adjuvantes ao tratamento de PAg generalizada (PAgG). (1) Selecionou-se 38 pacientes com PAgG os quais receberam debridamento subgengival associado a AGP Ω -3 e AAS (n=19) ou placebo (n=19). Ambos os grupos apresentaram diminuição ($p<0,05$) em todos os parâmetros clínicos avaliados, bem como em IL-1 β , sem diferença entre os tratamentos ($p>0,05$). O nível de TIMP-2 diminuiu significativamente no grupo controle, porém se manteve estável no grupo teste. Concluiu-se que a nova terapia proposta não trouxe benefícios clínicos no tratamento não-cirúrgico de PAgG. (2) Selecionou-se 34 pacientes com PAgG previamente submetidos à terapia básica que apresentavam bolsas residuais e foram submetidos à cirurgia de acesso para raspagem e alisamento radicular associado a AGP Ω -3 e AAS (n=17) ou placebo (n=17). Após 6 meses, ambos os grupos obtiveram diminuição na PS ($p<0,05$), porém somente o grupo teste obteve ganho no NIC na comparação intergrupo ($p=0,02$), assim como apresentou menor recessão gengival ($p=0,03$), diminuição da hipersensibilidade dentinária ($p=0,01$), menor consumo de analgésicos ($p=0,02$) e diminuição intragrupo de IL-10 ($p<0,05$). Concluiu-se que a nova terapia proposta trouxe benefícios clínicos no tratamento de bolsas residuais de pacientes com PAgG.

Palavras-chave: Ácidos Graxos Ômega-3. Aspirina. Bolsas residuais. Imunomodulação. Periodontite Agressiva.

Araujo CF. Evaluation of omega-3 polyunsaturated fatty acids daily supplementation plus low-dose aspirin to treat generalized aggressive periodontitis: randomized controlled clinical trials [doctorate thesis]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2020.

ABSTRACT

Periodontal destruction results mainly from the exacerbated host inflammatory response to the bacterial challenge. For this reason, research involving the modulation of host response has been developed aiming to facilitate the resolution of inflammation, as well as to promote tissue repair and periodontal stability. Recently, the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids (Ω -3 PUFA) and low-dose acetylsalicylic acid (ASA) was related to the production of enhanced lipidic mediators and to better clinical outcomes in the treatment of chronic periodontitis. Thus, the aim of the present randomized controlled clinical trials was to evaluate the use of 900 mg Ω -3PUFA and 100 mg ASA for 180 days as adjuvants to the treatment of generalized aggressive periodontitis (GAgP). (1) Thirty-eight GAgP patients were submitted to subgingival debridement associated with Ω -3 PUFA and ASA (n=19) or placebo (n=19). Both groups showed a statistically significant decrease ($p<0.05$) in all clinical parameters, as well as a decrease in IL-1 β , with no difference between treatments ($p>0.05$). The TIMP-2 level significantly decreased in the control group and remained stable in the test group. It was concluded that the proposed new therapy did not bring clinical benefits in the non-surgical treatment (NST) of GAgP. (2) Thirty-four GAgP patients previously submitted to NST with residual pockets were selected and underwent open flap debridement associated with Ω -3 PUFA 3 and ASA (n=17) or placebo (n=17). After 6 months, both therapies led to decreased PD ($p>0.05$), but only the test group had CAL gain in the intergroup comparison ($p=0,02$), as well as presented less gingival recession ($p=0,03$), decreased dentin hypersensitivity ($p=0,01$), lower consumption of analgesics ($p=0,02$) and significant intragroup reduction of IL-10 ($p<0.05$). It was concluded that the proposed new therapy brought clinical benefits in the surgical treatment of GAgP patients.

Keywords: Aggressive Periodontitis. Aspirin. Immunomodulation. Omega-3 fatty acids. Residual pockets.

REFERÊNCIAS*

Aimetti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G. One-stage full-mouth disinfection as a therapeutic approach for generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2011;82(6):845-53. doi:10.1902/jop.2010.100468 PMID:21091345.

Ainamo JS, Bay I. Problems and Proposals for Recording Gingivitis and Plaque. *Int Dent J*. 1976;25:229-35. PMID:1058834.

American Academy of Periodontology. American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2015;86(7):835-8. doi:10.1902/jop.2015.157001. PMID:26125117.

Andere NMRB, Castro Dos Santos NC, Araujo CF, Mathias IF, Taiete T, Casarin RCV, et al. Clarithromycin as an Adjunct to One-Stage Full-Mouth Ultrasonic Periodontal Debridement in Generalized Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2017;88(12):1244-52. doi:10.1902/jop.2017.170165. PMID: 28671507.

Araujo CF, Andere NMRB, Castro Dos Santos NC, Mathias-Santamaria IF, Reis AA, de Oliveira LD, et al. Two different antibiotic protocols as adjuncts to one-stage full-mouth ultrasonic debridement to treat generalized aggressive periodontitis: A pilot randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2019;90(12):1431-40. doi: 10.1002/JPER.18-0399. PMID:31257591.

Ardila CM, Granada MI, Guzman IC. Antibiotic resistance of subgingival species in chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res*. 2010;45(4):557-63. doi:10.1111/j.1600-0765.2010.01274.x. PMID:20546113.

Arita M, Clish CB, Serhan CN. The contributions of aspirin and microbial oxygenase to the biosynthesis of anti-inflammatory resolvins: novel oxygenase products from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(1):149-57. doi:10.1016/j.bbrc.2005.07.181. PMID:16112645.

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4:1-6. doi:10.1902/annals.1999.4.1.1. PMID:4492242.

* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [cited 2019 Jan 2019]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2004;34:9-21. doi:10.1046/j.0906-6713.2002.003421.x. PMID:14717852.

Armitage GC, Cullinan MP, Seymour GJ. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. *Periodontol 2000*. 2010;53:7-11. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00359.x. PMID:20403101.

Azoubel MC, Sarmiento VA, Cangussú V, Azoubel E, Bittencourt S, Cunha FQ, et al. Adjunctive benefits of systemic etoricoxib in non-surgical treatment of aggressive periodontitis: short-term evaluation. *J Periodontol*. 2008;79(9):1719-25. doi:10.1902/jop.2008.080019. PMID:18771374.

Bertl K, Parllaku A, Pandis N, Buhlin K, Klinge B, Stavropoulos A. The effect of local and systemic statin use as an adjunct to non-surgical and surgical periodontal therapy-A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2017;67:18-28. doi:10.1016/j.jdent.2017.08.011. PMID:28855141.

Blaser M. Antibiotic overuse: stop the killing of beneficial bacteria. *Nature*. 2011;476:393-4. doi:10.1038/476393a. PMID:21866137.

Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1505-19. doi:10.1093/ajcn/83.6.1505S. PMID: 16841861.

Calder, PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52:885-97. doi:10.1002/mnfr.200700289. PMID:18504706.

Casarin RC, Peloso Ribeiro ED, Sallum EA, Nociti FH, Gonçalves RB, Casati MZ. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol*. 2012;83(8):988-98. doi:10.1902/jop.2012.110513. PMID: 22288485.

Castro Dos Santos NC, Andere NM, Araujo CF, de Marco AC, Kantarci A, Van Dyke TE, et al. Omega-3 PUFA and aspirin as adjuncts to periodontal debridement in patients with periodontitis and type 2 diabetes mellitus. Randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2020. doi:10.1002/JPER.19-0613. [Epub ahead of print]. PMID:32103495.

Chan A, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2013;158:200-7. doi:10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583. PMID:23295957.

Ciancio SG. Systemic medications: clinical significance in periodontics. *J Clin Periodontol.* 2002;29(2):17-21. PMID:12087965.

Clemens JD, Herrick MV, Singer FR, Eyre DR. Evidence that serum NTx (collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption. *Clin Chem.* 1997;43(11):2058-63. PMID:9365389.

Conselho Federal de Odontologia. Código de ética odontológica [internet]. Rio de Janeiro: Conselho Federal de Odontologia; 2013 [acesso em 2019 Jun 03]. 20 p. Disponível em: http://cfo.org.br/website/wp-content/uploads/2018/03/codigo_etica.pdf.

Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466/2012, de 12 de dezembro de 2012. DOU nº 12 [internet]; 2013 [acesso em 2019 Jun 03]. 12 p. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>.

Darveau RP, Pham TT, Lemley K, Reife RA, Bainbridge BW, Coats SR, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide contains multiple lipid A species that functionally interact with both toll-like receptors 2 and 4. *Infect Immun.* 2004;72(9):5041-51. doi:10.1128/IAI.72.9.5041-5051.2004. PMID:15321997.

Del Peloso Ribeiro E, Bittencourt S, Sallum EA, Nociti FH, Gonçalves RB, Casati MZ. Periodontal debridement as a therapeutic approach for severe chronic periodontitis: a clinical, microbiological and immunological study. *J Clin Periodontol.* 2008;35(9):789-98. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01292.x. PMID:18647203.

Deore G, Gurav A, Patil R, Shete A, NaikTari R, Inamdar S. Omega 3 fatty acids as a host modulator in chronic periodontitis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *J Periodontal Implant Sci.* 2014;44(1):25-32. doi:10.5051/jpis.2014.44.1.25. PMID:24616831.

Draenert ME, Jakob M, Kunzelmann KH, Hickel R. The prevalence of tooth hypersensitivity following periodontal therapy with special reference to root scaling. A systematic review of the literature. *Am J Dent.* 2013;26(1):21-7. PMID:23724545.

Ebersole JL, Dawson DR 3rd, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, González OA. Periodontal disease immunology: “double indemnity” in protecting the host. *Periodontol* 2000. 2013;62(1):163-202. doi:10.1111/prd.12005. PMID:23574466.

El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, Darweesh M, Alshahat M, Kantarci A, et al. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 fatty acids and low-dose aspirin. *J Periodontol*. 2010;81(11):1635-43. doi:10.1902/jop.2010.090628. PMID: 20572767.

Elwakeel N, Hazaa H. Effect of omega 3 fatty acids plus low-dose aspirin on both clinical and biochemical profiles of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a randomized double blind placebo-controlled study. *J Periodont Res*. 2015;50(6):721-9. doi: 10.1111/jre.12257. PMID: 25604769.

Feres M, Soares GMS, Mendes JAV, Silva MP, Faveri M, Teles R, et al. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2012;39:1149–58. doi:10.1111/jcpe.12004. PMID:23016867.

Ford PJ, Gamonal J, Seymour GJ. Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010;53:111–23. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00349.x. PMID:20403108.

Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, Hasturk H, Serhan CN, Van Dyke TE. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by Resolvin E1. *PLoS One*. 2011;6(9):e24422. doi:10.1371/journal.pone.0024422. PMID:21935407.

Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol* 2000. 2013;63(1):149-64. doi:10.1111/prd.12034. PMID:23931059.

Gholizadeh P, Pormohammad A, Eslami H, Shokouhi B, Fakhrzadeh V, Kafil HS. Oral pathogenesis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Microb Pathog*. 2017;113:303–11. doi:10.1016/j.micpath.2017.11.001. PMID:29117508.

Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, et al. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol*. 1995;22(2):100-9. PMID:7775665.

Graves DT, Fine D, Teng YT, et al. The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2008;35(2):89-105. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01172.x. PMID:18199146.

Graziani F, Karapetsa D, Mardas N, Leow N, Donos N. Surgical treatment of the residual periodontal pocket. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):150-63. doi:10.1111/prd.12156. PMID:29193404.

Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF, Zhao G, West SG, Corwin RL. An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. *Nutr J*. 2007;6:2. doi:10.1186/1475-2891-6-2. PMID:17227589.

Griffiths GS, Ayob R, Guerrero A, Nibali L, Suvan J, Moles DR, et al. Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis at initial therapy or retreatment. A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38:43-9. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01632.x. PMID:21062335.

Hartroth B, Seyfahrt I, Conrads G. Sampling of periodontal pathogens by paper points: evaluation of basic parameters. *Oral Microbiol Immunol*. 1999;14(5):326-30. PMID:10551161.

Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem*. 2003;278(17):14677-87. doi:10.1074/jbc.M300218200. PMID:12590139.

Hujoel PP. Endpoints in periodontal trials: the need for an evidence-based research approach. *Periodontol 2000*. 2004;36:196–204. doi:10.1111/j.1600-0757.2004.03681.x. PMID:15330950.

Kantarci A, Van Dyke TE. Resolution of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*. 2005; 76(11):2168-74. doi:10.1902/jop.2005.76.11-S.2168. PMID:16277590.

Keestra JAJ, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in untreated aggressive periodontitis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Periodont Res*. 2015; 50:689–706. doi:10.1111/jre.12252. PMID:25522248.

Kirkland O. The Suppurative Periodontal Pus Pocket; Its Treatment by the Modified Flap Operation. *JADA*. 1931;18(8):1462-70. doi:10.14219/jada.archive.1931.0237.

Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1):179S–88S. doi:10.1093/ajcn/71.1.179S. PMID:10617969.

Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol*. 2005;76(7):1113-22. doi:10.1902/jop.2005.76.7.1113. PMID:16018754.

Matulienė G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, et al. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8):685-95. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01245.x. PMID:18549447.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869. doi:10.1136/bmj.c869. PMID:20332511.

Mupparu M, Singer SR. The American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification system and its utilization for dental patient evaluation. *Quintessence Int*. 2018;49(4):255-6. doi:10.3290/j.qi.a40053. PMID:29532816.

Naqvi AZ, Hasturk H, Mu L, Phillips RS, Davis RB, Halem S, et al. Docosahexaenoic acid and periodontitis in adults: a randomized controlled trial. *J Dent Res*. 2014;93(8):767-73. doi: 10.1177/0022034514541125. PMID:24970858.

Novak MJ, Johns LP, Miller RC, Bradshaw MH. Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2002;73:762-9. doi:10.1902/jop.2002.73.7.762. PMID:12146536.

Novak MJ, Dawson DR 3rd, Magnusson I, Karpinia K, Polson A, Polson A, et al. Combining host modulation and topical antimicrobial therapy in the management of moderate to severe periodontitis: a randomized multicenter trial. *J Periodontol*. 2008;79(1):33-41. doi:10.1902/jop.2008.070237. PMID:18166090.

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018;89:173-82. doi:10.1002/JPER.17-0721. PMID:29926951.

Paquette DW, Williams RC. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2000;24:239-52. doi:10.1034/j.1600-0757.2000.2240112.x. PMID:11276870.

Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker C, Bradshaw MH. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis: a review. *J Clin Periodontol*. 2004;31:697-707. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00558.x. PMID:15312090.

Podzimek S, Mysak J, Janatova T, Duskova J. C-Reactive Protein in Peripheral Blood of Patients with Chronic and Aggressive Periodontitis, Gingivitis, and Gingival Recessions. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:564858. doi:10.1155/2015/564858. PMID:26346216.

Rabelo CC, Feres M, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Tu YK, et al. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(7):647-57. doi:10.1111/jcpe.12427. PMID:26087839.

Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol*. 2014;85(1):160-9. doi:10.1902/jop.2013.130142. PMID:23688097.

Renvert S, Persson GR. A systematic review on the use of residual probing depth, bleeding on probing and furcation status following initial periodontal therapy to predict further attachment and tooth loss. *J Clin Periodontol*. 2002;29(3):82-9,90-1. PMID:12787209.

Ribeiro Edel P, Bittencourt S, Zanin IC, Bovi Ambrosano GM, Sallum EA, Nociti FH, et al. Full-mouth ultrasonic debridement associated with amoxicillin and metronidazole in the treatment of severe chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009;80(8):1254-64. doi:10.1902/jop.2009.080403. PMID:19656025.

Ryder MI. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010;53:124-37. doi:10.1111/j.1600-0757.2009.00327.x. PMID:20403109.

Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acids transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med*. 2002;196(8):1025-37. doi:10.1084/jem.20020760. PMID:12391014.

Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Arita M. Resolvins, decosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their aspirin triggered endogenous epimers: an overview of their protective roles in catabasis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2004;73(3-4):155-72. PMID: 15290791.

Serhan CN. Systems approach with inflammatory exudates uncovers novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;79(3-5):157-63. doi:10.1016/j.plefa.2008.09.012. PMID:19008087.

Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and antiinflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol*. 2008;153:200-15. doi:10.1038/sj.bjp.0707489. PMID:17965651.

Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:349-61. doi:10.1038/nri2294. PMID:18437155.

Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. 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. *J Periodontol*. 2012;83:731-43. doi:10.1902/jop.2011.110432. PMID:22050545.

Silva-Senem MX, Heller D, Varela VM, Torres MCB, Feres-Filho EJ, Colombo APV. Clinical and microbiological effects of systemic antimicrobials combined to an anti-infective mechanical debridement for the management of aggressive periodontitis: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2013;40:242–51. doi:10.1111/jcpe.12052. PMID:23297772.

Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(8):365-79. doi:10.1016/s0753-3322(02)00253-6. PMID:12442909.

Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;233(6):674-88. doi:10.3181/0711-MR-311. PMID:18408140.

Taiete T, Casati MZ, Martins L, Andia DC, Mofatto LS, Coletta RD, et al. Novel rare frameshift variation in aggressive periodontitis: Exomic and familial-screening analysis. *J Periodontol*. 2020;91(2):263-73. doi:10.1002/JPER.19-0182. PMID:31373687.

Taylor JJ. Cytokine regulation of immune responses to *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol 2000*. 2010;54(1):160-94. doi:10.1111/j.1600-0757.2009.00344.x. PMID:20712639.

Teughels W, Dhondt R, Dekeyser C, Quirynen M. Treatment of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2014;65(1):107-33. doi:10.1111/prd.12020. PMID: 24738589.

Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res*. 2003 Feb;82(2):82-90. doi:10.1177/154405910308200202. PMID:12562878.

van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol*. 2005;32(8):893-8. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00782.x. PMID: 15998275.

Vieira AR, Albandar JM. Role of genetic factors in the pathogenesis of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2014;65(1):92–106. doi:10.1111/prd.12021. PMID:24738588.

Wang CW, Colas RA, Dalli J, Arnardottir HH, Nguyen D, Hasturk H, et al. Maresin 1 Biosynthesis and Proresolving Anti-infective Functions with Human-Localized Aggressive Periodontitis Leukocytes. *Infect Immun*. 2015;84(3):658-65. doi:10.1128/IAI.01131-15. PMID:26667839.

Yang M, Li L, Soh Y, Heo SM. Effects of omega-3 fatty acids and aspirin on *Porphyromonas gingivalis* -induced periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2019;90(11):1307-19. doi:10.1002/JPER.19-0063. PMID:31106412.

Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM, Van der Weijden FA. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontol*. 2013;84(3):332-51. doi:10.1902/jop.2012.120040. PMID:22612369.