



Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Campus de Araçatuba

MARYELISA VICENTE GONÇALVES

*Antibioticoterapia no tratamento periodontal de
pacientes diabéticos.
Revisão sistemática e meta-análise.*

**Araçatuba – SP
2015**



Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Campus de Araçatuba

MARYELISA VICENTE GONÇALVES

*Antibioticoterapia no tratamento periodontal de
pacientes diabéticos.
Revisão sistemática e meta-análise.*

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de
Odontologia de Araçatuba da
Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho" –
UNESP, como parte dos
requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Leticia Helena Theodoro

**Araçatuba – SP
2015**

A meus pais, Elisângela e Orides, com todo meu amor, respeito, carinho e gratidão, que no decorrer de minha vida, não mediram esforços para permitir minha educação.

AGRADECIMENTOS

Ao concluir esse trabalho, agradeço em primeiro lugar a Deus pela vida, por ter me dado saúde física e mental, por me proporcionar perfeita estrutura familiar, por estar presente em todos os momentos, sejam eles felizes ou tristes, possibilitando todas as conquistas de minha vida. Obrigada por me conceder força em todos os momentos de dificuldade e por me mostrar a luz sempre.

À minha mãe do céu, Nossa Senhora Aparecida, a quem sou devota. Obrigada por sua constante intercessão em minha vida e por tanto amor, por sempre me conceder sabedoria nas escolhas dos melhores caminhos, coragem para acreditar, força para persistir e proteção para me amparar.

À minha mãe Elisângela, por seu apoio incondicional e por sempre ser minha melhor amiga. Obrigada por seu amor, carinho, e por sempre acreditar em mim. Espero um dia ser parecida com a profissional e pessoa que a senhora é. Fui muito abençoada por tê-la como mãe.

Ao meu pai Orides, que através de seu exemplo, me motiva a ser uma pessoa melhor a cada dia. Obrigada por todo amor e incentivo. Muito obrigada nunca será suficiente para agradecer tudo o que recebi. Fui muito abençoada por tê-lo como pai.

Ao meu marido Jonathan, companheiro incondicional, que sempre me ajudou durante a faculdade, me motivando a estudar e tornando meus dias mais alegres. Obrigada por todo amor, carinho, paciência e por transmitir tanta segurança em mim.

Ao meu irmão e melhor amigo Patrick, por sempre me ouvir, me acalmar, me aconselhar, ensinar e, principalmente, por sempre me fazer rir nos momentos difíceis. Obrigada por ser meu melhor amigo durante toda nossa vida.

À toda minha família, especialmente minhas avós, Faustina e Joelita, por todo amor, conselhos e ensinamentos derivados de suas experiências de vida e por toda ajuda que me deram, mesmo no conforto de uma oração.

À minha orientadora, Professora Leticia Helena Theodoro, por toda atenção, por ter dedicado muito do seu tempo para a realização deste trabalho, por sempre me atender quando precisei e por todo aprendizado adquirido.

À minha cunhada e amiga Natália Danila Francisco, pela amizade e ajuda. Deus não nos fez irmãos de sangue, mas de coração.

À minha grande amiga Tamara Bueno, dupla eterna, por todo apoio e incentivo e por compartilhar tantos momentos durante esses 6 anos. Sem você, a faculdade não seria a mesma.

À Naida Zanini Assem, por toda ajuda durante a realização deste trabalho e por tanto me ensinar.

Ao Márcio Ferro por ter me ajudado na análise estatística do trabalho.

À minha amiga Jaqueline Rossi, por sempre ser tão gentil e me ajudar quando preciso. Sua amizade e apoio foram fundamentais desde o primeiro dia de aula.

À minha amiga Laís Limieri, companheira de estudos. Obrigada por toda ajuda e conhecimentos transmitidos.

À turma XII, por todos esses anos de amizade e por sempre ajudarmos uns aos outros.

A todos os professores, que foram fundamentais para minha formação acadêmica.

A todos os funcionários, que sempre me ajudaram no dia-a-dia.

Aos pacientes, essenciais em minha formação. Sem eles, nada disso seria possível e muito me fizeram aprender.

“Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o sino que tine. E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria. E ainda que distribuísse toda a minha fortuna para sustento dos pobres, e ainda que entregasse o meu corpo para ser queimado, e não tivesse amor, nada disso me aproveitaria. O amor é paciente, o amor é bondoso. Não inveja, não se vangloria, não se orgulha. Não maltrata, não procura seus interesses, não se ira facilmente, não guarda rancor. O amor não se alegra com a injustiça, mas se alegra com a verdade. Tudo sofre, tudo crê, tudo espera, tudo suporta”

1 Coríntios 13:1-7

GONÇALVES, M.V. **Antibioticoterapia no tratamento periodontal de pacientes diabéticos. Revisão Sistemática e Meta-análise.** 2015. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2015.

RESUMO

O paciente diabético tem uma resposta desfavorável ao tratamento periodontal devido à alteração da resposta imuno-inflamatória e da cicatrização. Tendo isso em vista, alguns estudos clínicos em humanos tem avaliado o efeito do uso de antibioticoterapia como coadjuvante ao tratamento periodontal. Portanto, objetivou-se realizar uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a eficácia da antibioticoterapia no tratamento periodontal de pacientes diabéticos. A pesquisa compreendeu o período de Dezembro de 1994 a Março de 2015. A meta-análise foi conduzida de acordo com as recomendações do *Cochrane Collaboration* e dos princípios do Prisma. Os critérios de seleção utilizados foram: estudos clínicos controlados randomizados que usaram a terapia antibiótica no tratamento periodontal em pacientes diabéticos. As diferenças de pesos de médias, com intervalo de confiança de 95%, foram calculadas dos parâmetros de redução da profundidade de sondagem, ganho de nível de inserção clínica e redução do sangramento a sondagem. As médias dos parâmetros clínicos periodontais foram comparadas entre os períodos iniciais e após o tratamento, entre os grupos testes e grupos controles. A heterogeneidade foi avaliada com o uso do Teste Q de Cochran ($Q(df=3)$). O nível de significância foi de 5%. Depois do processo de seleção, seis estudos clínicos controlados randomizados foram incluídos na meta-análise. Os resultados indicam que a raspagem e alisamento radicular associada à antibioticoterapia promoveu benefícios adicionais quando comparados com a raspagem isolada, com maior redução de profundidade de sondagem ($p<0,05$, IC= -0,35,-0,07) e sangramento à sondagem ($p<0,05$, IC= -11,42,-6,02). No entanto, devido ao alto grau de heterogeneidade, não foi possível determinar com precisão a variação no ganho de inserção clínica ($p>0,05$, IC= -0,32,0,02). O número limitado de trabalhos e a heterogeneidade dos estudos requer a realização de outros estudos clínicos controlados randomizados, para esclarecer controversias sobre o uso dos antibióticos em diabéticos.

Palavras-chave: Antibacterianos. Diabetes. Doença periodontal.

GONÇALVES, M.V. **Antibiotic therapy in periodontal treatment of diabetic patients. Systematic Review and Meta-analysis.** 2015. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2015.

ABSTRACT

Diabetic patients have a poor response to periodontal treatment due to the modified response in immuno-inflammatory and healing process. Therefore, some clinical studies in humans have evaluated the effect of antibiotic therapy as an adjunct to periodontal treatment. The aim of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis to evaluate the effectiveness of antibiotic therapy in periodontal treatment of diabetic patients. The research covered the period of December 1994 to March 2015. Meta-analysis was conducted according the recommendations of the Cochrane Collaboration and the principles of Prisma. Selection criteria were: randomized controlled clinical trials that used antibiotic therapy in periodontal treatment of diabetic patients. The differences in average weights, with a 95% confidence interval were calculated from the following parameters: probing depth reduction, clinical attachment level gain and reduction in bleeding on probing. The means in periodontal clinical parameters were compared between baseline and post-treatment periods, in test group and control group. The heterogeneity was assessed using the Cochran Q test (Q ($df = 3$)). The level of significance was 5%. After the selection process, six randomized controlled trials were included in the meta-analysis. Results indicate that scaling and root planing associated with antibiotic therapy promoted additional benefits when compared with the treatment without antibiotics, with more probing depth reduction ($p < 0.05$, $CI = -0.35, -0.07$) and bleeding on probing ($p < 0.05$, $CI = -11.42, -6.02$). However, due to the high heterogeneity, it was not possible to accurately determine the variation in clinical attachment level gain ($p > 0.05$, $CI = -0.32, 0.02$). The limited number of studies and the heterogeneity require the realization of other randomized controlled clinical trials to clarify controversies about the use of antibiotics in diabetic

Keywords: Anti-bacterial agents. Diabetes. Periodontal disease.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Fluxograma da pesquisa de artigos científicos. | 19 |
| Figura 2 – Forest Plot da mudança na redução de PS. | 25 |
| Figura 3 – Forest Plot da mudança da medida de SS. | 25 |
| Figura 4 – Forest Plot na mudança na medida do NIC. | 26 |
| Figura 5 – Funnel Plot para medida de PS. | 26 |
| Figura 6 – Funnel Plot para medida de SS. | 27 |
| Figura 7 – Funnel Plot para medida de NIC. | 27 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Estudos incluídos na metanálise | 20 |
| Tabela 2 - Parâmetros clínicos do grupo controle | 22 |
| Tabela 3 – Parâmetros clínicos do grupo teste | 23 |
| Tabela 4 - Avaliação por meio da escala de Jaddad | 24 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AMX = Amoxiciclina

AZ = Azitromicina

DM = Diabetes Mellitus

DP = Doença Periodontal

IC = Intervalo de Confiança

MD = Diferença das médias

MTZ = Metronidazol

NIC = Nível de Inserção Clínica

PS = Profundidade de Sondagem

RAR = Raspagem e Alisamento Radicular

SS = Sangramento à Sondagem

SUMÁRIO

| | | |
|---|-------------------|----|
| 1 | Introdução | 13 |
| 2 | Objetivo | 15 |
| 3 | Material e Método | 16 |
| 4 | Resultados | 19 |
| 5 | Discussão | 28 |
| 6 | Conclusão | 32 |
| | Referências | 33 |

1 INTRODUÇÃO

A DP é a condição inflamatória mais comum entre os seres humanos.¹ A inflamação nos tecidos gengivais pode danificar as células e estruturas próximas ao tecido conjuntivo, atingindo o osso alveolar e podendo levar até mesmo a perda do elemento dentário.² A etiologia da DP é multifatorial, sendo sua principal causa a placa bacteriana. Contudo, a doença possui fatores modificadores sistêmicos, ambientais, genéticos e sistêmicos³⁻⁵, os quais podem interferir processos imuno-inflamatórios, colaborando no estabelecimento e também na progressão da doença periodontal.⁶⁻⁸ Dentre os fatores modificadores locais, está o DM. A relação entre a periodontite e a diabetes é amplamente aceita, haja vista que a DP é considerada como a sexta complicação do DM, havendo uma relação bidirecional³. O controle da glicemia pode ser afetado pelo estabelecimento e gravidade de periodontite.^{7,9,10,11,12} Os níveis elevados de mediadores inflamatórios explicam o efeito da DP em relação ao controle glicêmico, uma vez que aumentam a resistência ao uso de insulina, levando a hiperglicemia.^{5,13,14} Sendo assim, existe uma maior prevalência da periodontite em indivíduos com diabetes do que em indivíduos saudáveis.^{7,9,10}

Aproximadamente 346 milhões de pessoas atualmente sofrem de diabetes em todo o mundo e estima-se que esse valor aumentará para 439 milhões, quase 10% dos adultos em 2030¹, levando a um impacto na qualidade de vida, longevidade e gastos com saúde da população.^{1,15} No ano de 2014, cerca de 9% da população adulta com 18 anos ou mais são portadores da doença.¹⁵

Devido a alterações na produção de insulina, o diabetes mellitus (DM) resulta na hiperglicemia, induzido diversas patologias, como problemas cardiovasculares, neuropatias, nefropatias e também contribui no desenvolvimento da doença periodontal (DP).^{16,17}

A eliminação de patógenos subgengivais é realizada através da raspagem e do alisamento radicular (RAR).¹⁸ Contudo, o uso de antibióticos e antimicrobianos vem sendo associado como coadjuvantes ao tratamento mecânico da periodontite, trazendo possíveis benefícios clínicos e microbiológicos^{5,19}, uma vez que a eliminação de bactérias pode não ser suficiente apenas com a terapia mecânica por encontrarem-se em locais de difícil acesso.^{18,19}

Como o paciente diabético tem uma resposta desfavorável ao tratamento periodontal devido à alteração da resposta imuno-inflamatória e da cicatrização,

alguns estudos clínicos em humanos tem avaliado o efeito do uso de antibioticoterapia como coadjuvante ao tratamento periodontal.²⁰⁻²⁶ Alguns autores analisaram o efeito de antibióticos locais²³ e demonstraram melhoras nos parâmetros clínicos. Outros estudos avaliaram o efeito de antibióticos sistêmicos como Amoxicilina, Azitromicina e Doxiciclina^{21, 22, 24, 25, 26} e também demonstraram melhoras nos parâmetros periodontais com o uso destes antibióticos associados à RAR.

Apesar de apresentar benefícios frente ao tratamento periodontal, o uso de antibióticos ainda é controverso e não deve ser utilizado de forma irrestrita devido a possível resistência ao medicamento e efeitos colaterais.²⁷ Tendo isso em vista, objetivou-se realizar uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a eficácia da antibioticoterapia no tratamento periodontal de pacientes diabéticos.

2 OBJETIVO

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão sistemática e meta-análise, avaliando a eficácia do uso de antibióticos locais e sistêmicos no tratamento periodontal de pacientes diabéticos através dos parâmetros clínicos sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica.

3 MATERIAL E MÉTODO

A meta-análise foi realizada de acordo com *Cochrane Collaboration*, 2011²⁸ e segue os princípios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*, Prisma, 2009.²⁹

Estratégia de Busca

A pesquisa teve com objetivo identificar estudos clínicos controlados randomizados que usaram a antibioticoterapia no tratamento periodontal em pacientes diabéticos. As palavras chaves utilizadas para busca foram: ("periodontal disease"[MeSH Terms] OR "periodontal disease"[All Fields]) AND ("anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR ("anti"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antibacterial agents"[All Fields] OR "anti-bacterial agents"[Pharmacological Action]) AND ("diabetes"[MeSH Terms] OR "diabetes"[All Fields]). As bases de dados pesquisadas foram: MEDLINE, Cochrane Controlled Clinical Trial Register, Cochrane Database of Systematic Reviews, ISI Web of Knowledge e Scopus, no período de Dezembro de 1994 a Março de 2015

Seleção dos estudos

Dois revisores cegos (MVG e NZA) selecionaram os artigos, e, no caso de divergência, uma discussão era realizada entre os revisores para chegar a um consenso e em casos de dúvida, um terceiro revisor participaria dessa discussão a fim de solucionar o problema.

Os critérios de seleção foram: a) estudos clínicos controlados randomizados; b) estudos realizados em humanos com pacientes diabéticos; c) uso de terapia antibiótica sistêmica ou local associada ao tratamento periodontal; d) estudos que apresentassem resultados entre os grupos testes e grupos controle e e) avaliação dos parâmetros clínicos periodontais, tais como: profundidade de sondagem (PS), sangramento à sondagem (SS) e nível de inserção clínica (NIC).

Variáveis Clínicas

As variáveis clínicas analisadas foram o ganho de NIC, redução de PS e redução de SS. O ganho de NIC foi definido pela diferença entre as medidas do nível de NIC do *baseline* com as medidas do período final de avaliação dos estudos. A redução de PS foi definida pela diferença entre as medidas do *baseline* com as medidas do período final de avaliação dos estudos. A alteração de sangramento à

sondagem foi definida pela diferença entre as medidas de porcentagem do *baseline* com as medidas de porcentagem do período final de avaliação dos estudos. Quanto à tabulação dos dados, as médias das diferenças dos parâmetros clínicos periodontais de PS, NIC e SS, foram comparadas entre os períodos inicial e após o tratamento.

Extração de dados

Dois revisores (MVG e NZA) coletaram os dados do estudo. Os seguintes dados foram extraídos dos estudos incluídos: ano de publicação, país, desenho do estudo, dosagem da medicação e número de participantes períodos de avaliação. Somente foram considerados os dados clínicos numéricos apresentados em tabelas ou no texto. Os dois revisores checaram todos os dados e os dados conflitantes foram avaliados individualmente pelos revisores até que chegasse a um consenso.

Qualidade dos Estudos

A análise da qualidade dos estudos foi realizada por dois revisores por meio da distribuição de notas 0 e 1, para cada categoria dos estudos, seguindo a escala Jadad³⁰: (a) se há descrição da randomização; b) se há descrição dos vendamentos; c) se há descrição das perdas de seguimento; d) se a randomização é inapropriada ou apropriada; e) se o vendamento é inapropriado ou apropriado. Assim, o estudo que obtivesse o total de pontos <3 era considerado um estudo inadequado.

Análise Quantitativa

Medidas do tamanho do efeito – Para a realização da meta-análise foram combinados os dados utilizando o software livre R 3.1.1 (*The R Project for Statistical Computing*, Viena, Áustria). O tamanho do efeito foi estimado e relatado como a diferença das médias (MD), com intervalo de confiança de 95% (IC). O efeito combinado foi considerado significativo se $p < 0,05$. Para cada variável foi realizada uma meta-análise, representada pelos respectivos gráficos *Forest Plots* (médias, desvio padrão e tamanho da amostra). Para cada estudo obteve-se uma média (apresentada como blocos) e os respectivos Intervalos de Confiança (apresentados como linhas).

Heterogeneidade – A heterogeneidade foi avaliada com base no Teste Qui-quadrado Q com significância indicada por $p < 0,05$.

Viés de Publicação - O viés de publicação foi investigado para cada resultado através da detecção visual utilizada para analisar o *Funnel Plot* ³¹

4 RESULTADOS

Estratégia de Busca

Um total de 136 artigos foram encontrados (MEDLINE=101 artigos, Cochrane Library=8 artigos, Scopus=26 artigos, ISI Web of knowledge=1 artigo), sendo que dos 101 artigos encontrados no MEDLINE, 8 se repetiam na Cochrane e 23 no Scopus. Das 136 publicações, 93 foram selecionadas por serem realizadas em seres humanos e 74 dentro do período estipulado (Dezembro de 1994 a Março de 2015). Após a análise desses artigos, 21 foram selecionados por serem ensaios clínicos controlados randomizados. Dentre eles, 6 foram inclusos nesse estudo por analisarem o efeito da antibioticoterapia (sistêmica ou local) no tratamento periodontal de pacientes diabéticos (Figura 1).

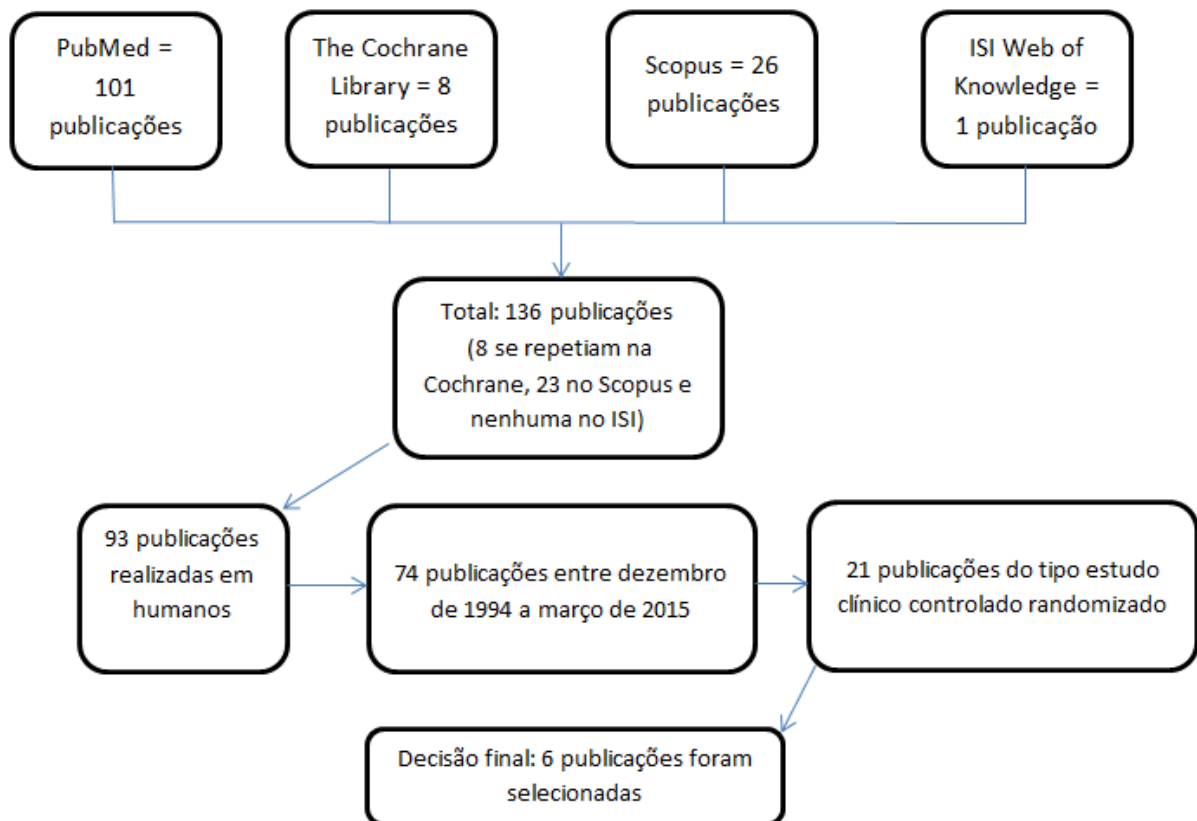


Figura 1- Fluxograma da pesquisa de artigos científicos

Os estudos selecionados utilizaram os seguintes antibióticos: Amoxicilina,²¹ Azitromicina,²² Minociclina²³ e Doxiciclina.²⁴⁻²⁶ Um dos artigos não apresentava os dados das médias e do desvio padrão e, após comunicação via e-mail com o autor, foram enviados os dados suficientes para inclusão do estudo.²⁴ Assim, a meta-análise foi conduzida com 6 estudos²¹⁻²⁶ (Tabela 1).

Tabela 1- Estudos incluídos na meta-análise.

| Autor/Estudo | País | Desenho do estudo | População de Pacientes | Tratamento |
|---|-------------|--|--------------------------------|--|
| Miranda et al.,2014 ²¹ Estudo 1 | Brasil | Paralelo, Duplo Cego, Controle Placebo | 56 pacientes Grupo teste:29 | RAR + Metronidazol (400mg) +Amoxicilina (500mg) 3x ao dia por 14 dias |
| Botero et al.,2013 ²² Estudo 2 | Colômbia | Paralelo, Duplo cego, Controle Placebo | 70 pacientes Grupo teste:33 | RAR + Azitromicina (500mg) 1x ao dia por 3 dias |
| Lin et al.,2012 ²³ Estudo 3 | Taiwan | Paralelo, Cego, Controle | 28 pacientes Grupo teste:14 | RAR + Minociclina (Minociclina gel 2%) 1x por semana por 4 semanas |
| Gilowski et al.,2012 ²⁴ Estudo 4 | Polônia | Paralelo, Duplo cego, Controle Placebo | 34 pacientes Grupo teste:17 | RAR + Doxiciclina (20mg) 2x ao dia por 3 meses |
| O'Connel et al.,2008 ²⁵ Estudo 5 | Brasil | Paralelo, Duplo Cego, Controle Placebo | 30 pacientes Grupo teste:15 | RAR + Doxiciclina (100mg) 1x ao dia por 14 dias |
| Llambés et al.,2005 ²⁶ Estudo 6 | Espanha | Paralelo, Cego, Controle | 60 pacientes Grupo teste:30 | RAR + Clorexidina 0,2% 2x ao dia por 12 semanas + Doxiciclina (100mg) 3x/dia no primeiro dia e 1x ao dia por 15 dias |

Descrição dos estudos

No estudo de Miranda et al.,²¹ observou-se vantagens significantes nos parâmetros clínicos tanto no grupo teste quanto no grupo controle. No grupo teste, utilizou-se associação de Amoxicilina (AMX, 500mg) e Metronidazol (MTZ, 400mg) como terapia coadjuvante ao tratamento mecânico (RAR) e no grupo controle foi realizada RAR associada ao uso de placebos. A terapia antibiótica foi realizada durante 14 dias por 3 vezes ao dia. Ambos os tratamentos mostraram melhora estatisticamente significativa em todos os parâmetros clínicos. Contudo, o grupo teste exibiu melhores resultados clínicos quando comparado ao grupo controle. O grupo teste apresentou menor PS e menor número de sítios com $PS \geq 5$ mm, menor porcentagem de SS e maior ganho no NIC, quando comparado ao grupo controle em relação ao *baseline* (tabelas 2 e 3).

No estudo realizado com a Azitromicina (AZ) sistêmica,²² foram analisados os grupos teste (RAR+AZ, 500mg, 1 vez ao dia por 3 dias) e o grupo controle (RAR+placebo). Houve melhora similar em ambos grupos em todos os parâmetros clínicos (tabelas 2 e 3).

O estudo realizado por Lin et al.,²³ utilizou antibioticoterapia local (Minociclina gel 2%, 1 vez por semana durante 4 semanas) após um mês de RAR no grupo teste e no grupo controle foi realizado apenas RAR. Os dois grupos mostraram redução significativa na PS. Em relação a SS e NIC, houve melhora em ambos grupos, mas não houve diferença estatística significativa entre eles (tabelas 2 e 3).

No estudo de Gilowski et al.,²⁴ em que foi utilizada a terapia antibiótica sistêmica, foram analisados os grupos teste (RAR+Doxiciclina 20mg 2x ao dia por 3 meses) e no grupo controle RAR+placebo. Houve melhoras significativas nos parâmetros clínicos analisados após 3 meses do tratamento ($p < 0,05$). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, apenas em sítios com $PS \geq 4$ mm (tabelas 2 e 3).

O'Connel et al.,²⁵ associaram o uso de Doxiciclina+RAR, onde o grupo teste recebeu RAR+doxiciclina (100mg ao dia por 14 dias) e o grupo RAR+placebo. Ambos os tratamentos mostraram melhora estatisticamente significativa nos parâmetros clínicos analisados aos 3 meses em relação ao *baseline*, porém, entre os grupos analisados não houve diferença estatisticamente significativa (tabelas 2 e 3).

Llambés et al.,²⁶ analisaram o uso da Doxiciclina sistêmica. O grupo teste recebeu RAR+Doxiciclina (100mg 3 vezes ao dia no primeiro dia e depois 1 cápsula por dia durante 15 dias + bochechos de clorexidina 0,2%(20 ml durante 30 segundos 2x ao dia e mantido por 12 semanas até o final do protocolo clínico). O grupo controle recebeu o mesmo tratamento que o grupo teste com exceção da doxiciclina. Após 3 meses, os grupos apresentaram melhora em todos os parâmetros clínicos e melhora estatisticamente significativa no NIC \geq 3mm ($p < 0,001$). Grupos teste e controle também tiveram melhoras estatisticamente significantes nos sítios \geq 6mm ($p < 0,01$) (tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Parâmetros clínicos do grupo controle.

| Autor | Baseline | | | Pós-tratamento | | |
|----------------------|----------|---------|---------|----------------|----------|---------|
| | PS | SS | NIC | PS | Baseline | NIC |
| Miranda et al.,2014 | 3,6 mm | 34,2 % | 4,6 mm | 2,9 mm | 16,9 % | 4,1 mm |
| Botero et al.,2013 | 2,6 mm | 45,7 % | 3,1 mm | 2,2 mm | 24,8 % | 2,8 mm |
| Lin et al.,2012 | 5,15 mm | 36,43 % | 5,84 mm | 3,13 mm | 15,93 % | 3,98 mm |
| Gilowski et al.,2012 | 2,9 mm | 30,1 % | 4,5 mm | 2,4 mm | 16,8 % | 4,0 mm |
| O'Connel et al.,2008 | 2,9 mm | 49,1 % | 10,2 mm | 2,1 mm | 14,2 % | 9,7 mm |
| Llambés et al.,2005 | 3,35 mm | 66 % | 2,65 mm | 2,70 mm | 36 % | 2,23 mm |

Tabela 3 - Parâmetros clínicos do grupo teste.

| Autor | Baseline | | | Pós-tratamento | | |
|----------------------|----------|--------|---------|----------------|----------|---------|
| | PS | SS | NIC | PS | Baseline | NIC |
| Miranda et al.,2014 | 3,6 mm | 40,7 % | 4,6 mm | 2,5 mm | 10,6 % | 3,7 mm |
| Botero et al.,2013 | 2,7 mm | 52,4 % | 2,8 mm | 2,1 mm | 28,8 % | 2,6 mm |
| Lin et al.,2012 | 5,13 mm | 45% | 5,8 mm | 3,11 mm | 12,71 % | 3,76 mm |
| Gilowski et al.,2012 | 3 mm | 43,4 % | 4,3 mm | 2,2 mm | 20,4 % | 3,8 mm |
| O'Connel et al.,2008 | 3 mm | 51,3 % | 10,7 mm | 1,9 mm | 8,9 % | 9,8 mm |
| Llambés et al.,2005 | 3,43 mm | 65 % | 2,94 mm | 2,69 mm | 27 % | 2,49 mm |

Risco de Viés dos estudos incluídos

Não houve discordância na avaliação entre os revisores e a avaliação da qualidade dos estudos revelou que todos os estudos incluídos na meta-análise apresentaram um risco baixo de viés com pontuação 3,4 ou 5 (Tabela 4).

Tabela 4 - Avaliação por meio da escala Jaddad.³⁰

| | Estudo 1 | Estudo 2 | Estudo 3 | Estudo 4 | Estudo 5 | Estudo 6 |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Há descrição da randomização? | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| Há descrição dos vendamentos? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Há descrição das perdas de segmento? | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Randomização apropriada/ inapropriada | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| Vendamento apropriado/ inapropriado | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Resultado | 5 | 3 | 3 | 4 | 3 | 4 |

1 ponto para resposta positiva/ 0 ponto para resposta negativa. Resultado < 3 pontos=estudo inadequado.

Efeito da Intervenção

Todos os estudos inclusos na meta-análise foram estudos controlados randomizados com desenho do estudo paralelo. Todos os estudos tiveram grupo controle e foram duplo cego ou cego.

As diferenças de pesos de médias, com intervalo de confiança de 95%, foram calculadas dos parâmetros: redução da PS, ganho de NIC e redução do SS.

A meta-análise mostrou que houve uma redução estatisticamente significativa a favor da medida de PS nos estudos com o uso de antibioticoterapia (MD, -0,21; 95% IC, -0,35,-0,07; $p < 0,05$) (figura 2).

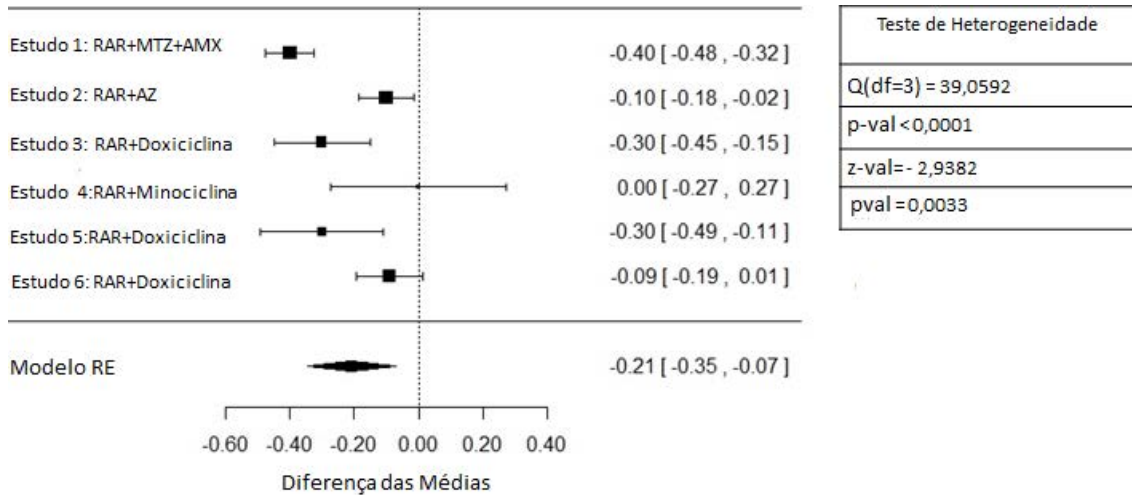


Figura 2 - Forest Plot da mudança na redução de PS.

Em relação à medida de SS, houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos (MD, -8,72; 95% IC, -11,42, -6,02; $p < 0,05$) (figura 3).

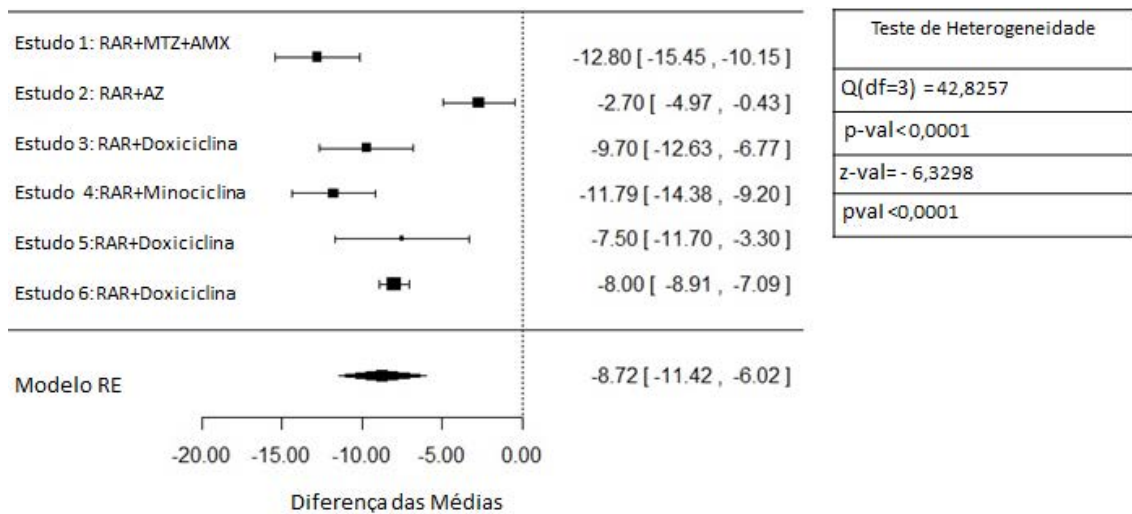


Figura 3 - Forest Plot da mudança da medida de SS.

Devido ao alto grau de heterogeneidade, não foi possível determinar com precisão a variação no ganho de inserção clínica (MD, -0,15; 95% IC, -0,32,-0,02; $p > 0,05$) (figura 4).

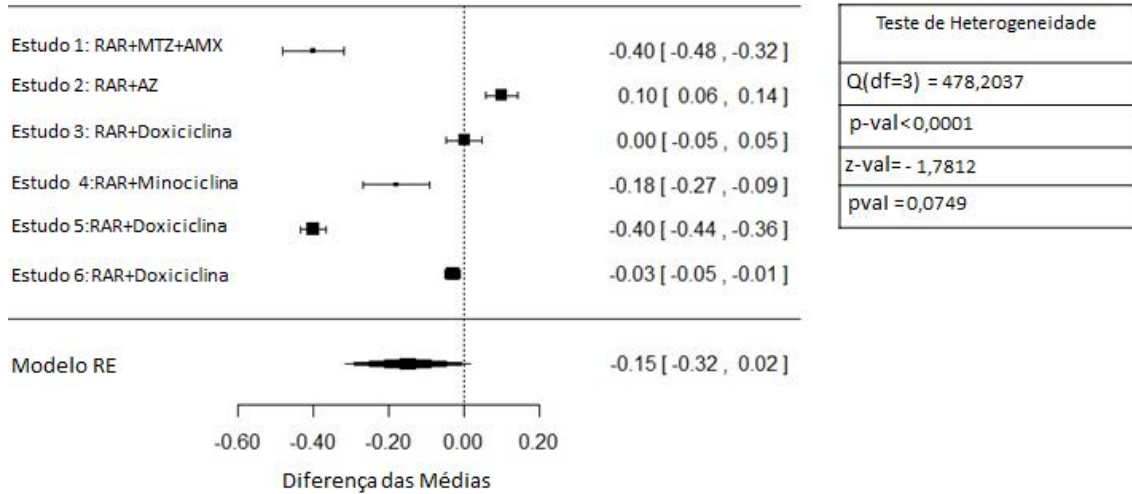


Figura 4 - Forest Plot na mudança na medida do NIC.

Os resultados obtidos nas medidas de PS e SS foram resultados mais homogêneos: $Q(df=3)=39,0592$ ($p<0,0001$) para PS (figura 5) e $Q(df=3)=42,8257$ ($p<0,0001$) para SS (figura 6). Os resultados obtidos nas medidas de NIC foram mais heterogêneos $Q(df=3)=478,2037$ ($p<0,0001$; figura 7).

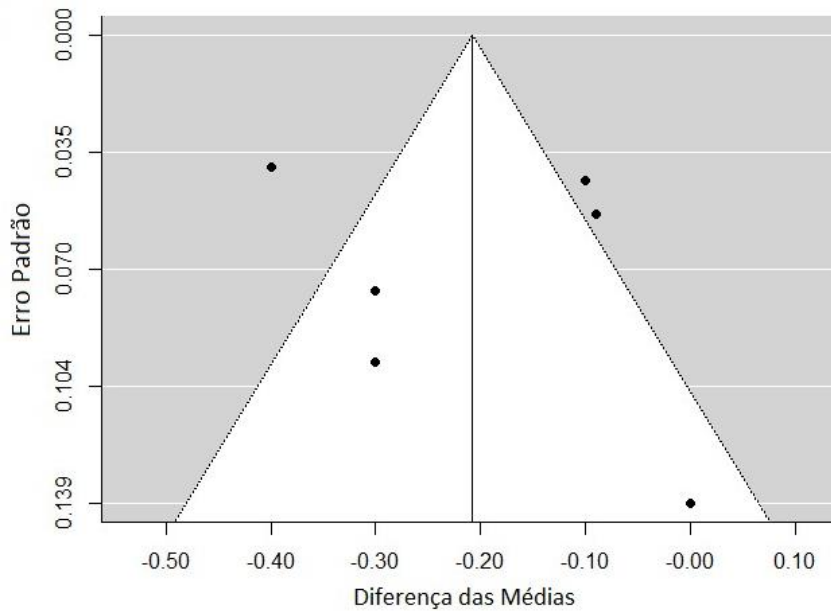


Figura 5 - Funnel Plot para medida de PS.

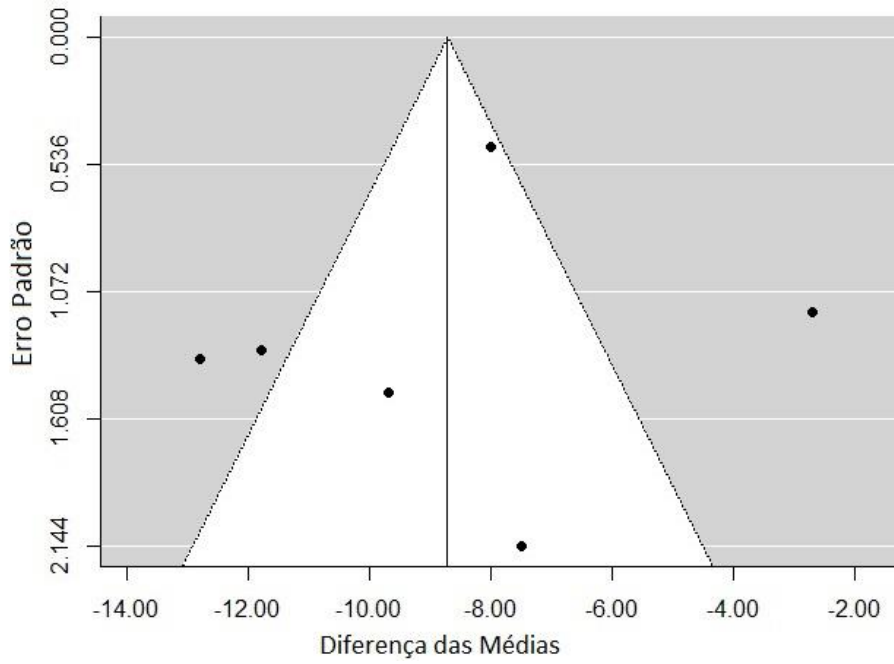


Figura 6 - Funnel Plot para medida de SS.

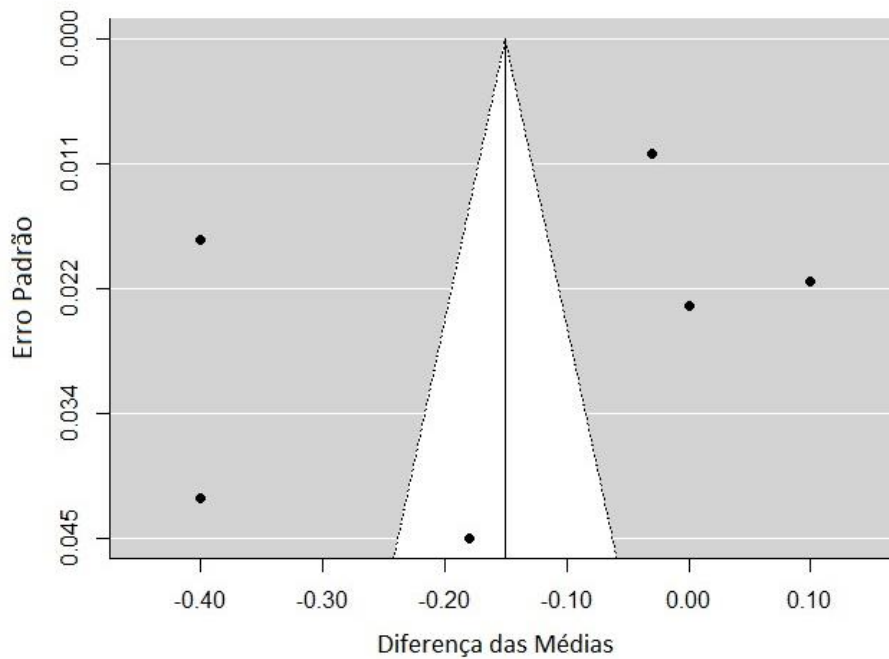


Figura 7 - Funnel Plot para medida de NIC.

Viés de Publicação: A inspeção visual e a análise quantitativa não revelou evidência de viés nas publicações para PS e SS (Figuras 5 e 6).

5 DISCUSSÃO

Na análise dos dados desta revisão, pode-se observar que todos os estudos clínicos em humanos, demonstraram benefícios clínicos tanto no grupo teste (em que foi realizada antibioticoterapia) quanto no grupo controle, havendo redução na PS, SS e ganho de NIC ²¹⁻²⁶ nos pacientes diabéticos tratados com terapia não cirúrgica.

Os resultados da presente meta-análise demonstram uma superioridade do uso adjunto da antibioticoterapia no tratamento da periodontite em pacientes diabéticos, quando comparado a RAR com uso de placebo, pois os resultados demonstraram que houve redução significativa da PS e SS, apesar de não demonstrar superioridade com relação ao ganho do NIC, que é a medida padrão-ouro para analisar o efeito clínico do tratamento periodontal. Tais resultados são justificados pela heterogeneidade nos dados de NIC entre os estudos.

Com relação à qualidade metodológica dos estudos, todos os incluídos apresentaram baixo risco de viés. Também deve-se considerar que dos artigos incluídos na meta-análise um apresentou período final de avaliação de 12 meses, ²¹ um a avaliação final foi no período de 9 meses²², um de 6 meses²³ e os demais 3 meses após o tratamento.²⁴⁻²⁶

O DM está associado a algumas alterações que podem predispor à DP. ³² Em pacientes diabéticos, as alterações do tecido vascular e conjuntivo afetam a cicatrização dos tecidos saudáveis, agravando o desenvolvimento da doença periodontal. ³² Dentre essas alterações, podem ser citadas as alterações bioquímicas, como a hiperglicemia intracelular, alterações na saliva, distúrbios imunológicos (como redução da função dos neutrófilos e aumento da produção de citocinas e mediadores inflamatórios), alterações genéticas e lesões teciduais, como o comprometimento do metabolismo do colágeno, aumento da permeabilidade vascular e espessamento da membrana basal capilar³⁴. O tecido conjuntivo dos diabéticos tem seu metabolismo comprometido devido à redução da função e número de fibroblastos, menor síntese, maturação e estabilidade do colágeno. ^{32,33}

Há, portanto, um grande interesse em se estabelecer uma terapia periodontal ideal para pacientes diabéticos, uma vez que são considerados grupo de risco para a periodontite. ¹¹ Assim, métodos coadjuvantes ao tratamento convencional têm sido propostos incluindo o uso de antibioticoterapia sistêmica e local. ²⁰⁻²⁶ Vários

antibióticos têm sido testados para uso local como Minociclina²³ e sistêmico como a Amoxicilina, Azitromicina e Doxiciclina.^{21, 22, 24, 25, 26}

Com relação à antibioticoterapia local,²³ um estudo selecionado utilizou a Minociclina. A minociclina é um antibiótico de amplo espectro, semi-sintético, que realiza a inibição da síntese proteica. Apresenta vantagens consideráveis em relação ao uso de antibióticos sistêmicos: a aplicação independe da colaboração do paciente, não está associado a efeitos colaterais relacionados com o trato gastrointestinal ou no aparelho genitourinário e também o risco reduzido de desenvolver resistência ao medicamento.^{35,36} Os resultados do estudo mostrou que tanto a RAR quanto a RAR+Minociclina podem contribuir para a melhora do controle glicêmico dos pacientes diabéticos e também nos parâmetros clínicos.

Com relação à antibioticoterapia sistêmica os protocolos utilizados nos estudos incluídos nesta revisão, foram muito variáveis com alteração de período de administração e dosagem. A Doxiciclina foi utilizada em 3 estudos desta revisão.²⁴⁻²⁶ No estudo realizado por Gilowski et al.,²⁴ foi utilizada a Doxiciclina na concentração de 20 mg por 2x ao dia durante 3 meses. Já O'Connell²⁵ e Llambés²⁶ utilizaram a Doxiciclina na concentração de 100 mg num período de 14 e 15 dias, respectivamente em associação a terapia mecânica. Os três estudos demonstraram melhoras nos parâmetros clínicos após tratamentos. Questiona-se a aceitação do paciente frente ao tratamento, devido ao extenso período do tratamento em um destes estudos.²⁴ Contudo, uma menor resistência ao antibiótico pode ser considerada quando há a administração da dosagem reduzida. No estudo de Emingil et al.,³⁷ não incluído nessa revisão, foi concluído que a terapia com baixas doses de Doxiciclina (20 mg) associada à RAR reduziu os níveis de metaloproteinase (responsável pela degradação dos componentes da matriz extracelular e das membranas basais)³⁸ no fluido crevicular gengival e melhorou os parâmetros periodontais em pacientes com periodontite, quando comparada com RAR associada ao uso de placebo.

Além disso, pacientes diabéticos que fazem uso de insulina devem ser monitorados, pois o uso de tetraciclinas, entre elas a Minociclina e a Doxiciclina, necessita de redução da dosagem.^{39,40} A dosagem é muito importante na determinação dos resultados de terapia coadjuvante antimicrobiana sistêmica, tornando necessários futuros estudos para avaliar a melhor dosagem, em relação à ocorrência de eventos adversos e adesão do paciente ao protocolo de tratamento.

No estudo de Botero et al.,²² foram analisados dados clínicos e glicêmicos dos pacientes que receberam Azitromicina como coadjuvante ao tratamento mecânico. Ambos os grupos, teste e controle, mostraram melhoras nos parâmetros clínicos, mas maiores reduções nos parâmetros periodontais (PS e NIC) e na hemoglobina glicada, puderam ser observados no grupo que recebeu antibioticoterapia.

Ensaio clínicos e revisões sistemáticas mostraram que o uso adjuvante de MTZ + AMX melhora significativamente os efeitos da RAR em indivíduos sistemicamente saudáveis e em fumantes com periodontite.⁴¹⁻⁴³ Já o estudo realizado por Miranda et al.,²¹ analisou indivíduos com diabetes mellitus, que é um fator de risco reconhecidos para periodontite. A associação entre RAR + MTZ + AMX promoveu benefícios clínicos e microbiológicos quando comparado com o grupo controle. Por outro lado, Rodrigues et al., mostraram que há melhora nos padrões glicêmicos em ambos os grupos, mas a redução significativa no nível de hemoglobina glicada foi vista apenas no grupo que recebeu apenas RAR. No estudo de Miranda et al.,²¹ alguns pacientes tanto do grupo controle quanto do grupo teste relataram ao menos um efeito adverso do uso do medicamento. Em relação aos resultados microbiológicos, ambas terapias resultaram em redução de bactérias quando comparadas ao baseline (*Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tanarella forsythia*, *Eubacterium nodatum*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella intermedia*). Os níveis de três membros do complexo vermelho (*Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tanarella forsythia*) foram significativamente menores no grupo em que foi utilizado RAR+AMX+MTZ.

Quanto ao espectro de ação desses medicamentos, o Metronidazol é ativo em bactérias anaeróbias obrigatórias, sendo quase sempre bactericida. Algumas infecções periodontais estão associadas à microorganismos aeróbios e anaeróbios, gram-positivos e gram-negativos, para os quais o agente microbiano com maior espectro antibacteriano como a Amoxicilina muitas vezes combinada com o Metronidazol pode ser a terapia de escolha.⁴⁴

A Azitromicina pertence à classe dos Macrolídeos que, em geral, apresentam atividade semelhante para estafilococos e estreptococos gram-positivos aeróbios/facultativos, gram negativos anaeróbios, porém, diferem a atividade para alguns microorganismos. Dentre os microorganismos que podem ser resistentes aos

macrolídeos estão *Agregatibacter Actinomycetemcomitans* e *Fusobacterium nucleatum* e pouco afetados *Prevotella intermedia* e *Porphyromonas gingivalis*.⁴⁴

As Tetraciclina são um grupo de antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro e incluem bactérias gram-positivas e gram-negativas, espiroquetas e alguns protozoários ⁴⁵ e que vem sendo utilizado para tratamento de numerosas infecções. A utilização da tetraciclina no tratamento de infecções agudas orofaciais é considerada muitas vezes como inadequada devido a sua atividade extensa na resistência microbiana. Contudo, devido ao aumento da resistência dos patógenos microbianos orais aos β -lactâmicos, macrolídeos e clindamicina, o conceito talvez deva ser considerado. É necessário analisar cuidadosamente o risco-benefício do uso de tetraciclina sistêmica para o tratamento da periodontite crônica, considerando eficácia limitada e propensão a induzir expressão de genes de resistência microbiana. ^{44,45}

Apesar dos estudos demonstrarem benefícios clínicos do uso de antibioticoterapia em pacientes diabéticos, é importante enfatizar que o uso irrestrito de antibióticos não deve ser realizado. ²⁷ Assim o uso de antibioticoterapia poderá ser recomendado principalmente nos casos em que não há uma resposta favorável ao tratamento periodontal ou em casos de periodontite severa com presença de supuração ou de abscessos periodontais agudos.

6 CONCLUSÃO

Os resultados da meta-análise não suportam a efetividade do uso de antibióticos no tratamento periodontal de diabéticos com benefícios clínicos. No entanto, o número limitado de trabalhos e a heterogeneidade dos estudos requer a realização de outros estudos clínicos controlados randomizados para esclarecer controversas sobre o uso dos antibióticos em diabéticos.

Referências

1. CHAPPLE, I.L.C.; GENCO, R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **Journal of clinical periodontology**, v. 40, n. s14, p. S106-S112, 2013. 2
2. LINDHE, J.A.N.; KARRING, Thorkild.; LANG,N. **Tratado de periodontia clínica e implantodologia oral**. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 1999. 720p.
3. GROSSI, S.G.; GENCO, R.J. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: A Two-Way Relationship. **Annals of periodontology**, v. 3, n. 1, p. 51-61, 1998
4. LÖE, H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus.**Diabetes care**, v. 16, n. 1, p. 329-334, 1993.
5. NEWMAN, M.G. et al.*Carranza periodontia clínica*. 11.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 1328p..
6. MERCADO, F.B.; MARSHALL, R.I.; BARTOLD, P.M. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. **Journal of clinical periodontology**, v. 30, n. 9, p. 761-772, 2003.
7. CHOI, Y. et al. Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. **Diabetes Care**, v. 34, n. 2, p. 381-386, 2011.
8. MIRANDA, T.S. Metronidazol e amoxicilina sistêmicos adjuntos à raspagem e alisamento radicular no tratamento de periodontite crônica em portadores de diabetes melito tipo 2: avaliações clínica e microbiológica. 2014. 19f. Dissertação (Mestrado em Odontologia)- Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão, Universidade de Guarulhos, Guarulhos, 2014..
9. PRESHAW, P.M. et al. Compromised periodontal status in an urban Sri Lankan population with type 2 diabetes. **Journal of clinical periodontology**, v. 37, n. 2, p. 165-171, 2010.
10. SAITO, T. et al. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. **Journal of periodontal research**, v. 40, n. 4, p. 346-353, 2005

11. TAYLOR, G.W. et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Journal of periodontology**, v. 67, n. 10s, p. 1085-1093, 1996.
12. KIRAN, M. et al. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. **Journal of clinical periodontology**, v. 32, n. 3, p. 266-272, 2005.
13. LALLA, E.; PAPAPANOU, P.N. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, n. 12, p. 738-748, 2011.
14. GURAV, A.N. Periodontitis and insulin resistance: casual or causal relationship?. **Diabetes & metabolism journal**, v. 36, n. 6, p. 404-411, 2012.
15. CHAPPLE, I.L.C.; GENCO, R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **Journal of clinical periodontology**, v. 40, n. s14, p. S106-S112, 2013.
16. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 33, n. Supplement 1, p. S62-S69, 2010.
17. VIANA, M.R.; RODRIGUEZ, T.T. Complicações cardiovasculares e renais no diabetes mellitus. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 10, n. 3, p. 290-296, 2012.
18. CARVALHO, L. H. et al. Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population II—microbiological results. **Journal of clinical periodontology**, v. 32, n. 4, p. 406-411, 2005.
19. ADRIAENS, P.A.; DE BOEVER, J.A.; LOESCHE, W.J. Bacterial Invasion in Root Cementum and Radicular Dentin of Periodontally Diseased Teeth in Humans* A Reservoir of Periodontopathic Bacteria. **Journal of Periodontology**, v. 59, n. 4, p. 222-230, 1988.

20. RODRIGUES, D.C. et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. **Journal of periodontology**, v. 74, n. 9, p. 1361-1367, 2003.
21. MIRANDA, T.S. et al. Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. **Journal of clinical periodontology**, v. 41, n. 9, p. 890-899, 2014.
22. BOTERO, J. E. et al. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. **Journal of periodontal research**, v. 48, n. 6, p. 706-712, 2013.
23. LIN, S. et al. Non-surgical periodontal therapy with and without subgingival minocycline administration in patients with poorly controlled type II diabetes: a randomized controlled clinical trial. **Clinical oral investigations**, v. 16, n. 2, p. 599-609, 2012.
24. GILOWSKI, L. et al. Efficacy of short-term adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in diabetic patients—randomized study. **Oral diseases**, v. 18, n. 8, p. 763-770, 2012.
25. O'CONNELL, P.A.A. et al. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 5, p. 774-783, 2008.
26. LLAMBÉS, F. et al. Effect of non-surgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patients. **Journal of clinical periodontology**, v. 32, n. 8, p. 915-920, 2005.
27. MOMBELLI, A.H. Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotics only. **Journal of clinical periodontology**, v. 33, n. 9, p. 661-662, 2006.
28. HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1. 0. **The Cochrane Collaboration**, v. 5, n. 0, 2011.

29. MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.
30. JADAD, A.R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. **Controlled clinical trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.
31. STERNE, J.A.C; EGGER, M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. **Journal of clinical epidemiology**, v. 54, n. 10, p. 1046-1055, 2001.
32. ALVES, C. et al. Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 7, p. 1050-57, 2007.
33. FERREIRA, S.R.G; VANNUCCI, M.G; BRUNETTE, C. M. Noções de diabetes mellitus para o não especialista. **Periodontia Médica: Uma abordagem integrada**. São Paulo: Editora Senac, p. 150-70, 2004.
34. MARTÍNEZ, J.S.E. Efecto de la minociclina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. **Acta Odontol Venez**, v. 41, n.19, p.77-84, 2003.
35. MEIRA, A.L.T. et al. Uso de antimicrobianos locais em periodontia: Uma abordagem crítica. **Periodontia**, v. 17, n. 1, p. 92-98, 2007.
36. RAMS, T.E; SLOTS, J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. **Periodontology 2000**, v. 10, n. 1, p. 139-159, 1996.
37. EMINGIL, G. et al. The effect of adjunctive subantimicrobial dose doxycycline therapy on GCF EMMPRIN levels in chronic periodontitis. **Journal of periodontology**, v. 79, n. 3, p. 469-476, 2008.
38. NAVARRO, V.P. et al. A participação das metaloproteínas da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 35, n. 4, p. 233-38, 2006.
39. ZHANEL, G. G. et al. The glycylicyclines. **Drugs**, v. 64, n. 1, p. 63-88, 2004.
40. PEREIRA-MAIA, E.C et al. Tetraciclina e gliciliclinas: uma visão geral. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 700-706, 2010.

41. MATARAZZO, F. et al. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. **Journal of clinical periodontology**, v. 35, n. 10, p. 885-896, 2008.
42. SGOLASTRA, F. et al. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of periodontology**, v. 83, n. 10, p. 1257-1269, 2012.
43. SILVA, M.P. et al. Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. **Journal of clinical periodontology**, v. 38, n. 9, p. 828-837, 2011.
44. YAGIELA, J et al. **Farmacologia e terapêutica para dentistas**. Elsevier Health Sciences, 2011.
45. RANG, H.P. et al. **Rang and Dale farmacologia**. Churchill Livingstone Elsevier, 2012.