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

SARAH ELISA ALMEIDA MOREIRA CASTELLANO

ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS ADJUVANTES AO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO-CIRÚRGICO: revisão de literatura

2022

SARAH ELISA ALMEIDA MOREIRA CASTELLANO

ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS ADJUVANTES AO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO-CIRÚRGICO: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte das exigências para a obtenção do grau de CIRURGIÃO-DENTISTA.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria
Coorientadora: Me. Laís Fernanda Ferreira Ferraz

São José dos Campos
2022

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2022]. 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).

Castellano, Sarah Elisa Almeida Moreira
ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS ADJUVANTES AO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO-CIRÚRGICO: revisão de literatura / Sarah Elisa Almeida Moreira Castellano. - São José dos Campos : [s.n.], 2022.
54 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) - Graduação em Odontologia - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2022.
Orientador: Mauro Pedrine Santamaria
Coorientador: Laís Fernanda Ferreira Ferraz

1. Doença periodontal. 2. Antibióticos. 3. Amoxicilina. 4. Metronidazol. 5. Resistência bacteriana a antibióticos. I. Santamaria, Mauro Pedrine, orient. II. Ferraz, Laís Fernanda Ferreira, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. V. Universidade Estadual Paulista (Unesp). VI. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Achille Bassi e Seção Técnica de Informática, ICMC/USP
com adaptações - STATI, STRAUD e DTI do ICT/UNESP.
Renata Aparecida Couto Martins CRB-8/8376

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria (Orientador)
Universidade Estadual Paulista (Unesp)
Instituto de Ciência e Tecnologia
Departamento de Diagnóstico e Cirurgia

Profa. Dra. Andrea Carvalho de Marco
Universidade Estadual Paulista (Unesp)
Instituto de Ciência e Tecnologia
Departamento de Diagnóstico e Cirurgia

Profa. Dra. Luciane Dias de Oliveira
Universidade Estadual Paulista (Unesp)
Instituto de Ciência e Tecnologia
Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal

São José dos Campos, 12 de abril de 2022.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, especialmente aos meus pais e meu marido que me incentivaram, me apoiaram, estiveram ao meu lado em situações difíceis e compreenderam minha ausência em alguns momentos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, pela vida, saúde, pelas grandiosas oportunidades me proporcionadas, por estar ao meu lado e me conduzir com força e coragem durante os desafios enfrentados ao longo deste curso.

Ao Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria, por ter sido meu orientador e ter compartilhado seus ensinamentos valiosos que fizeram toda a diferença para o meu aprimoramento de formação profissional.

À Me. Laís Fernanda Ferreira Ferraz, pela atenção, correções, todo esforço dedicado a me ensinar e pela sua disponibilidade dispensada que se tornou essencial para que este trabalho fosse concluído.

A todos os meus amigos do curso de graduação, especialmente minhas amigas Aline de Castro Santos e Carla Luana Fagundes Gomes que compartilharam dos inúmeros desafios que enfrentamos, sempre com o espírito colaborativo.

À Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp) e todo corpo docente que mesmo em momentos desafiadores vivenciados ao longo da pandemia foram comprometidos com a qualidade e excelência do ensino.

"Conhecimento não tem valor a menos que você o coloque em prática."

Anton Tchekhov

SUMÁRIO

RESUMO 7
ABSTRACT 8
1 INTRODUÇÃO 9
2 REVISÃO DE LITERATURA 12
2.1 Penicilinas 12
2.1.1 Amoxicilina 13
2.1.2 Amoxicilina associada ao metronidazol 15
2.1.3 Amoxicilina com ácido clavulânico 17
2.2 Nitroimidazólicos 19
2.2.1 Metronidazol 19
2.3 Macrolídeos 21
2.3.1 Claritromicina 22
2.3.2 Azitromicina 24
2.4 Lincosamidas 26
2.4.1 Clindamicina 26
2.5 Tetraciclina 28
2.5.1 Tetraciclina 28
2.5.2 Doxiciclina 30
2.6 Fluoroquinolonas 33
2.6.1 Levofloxacina 33
2.6.2 Moxifloxacina 34
3 DISCUSSÃO 37
4 CONCLUSÃO 44
REFERÊNCIAS 45

RESUMO

Castellano SEAM. Antibióticos sistêmicos adjuvantes ao tratamento periodontal não-cirúrgico: revisão de literatura [trabalho de conclusão de curso]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2022.

Introdução: O tratamento periodontal não-cirúrgico convencional promove melhoras dos parâmetros clínicos periodontais. No entanto, limitações relacionadas à persistência de biofilmes periodontopatógenos e de condições sistêmicas que afetam negativamente a resposta do hospedeiro podem limitar os resultados almejados. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura atual relacionada ao uso de antibióticos sistêmicos como terapia adjuvante ao tratamento da periodontite, a fim de elucidar os principais aspectos relacionados à seleção, indicações e posologias preconizadas para a aplicação desta terapia na prática clínica. A seleção dos artigos foi pautada na busca ativa por ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos pioneiros através das bibliotecas virtuais e revistas especializadas. **Revisão de Literatura:** Os artigos selecionados foram segmentados de acordo com as classes dos agentes terapêuticos, agrupados em: Penicilinas (amoxicilina, associação de amoxicilina e metronidazol, e amoxicilina com ácido clavulânico), Nitroimidazólicos (metronidazol), Macrolídeos (claritromicina e azitromicina), Lincosamidas (clindamicina), Tetraciclina (doxiciclina e tetraciclina) e Fluoroquinolonas (levofloxacina e moxifloxacina). A associação de amoxicilina e metronidazol se destacou por apresentar melhores resultados. **Conclusão:** Contudo, uma análise individual e criteriosa do quadro clínico e sistêmico do paciente é fundamental para o sucesso do tratamento. Ademais, a prescrição adequada seguindo o princípio da maior dose pelo menor período de tempo deve ser respeitada para proporcionar a adesão completa ao tratamento, diminuir os efeitos colaterais e evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana, promovendo assim melhores resultados para a terapia periodontal não-cirúrgica em pacientes com periodontite.

Palavras-chave: Doença periodontal; Antibióticos; Amoxicilina; Metronidazol; Resistência bacteriana a antibióticos.

ABSTRACT

Castellano SEAM. Systemic antibiotics adjunct to non-surgical periodontal treatment: Literature review [graduation final work]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2022.

Background: Conventional non-surgical periodontal treatment promotes improvements in periodontal clinical parameters. However, limitations related to the persistence of periodontopathogenic biofilm and systemic conditions that negatively affect the host response may limit the desired results. Therefore, the objective of this study was to review the current literature related to the use of systemic antibiotics as an adjuvant therapy to the treatment of periodontitis, in order to elucidate the main aspects related to the selection, indications and recommended dosages for the application of this therapy in clinical practice. The selection of articles was based on the active search for randomized clinical trials, systematic reviews and pioneering studies through virtual libraries and specialized journals. **Literature Review:** The selected articles were segmented according to the classes of therapeutic agents, grouped into: Penicillins (amoxicillin, association of amoxicillin and metronidazole, and amoxicillin with clavulanic acid), Nitroimidazoles (metronidazole), Macrolides (clarithromycin and azithromycin), Lincosamides (clindamycin), Tetracycline (doxycycline and tetracycline) and Fluoroquinolones (levofloxacin and moxifloxacin). The association of amoxicillin and metronidazole stood out for presenting better results. **Conclusion:** However, an individual and careful analysis of the patient's clinical and systemic status is essential for a successful treatment. In addition, adequate prescription following the principle of the highest dose for the shortest period of time must be respected to provide complete adherence to the treatment, reduce side effects and avoid the development of bacterial resistance, thus promoting better results for non-surgical periodontal therapy in patients with periodontitis.

Keywords: *Periodontal diseases; Antibiotics; Amoxicillin; Metronidazole; Drug resistance, Bacterial.*

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória multifatorial, associada à atividade de complexos bacterianos e mediada pelo hospedeiro, que resulta na destruição progressiva do aparato de inserção dental [1]. É considerada uma doença de alta prevalência, que acomete cerca de 45 a 50% da população mundial, além de ser a sexta doença humana mais comum [2]. Sua etiologia está relacionada principalmente ao acúmulo de biofilmes microbianos complexos e estruturados que promovem mudanças ecológicas no microbioma, levando à progressão da periodontite [1]. A colonização desses micro-organismos tem início com espécies pioneiras menos virulentas, que são gradativamente substituídas por espécies mais patogênicas à medida que a disponibilização de nutrientes e oxigênio é alterada, provocando assim uma sucessão microbiana [3].

Clinicamente, a periodontite é caracterizada por sangramento à sondagem, formação de bolsas periodontais com profundidade de sondagem maior ou igual à 5 mm e/ou perda de inserção periodontal em dois ou mais sítios interproximais não adjacentes. Essas características levam à irremediáveis implicações clínicas, que podem estar associadas à ocorrência de recessões gengivais, supurações, aumento da mobilidade dentária, migração patológica e perda dos elementos dentários [1,4].

O objetivo do tratamento periodontal é diminuir a quantidade de biofilmes associados ao dente e seus produtos biológicos como enzimas, endotoxinas, antígenos e demais substâncias que são irritantes aos tecidos periodontais [5]. De modo geral, o tratamento consiste na raspagem e alisamento das superfícies dentárias e pode ser realizado por meio de abordagens não cirúrgicas ou cirúrgicas, dependendo de cada caso.

A terapia periodontal não-cirúrgica é realizada através do debridamento utilizando instrumentos ultrassônicos e/ou manuais, seguido de alisamento da raiz com instrumentos manuais [6]. Existem diferentes protocolos de tratamento, incluindo o debridamento por estágios ou a desinfecção de boca inteira. Contudo, independentemente da modalidade de tratamento adotada, o fator crítico para o sucesso da terapia não-cirúrgica está na eficácia do debridamento radicular e no padrão de higiene oral do paciente [7].

Apesar do tratamento periodontal não-cirúrgico convencional resultar em melhora dos parâmetros clínicos, existem limitações relacionadas à persistência de patógenos em biofilmes de bolsas profundas, furcas e concavidades radiculares [7]. Além disso, condições sistêmicas como diabetes e tabagismo afetam negativamente a resposta do hospedeiro [4] e podem fazer com que a terapia periodontal convencional não modifique a composição do biofilme subgengival o suficiente para que a nova comunidade bacteriana benéfica se estabeleça de maneira definitiva [8]. Diante disso, a literatura apoia o uso de terapias adjuntas associadas à raspagem e alisamento radicular (RAR), a fim de potencializar os efeitos deste tratamento [9, 10].

A antibioticoterapia consiste em uma modalidade adjuvante ao tratamento periodontal, que relaciona o uso sistêmico de antibióticos à terapia periodontal mecânica [8]. É indicada para os estágios mais severos da periodontite ou casos que não respondem bem à terapia mecânica isolada [9], apresentando regimes de administração cautelosos a fim de evitar a ocorrência de resistência bacteriana [11]. O uso de antibióticos sistêmicos combinados à terapia periodontal tem como objetivos suprimir bactérias patogênicas, criar um biofilme saudável, retardar a infecção microbiana e melhorar o controle de infecção e cicatrização periodontal devido à ação dos antibióticos no sistema imunológico [9]. Além disso, a necessidade de repetidas intervenções cirúrgicas pode ser reduzida, principalmente em pacientes comprometidos sistemicamente, como pacientes com que fazem uso de bifosfonatos ou portadores de diabetes mellitus não controlado [4]. Outrossim, a administração de antibióticos favorece o retorno do estado de simbiose e, desta forma, pode proporcionar um efeito adicional em locais pouco influenciados pela terapia mecânica [12].

A literatura atual apresenta uma grande heterogeneidade de estudos envolvendo o uso de antibióticos no tratamento periodontal. Contudo, ainda não há consenso quanto aos aspectos relacionados ao protocolo ideal de administração dos agentes terapêuticos e suas posologias, indicações [13], riscos, efeitos adversos [14] e associações à resistência bacteriana [15], por exemplo. Por estes motivos, é necessário que os profissionais estejam sempre em busca de evidências científicas confiáveis para que a decisão da conduta clínica seja a mais adequada para cada caso. Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura atual relacionada ao uso de antibióticos sistêmicos como terapia adjuvante ao

tratamento da periodontite, a fim de elucidar os principais aspectos relacionados à seleção, indicações e posologias preconizadas para a aplicação desta terapia na prática clínica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A presente seção de revisão de literatura apresenta os principais achados disponíveis referentes à utilização de antibióticos no tratamento das periodontites. Devido às recentes alterações estabelecidas na atual Classificação das Doenças Periodontais [16], existem divergências na comparação entre estudos realizados previamente e após essa nova classificação. Por este motivo, os dados aqui expostos não serão segmentados considerando os diferentes tipos de periodontites, e sim divididos de acordo com as classes dos agentes terapêuticos utilizados na periodontia. Serão elas: Penicilinas (amoxicilina, associação de amoxicilina e metronidazol, e amoxicilina com ácido clavulânico), Nitroimidazólicos (metronidazol), Macrolídeos (claritromicina e azitromicina), Lincosamidas (clindamicina), Tetraciclina (doxiciclina e tetraciclina) e Fluoroquinolonas (levofloxacina e moxifloxacina).

2.1 Penicilinas

Descoberta em 1928 por Alexander Fleming, a penicilina foi aprimorada ao longo dos anos e é amplamente utilizada no tratamento de diversas infecções. Contudo, seu uso indiscriminado pode promover a ocorrência de resistência bacteriana devido à seleção de cepas mais resistentes [17]. Existem vários medicamentos representantes desta classe, como a penicilina G (benzilpenicilina), penicilina V (fenoximetilpenicilina), meticilina, oxacilina, cloxacilina, nafcilina, carbenicilina, ampicilina e amoxicilina. Esta última, a amoxicilina, foi introduzida na década de 70 [18] e será o foco desta seção devido seu importante uso na periodontia.

2.1.1 Amoxicilina

A amoxicilina é um antibiótico Beta-lactâmico (β-lactâmico), que atua interferindo na biossíntese de peptidoglicanos constituintes da parede celular bacteriana, levando à formação de esferoplastos e ativação de enzimas autolíticas mediadas por lise [19]. Por este motivo, é considerada um agente bactericida de amplo espectro de ação, eficaz contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. Além disso, apresenta alta biodisponibilidade oral (70-90%) e picos de concentração plasmática que ocorrem de 1 a 2 horas após sua administração, dependendo da dose. É estável em meio ácido, tem boa absorção pelo trato gastrointestinal, promove metabolismo hepático e sua principal via de eliminação é através dos rins [19].

Amplamente utilizada no tratamento infecções bacterianas, a amoxicilina também é recomendada para o tratamento da periodontite. Diversos estudos têm demonstrado melhoras nos parâmetros clínicos periodontais quando a amoxicilina é utilizada como adjuvante à terapia periodontal convencional de forma isolada ou em associação a outros agentes antimicrobianos (como o ácido clavulânico e o metronidazol, por exemplo). Nesse sentido, um estudo clínico randomizado (ECR), duplo-cego e paralelo comparou a eficácia do uso adjuvante da amoxicilina e do metronidazol (isoladamente ou combinados), no tratamento da doença periodontal avançada [20]. Nesse estudo, 66 participantes foram divididos em quatro grupos: (a) amoxicilina (250 mg) e metronidazol (200 mg); (b) metronidazol (200 mg) e placebo; (c) amoxicilina (250 mg) e placebo; e (d) apenas placebos. Os antimicrobianos foram administrados três vezes ao dia (manhã, tarde e noite) durante sete dias. Os resultados demonstraram que os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem, perda de inserção, sangramento à sondagem, supuração e acúmulo de placa apresentaram efeitos significativamente melhores no grupo que usou a combinação de amoxicilina e metronidazol, em comparação aos grupos que fizeram uso de algum tipo de placebo. Essa combinação também apresentou diferenças microbiológicas significativas tanto em micro-organismos aeróbios quanto em anaeróbios. Também foram observados benefícios nos grupos dos antimicrobianos prescritos isoladamente em comparação ao uso apenas de placebos. Além disso, os

resultados do grupo que utilizou somente amoxicilina foram superiores aos do grupo que utilizou metronidazol isoladamente [20].

O estudo supracitado foi incluído em uma revisão sistemática realizada por Teughles et al. (2020), que avaliaram a eficácia de antimicrobianos sistêmicos adjuvantes em comparação ao debridamento subgengival, a partir da avaliação de 34 estudos. Os melhores resultados foram observados com o uso da combinação da amoxicilina e metronidazol, seguido de apenas metronidazol ou azitromicina. Nenhuma conclusão pôde ser feita para os outros tipos de antimicrobianos, incluindo a prescrição de amoxicilina isoladamente, devido ao baixo número de estudos disponíveis [21].

Em um estudo comparando o uso isolado da amoxicilina e do metronidazol, Feres et al. (2001) demonstraram resultados que corroboram com os resultados encontrados por Rooney et al. (2002), no qual os dois grupos obtiveram uma redução estatisticamente significativa de profundidade de sondagem e ganho de inserção, especialmente nos sítios inicialmente profundos (>6 mm) e intermediários (4-6 mm). Além disso, o uso da amoxicilina foi capaz de estabilizar a gengivite por 90 dias e apresentou maior redução na porcentagem dos sítios com índices elevados de acúmulo de placa, ao passo que a vermelhidão gengival sofreu um aumento após este período no grupo tratado com metronidazol. Quanto aos parâmetros microbiológicos, ambos os grupos foram capazes de reduzir o número de espécies do complexo vermelho (*Bacterioides forsythus, Porphyromonas gingivalis e Treponema denticola).* No entanto, após um ano, observou-se recolonização das espécies em alguns indivíduos do grupo que fez uso da amoxicilina, fato que não ocorreu naqueles que fizeram uso do metronidazol [22].

No que diz respeito às posologias, os estudos relatados apresentaram divergência na administração, ratificando a ideia de que ainda não existe um consenso na literatura quanto à posologia ideal da administração da amoxicilina para o tratamento da periodontite. Nos estudos de Ronney et al. (2002) e Feres et al. (2001), a amoxicilina foi prescrita nas dosagens de 250 e 500 mg, e o metronidazol nas dosagens de 200 e 250 mg, respectivamente. A frequência de ingestão coincidiu em ambos os estudos (três vezes ao dia), contudo o período de prescrição variou de 7 [20] a 14 dias [22].

O aumento da resistência à amoxicilina relacionado às cepas produtoras de β-

lactamases pode justificar a tendência dos estudos atuais priorizarem a associação deste medicamento a outros ao invés de utilizá-lo isoladamente. Ardila et al. (2010), por exemplo, demonstraram que 25,49% das cepas de *P. gingivalis* e 77,77% das cepas de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (coletadas de pacientes com periodontite) eram resistentes à amoxicilina, expressando os maiores percentuais comparados aos demais antibióticos testados *in vitro* [23]. Um outro estudo revelou que mais da metade (52,1%) dos indivíduos com periodontite crônica apresentaram espécies subgengivais β-lactamases-positivas, capazes de inibir o potencial terapêutico da amoxicilina. Todavia, quando estas mesmas cepas foram expostas ao metronidazol, 98,9% foram suscetíveis *in vitro*, favorecendo os benefícios anteriormente descritos da associação destes dois medicamentos [24].

2.1.2 Amoxicilina associada ao metronidazol

Devido à sua excelente ação bactericida contra bactérias anaeróbicas, o metronidazol tem sido amplamente utilizado na periodontia. Seu mecanismo de ação está relacionado à inibição da síntese e danos ao DNA bacteriano através de oxidação, causando quebras de fitas simples e duplas que levam à degradação do DNA e morte celular. Em contrapartida, o metronidazol não apresenta eficácia no metabolismo de bactérias aeróbicas [25].

Um dos primeiros estudos que avaliou a associação do metronidazol com a amoxicilina foi realizado por Winkelhoff et al. (1989). Nesse estudo, 22 pacientes participaram das investigações (11 com periodontite juvenil localizada e 11 com periodontite de progressão rápida), todos apresentando *A. Actinomycetemcomitans*. Após o debridamento subgengival mecânico combinado com o uso dos antibióticos, foram observadas melhoras clínicas em todos os pacientes. Além disso, esse patógeno não foi detectado em nenhum dos participantes na avaliação após 11 meses de acompanhamento [26].

Ao longo dos anos, diversas investigações abordaram este regime de administração. Nesse sentido, ECR e revisões sistemáticas atuais indicam que há evidência moderada a forte de que a RAR associada à amoxicilina e metronidazol é

capaz de promover resultados clínicos superiores em termos de profundidade de sondagem e ganho do nível de inserção clínica, especialmente em bolsas inicialmente profundas (≥6 mm), em comparação com a RAR sozinha, permitindo reduzir a necessidade de terapia periodontal adicional em muitos casos [10,13]. Além disso, essa associação parece alcançar melhores resultados clínicos em 6 e 12 meses após a antibioticoterapia, fato que não é observado para os demais fármacos [27].

Um outro ECR, desta vez realizado em pacientes portadores de periodontite crônica grave, avaliou a eficácia do protocolo de debridamento ultrassônico de boca inteira associado a uma dosagem diferente dessa combinação de antimicrobianos (amoxicilina 375 mg e metronidazol 250 mg), administrada três vezes ao dia, durante 7 dias [28]. Os resultados do grupo teste em relação ao grupo placebo revelaram menor sangramento à sondagem, maior redução da profundidade de sondagem e locais com sondagem ≥5 mm, mais sítios com ganho de inserção clínica ≥2 mm, diminuição da necessidade de retratamento, além de quantidades reduzidas de todos os micro-organismos (*Tannerella forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis)* abaixo dos níveis de detecção. Esses fatores levaram os autores a concluírem que os benefícios clínicos obtidos estão associados à terapia antimicrobiana adjuvante [28].

No entanto, as diferentes prescrições existentes levaram à necessidade do estabelecimento de uma posologia ideal de administração, que foi objeto de investigação da revisão sistemática realizada por McGowan et al. (2017). Esta revisão incluiu 15 ECR e comparou diferentes regimes de administração, sendo eles amoxicilina de 250, 375 e 500 mg e metronidazol de 200, 250, 400 e 500 mg, todos administrados três vezes ao dia, com duração variando entre 3, 7, 10 e 14 dias. Os resultados demonstraram que não houve diferenças clínicas relevantes de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção entre as diferentes doses ou períodos de duração [13], fato que está de acordo com a conclusão da revisão sistemática realizada por Sgolastra et al. (2020), que não observou nenhuma evidência de eficácia para outros fármacos além da amoxicilina e metronidazol adjuvantes ao tratamento convencional em pacientes com periodontite crônica [27].

Embora sejam perceptíveis os benefícios associados à prescrição da amoxicilina e metronidazol em conjunto à RAR, um estudo *in vitro* realizado com

amostras de placa subgengival de 400 pacientes identificou que 15% deles abrigavam cepas resistentes à amoxicilina a 8 mg/L e ao metronidazol a 16 mg/L [29]. Contudo, esse estudo também confirmou que a administração desta associação é capaz de inibir uma gama mais ampla de patógenos periodontais do que os antibióticos individuais, reduzindo o risco de gerar espécies patogênicas resistentes a estes medicamentos. Apesar desta associação ter apresentado o menor nível de resistência detectado entre os antibióticos avaliados, sua prescrição deve ser cautelosa para que a porcentagem de cepas resistentes não aumente [29]. Deste modo, os princípios para o uso responsável determinam que a maior dose do antibiótico deve ser usada pelo menor período de tempo para reduzir os índices de resistência e efeitos adversos. O regime mais apropriado preconiza a administração durante 7 dias de 500/500 mg ou 500/400 mg de amoxicilina e metronidazol, respectivamente [13].

2.1.3 Amoxicilina com ácido clavulânico

Como já visto, a amoxicilina é um agente antimicrobiano bactericida de amplo espectro de ação, que atua na lise da parede celular bacteriana [19]. Contudo, o alto índice de prescrição levou ao aumento da resistência a este medicamento por bactérias que produzem enzimas capazes de hidrolisar o anel β-lactâmico e, desta forma, inibir seu principal mecanismo de ação [15]. Por isso, a associação da amoxicilina com outros antimicrobianos como o ácido clavulânico torna-se mais eficaz, pois ele se liga irreversivelmente às β-lactamases e as impedem de hidrolisar a amoxicilina e outras penicilinas.

Com esta associação, algumas características farmacocinéticas sofrem alterações, de modo que apenas 30 a 40% do fármaco é excretado pela urina e cerca de 30% permanecem ligado às proteínas séricas. Em contrapartida, os padrões de distribuição, meia-vida de uma hora e a metabolização hepática são semelhantes à administração individual da amoxicilina. Já os efeitos colaterais gastrointestinais aumentam, sendo assim recomendada a administração limitada de 500 mg de amoxicilina por dia [30].

De acordo com o estudo de Magnusson et al. (1989), pacientes com periodontite refratária foram beneficiados com a administração de amoxicilina (250 mg) e clavulanato de potássio (125 mg) três vezes ao dia durante 2 semanas, quando associada à RAR executada no período de um mês. Os resultados dessa investigação indicaram que, depois de três meses da terapia, houve a recuperação de 2 mm de inserção nos sítios anteriormente ativos e estabilização da doença periodontal no exame de 12 meses de acompanhamento. Além disso, a profundidade de sondagem diminuiu 2,5 mm nos primeiros 6 meses. Após 9 meses da terapia, a frequência dos sítios que ganharam 1 mm ou mais de inserção aumentou em 10%, assim como a frequência dos locais que diminuíram 1 mm ou mais de profundidade de sondagem aumentou em 15%. Com isso, os autores concluíram que o uso da combinação de amoxicilina e clavulanato de potássio como adjuvante à terapia periodontal não-cirúrgica reduziu a incidência de perda de inserção por pelo menos 12 meses em indivíduos que antes eram refratários ao tratamento [31]. Porém, contrapondo estes resultados, a revisão sistemática realizada por Santos et al. (2016) demonstrou que não há evidências suficientes para estabelecer benefícios adicionais quando antibióticos sistêmicos (dentre eles a amoxicilina com ácido clavulânico) são utilizados para o tratamento da periodontite refratária comparados ao debridamento mecânico isolado [32].

Nesta mesma perspectiva, o ECR realizado por Winkel et al. (1999) não demonstrou benefício dessa combinação de antibióticos à terapia periodontal. Os resultados desse estudo apontaram que não houve efeitos clínicos e microbiológicos adicionais ao tratamento periodontal com o uso da combinação de amoxicilina (500 mg) e ácido clavulânico (125 mg), a cada 8 h durante 10 dias, em comparação aos resultados da terapia periodontal sozinha [33]. Este estudo, por sua vez, foi incluído em uma revisão sistemática que avaliou a eficácia de diferentes antibióticos sistêmicos em combinação com a RAR em pacientes com periodontite crônica não tratada. Os resultados dessa metanálise demonstraram que houve uma redução significativa da profundidade de bolsas moderadas (4-6 mm) e profundas (>6 mm) quando a terapia periodontal foi associada à antibioticoterapia adjuvante, entretanto, nenhum tipo específico de antibiótico demonstrou superioridade aos demais [9].

Esta divergência entre os resultados também foi observada em estudos *in vitro.* Ardila et al. (2010), por exemplo, concluíram que a associação de amoxicilina

com ácido clavulânico foi um dos regimes antibióticos mais ativos contra *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* isolados de placa subgengival em infecções periodontais de adultos suscetíveis aos patógenos isolados [15]. Por outro lado, Gaetti-Jardim et al. (2010) identificaram que 36,8% das espécies resistentes aos antibióticos testados em um estudo *in vitro* eram produtoras de beta-lactamases e que a associação com ácido clavulânico foi ativa em menos da metade dos isolados resistentes à ampicilina ou à amoxicilina, sendo 28,3% dos micro-organismos alvos resistentes à essa combinação [34]. Desta forma, os achados da literatura sugerem que essa associação não é mais eficaz do que a administração de amoxicilina e metronidazol, mas é uma alternativa capaz de ampliar o espectro de ação e inibir espécies resistentes à amoxicilina [35].

2.2 Nitroimidazólicos

Essa classe de antibióticos foi descoberta em 1950 e aprimoradas nos anos subsequentes. Possui amplo espectro contra parasitas, micobactérias e bactérias anaeróbias gram-positivas e gram-negativas. Os representantes de maior destaque são o metronidazol, ornidazol, secnidazol, tinidazol, fexinidazol, dimetridazol [36]. Neste tópico será abordado o uso do metronidazol devido ao seu importante papel na periodontia.

2.2.1 Metronidazol

Este medicamento apresenta excelente biodisponibilidade e concentração plasmática máxima que ocorre em 1a 2 h após administração oral. Seu metabolismo é essencialmente hepático, promovendo excreção urinária e pequena fração biliar com meia-vida de 6 a 10 horas [37]. O seu principal mecanismo de ação causa danos ao DNA bacteriano por oxidação [25], promovendo atividade bactericida e eficácia seletiva contra micro-organismos obrigatoriamente anaeróbios, presentes

em quantidades significativas na microbiota subgengival e relacionados à destruição do aparato de inserção periodontal. Por isso, seu uso tem sido sugerido no tratamento da periodontite combinado à terapia mecânica não-cirúrgica [38].

A fim de avaliar a eficácia do metronidazol em termos de redução da profundidade de sondagem da bolsa e ganho do nível clínico de inserção periodontal, seis ECR realizados com pacientes portadores de periodontite crônica foram incluídos em uma revisão sistemática [39]. Os resultados indicaram uma redução significativa dos parâmetros primários e índice de sangramento à sondagem a favor da RAR associada ao metronidazol. Todavia, nenhuma diferença significativa foi observada na redução da supuração, como também não houve consenso sobre a dosagem ideal devido à heterogeneidade quanto ao regime de administração dos estudos selecionados, que prescreveram dosagens de 400 mg (3 vezes ao dia, durante 10 ou 14 dias) e 200 ou 250 mg (3 vezes ao dia, por 7 dias) [39].

Já o ECR realizado por Feres et al. (2012) comparou o uso do metronidazol sozinho ou associado à amoxicilina no tratamento da periodontite crônica generalizada em 118 indivíduos segmentados em três grupos: placebo, metronidazol (400 mg, 3 vezes ao dia, por 14 dias) e associação de amoxicilina e metronidazol (500/400 mg, 3 vezes ao dia, por 14 dias). A administração dos antibióticos foi realizada imediatamente após a primeira sessão de RAR. Houve monitoramento durante 12 meses após a terapia e os resultados indicaram que os dois grupos que fizeram uso de antibióticos apresentaram menos sítios com profundidade de sondagem ≥5 mm e ganho de inserção clínica em locais com profundidade de sondagem inicialmente intermediários (4-6 mm) e profundos (≥7 mm), quando comparado ao grupo controle. Na análise do risco de progressão da doença, os grupos testes apresentaram menos indivíduos com alto risco de progressão da doença (metronidazol = 11, amoxicilina e metronidazol = 9) em comparação ao grupo que recebeu somente RAR, o qual apresentou 25 pacientes com alto risco, o que clinicamente se traduz em mais de 9 sítios com profundidade de sondagem ≥5 mm. Apesar do protocolo de amoxicilina e metronidazol ter apresentado ligeira superioridade nos parâmetros clínicos, a conclusão demonstrou que os dois protocolos são eficazes para o tratamento da periodontite crônica generalizada [40].

Considerando os aspectos microbiológicos, a mesma população supracitada foi analisada em outro estudo, que objetivou a avaliar as alterações da microbiota

subgengival através da comparação de 40 espécies entre os grupos de tratamento. Aos 12 meses, todas as bactérias do complexo vermelho e laranja tiveram níveis estatisticamente mais baixos em ambos os grupos que usaram antibióticos, além de demonstrar aumento nas espécies de *Actinomyces* compatíveis com o hospedeiro. Já no grupo que realizou a RAR associada ao placebo, houve apenas redução inicial dos patógenos, visto que as espécies se recuperaram parcialmente após um ano. Os resultados revelaram que o tratamento com metronidazol associado à amoxicilina resultou em redução mais rápida dos principais patógenos periodontais em comparação ao uso do metronidazol isoladamente [41].

Esse fato pode ser observado no estudo *in vitro* realizado por Rams et al. (2014), que coletaram placa subgengival de 400 pacientes com periodontite crônica e demonstraram que 30,3% deles apresentavam amostras de biofilme resistentes ao metronidazol, sendo espécies quase exclusivamente não anaeróbicas (incluindo *Streptococcus constellatus*, *Enterococcus faecalis e Streptococcus aureus*). Além disso, em relação aos patógenos periodontais anaeróbicos, a resistência ao metronidazol raramente foi observada [29]. Contudo, o estudo realizado por Ardila et al. (2010), demonstrou que 21,56% dos isolados de *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* coletados da placa subgengival eram não suscetíveis ao metronidazol, indicando melhor eficácia quando associado à amoxicilina [23].

2.3 Macrolídeos

Os macrolídeos são antibióticos de amplo espectro que atuam como moduladores altamente seletivos da síntese de proteínas, fazendo com que o ribossomo ligado à molécula de antibiótico seja incapaz de polimerizar as sequências de aminoácidos específicos das proteínas. Esta classe é representada pelos antibióticos eritromicina, fidaxomicina, telitromicina, claritromicina e azitromicina [42], porém apenas os dois últimos serão abordados nesta revisão devido suas aplicações na odontologia.

2.3.1 Claritromicina

O uso da claritromicina para o tratamento da periodontite se deve ao seu amplo espectro de ação, que atua contra os principais periodontopatógenos e apresenta propriedades farmacológicas capazes de elevar a concentração do agente terapêutico no tecido gengival inflamado mais do que no soro sanguíneo [43]. Isso acontece porque os fibroblastos e as células epiteliais escamosas orais acumulam ativamente este antibiótico e são capazes de alcançar concentrações 3,3 vezes maiores do que o mesmo em níveis extracelulares, mantendo níveis terapêuticos no líquido crevicular gengival. Além disso, esse antibiótico é capaz de agir no interior das células epiteliais que foram invadidas por *A. actinomycetemcomitans* ou *P. gingivalis* [44].

De acordo com a revisão sistemática de Keestra et al. (2014), que incluiu a avaliação da claritromicina, o uso de antibióticos sistêmicos adjuntos ao tratamento da periodontite crônica é justificado por uma infecção microbiana retardada e melhor controle de infecção e cicatrização periodontal, uma vez que eles são capazes de auxiliar o sistema imunológico suprimindo as espécies microbianas alvo [9]. Em concordância com os benefícios descritos por Keestra et al. (2014), os resultados de um ECR realizado com 40 pacientes portadores de periodontite agressiva generalizada demonstraram que o uso adjuvante de 500 mg de claritromicina (a cada 12h, por 3 dias) proporcionou médias mais baixas de profundidade de sondagem para bolsas ≥7 mm aos 6 meses, além da redução da contagem de DNA de *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* quando comparados apenas ao protocolo de debridamento periodontal de boca toda realizado em sessão única [45].

Esta mesma posologia de claritromicina foi utilizada em um outro ECR conduzido por Bechara Andere et al. (2018), desta vez avaliando o uso adjunto da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) em pacientes que também apresentavam periodontite agressiva. Quatro protocolos de tratamento com debridamento periodontal ultrassônico foram aplicados, sendo eles associados à administração de: (a) placebo (2 vezes ao dia por 3 dias); (b) claritromicina 500 mg (2 vezes ao dia por 3 dias), (c) aPDT (aplicação única) e placebo (3 dias); e (d) claritromicina 500 mg e aPDT (aplicação única). Os resultados indicaram que todas

as terapias obtiveram redução na profundidade de sondagem, aumento no nível de inserção clínica e diminuição do sangramento na sondagem em comparação com o *baseline*. Entretanto, após 6 meses, houve melhor eficácia nos grupos que associaram a claritromicina ao debridamento periodontal ultrassônico e observou-se que a aplicação única de aPDT adicionou benefícios clínicos a curto prazo, mas não superiores ao tratamento com antibiótico. Por estes motivos, os autores concluíram que a associação com a claritromicina traz melhores vantagens em termos de parâmetros clínicos periodontais [46].

Um outro ECR realizado pelo mesmo grupo de pesquisa avaliou a eficácia de dois protocolos antibióticos adjuntos à terapia periodontal [47]. Neste ECR, 46 pacientes com periodontite agressiva generalizada foram distribuídos em dois grupos (n=23). O primeiro grupo fez uso de amoxicilina e metronidazol (500/400 mg, 3 vezes ao dia) e o segundo fez uso de claritromicina (500 mg, 2 vezes ao dia), ambos iniciados imediatamente após a sessão de debridamento periodontal de boca toda e administrados durante 7 dias. Os resultados indicaram melhoras significativas nos dois grupos em relação aos parâmetros clínicos analisados (profundidade de sondagem, nível clínico de inserção, recessão gengival, índice de placa boca toda e sangramento à sondagem) três e seis meses após o tratamento. Em relação aos parâmetros microbiológicos, ambos os grupos promoveram redução considerável das contagens de *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*, enquanto que somente a claritromicina reduziu as contagens de *Fusobacterium nucleatum*. Em relação aos efeitos adversos, 78,26% dos pacientes relataram a ocorrência de pelo menos um efeito adverso. Contudo, àqueles que fizeram uso da claritromicina relataram sintomas mais toleráveis, de modo que não houve interrupções de uso nesse grupo, enquanto que dois pacientes do grupo amoxicilina e metronidazol interromperam a ingestão antibiótica devido a ocorrência de dores estomacais e vômitos. Apesar desses benefícios, os resultados observados indicam que a terapia adjunta com claritromicina não foi superior à associação de amoxicilina e metronidazol. No entanto, essa pode ser uma alternativa no tratamento da periodontite grave em pacientes jovens, especialmente àqueles que apresentam hipersensibilidade à amoxicilina [47].

Tendo em vista o potencial uso da claritromicina no tratamento periodontal não-cirúrgico, sua administração deve ser criteriosa a fim de evitar o

desenvolvimento de cepas resistentes. Nesse sentido, a atividade inibitória da claritromicina contra 87 cepas de *A. actinomycetemcomitans* foi analisada em um estudo *in vitro* que indicou alta eficácia deste antibiótico por sua capacidade de eliminar 94% das cepas a uma concentração de ≤2,0 µg/ml [48].

2.3.2 Azitromicina

Sendo um dos principais representantes da classe dos macrolídeos, a azitromicina se destaca pelo seu mecanismo de ação com atividade bacteriostática capaz de inibir a síntese proteica bacteriana e o *quórum sensing* (comunicação intra e interespécies), reduzir a formação de biofilme, além de acumular-se nos fagócitos [49]. Suas características farmacocinéticas indicam uma biodisponibilidade de aproximadamente 37%, alcançando as concentrações plasmáticas máximas após 2 horas da ingestão de uma dose oral única de 500 mg e rápida distribuição do plasma para os tecidos, sendo excretada principalmente pelas vias fecais e apenas 6% através das vias urinárias [50].

Teughels et al. (2020) realizaram uma revisão sistemática que incluiu 34 artigos e avaliou a eficácia dos antimicrobianos sistêmicos associados ao debridamento subgengival quando comparados a terapia mecânica isolada. Sete estudos incluíram a azitromicina e apresentaram resultados controversos em vários aspectos, com posologias de 500 mg que variaram entre prescrições de 1 a 3 vezes por dia e duração de 3 a 5 dias. Os resultados desta revisão constataram que a abordagem mais relevante foi demonstrada pela associação do metronidazol e amoxicilina, sendo que o uso da azitromicina teve um impacto significativo, mas em menor magnitude, pois após um ano observou-se que o ganho de inserção clínica foi mantido e houve redução das bolsas inicialmente profundas. Entretanto, o nível de evidência para os benefícios clínicos mencionados foi avaliado como moderado devido à heterogeneidade dos estudos [21].

Um recente ECR controlado avaliou o uso da azitromicina como adjuvante ao tratamento periodontal em indivíduos com periodontite estágio III ou IV. O estudo contou com 40 pacientes que receberam antibioticoterapia sistêmica (n = 20,

azitromicina 500 mg/dia por 3 dias) ou placebo (n = 20). A variável de desfecho primário considerada foi o número de locais com profundidade de sondagem ≥5 mm e sangramento à sondagem na reavaliação de 6 meses. Como resultado, foram observadas melhorias equivalentes e significativas nos parâmetros periodontais, pois ambos os tratamentos foram capazes de curar 90% dos locais afetados em mais da metade dos indivíduos. Além disso, o uso adjuvante de antibioticoterapia reduziu as contagens totais de *Campylobacter rectus*, *P. gingivalis*, e *A. Actinomycentemcomitans* comparados com a RAR isolada e a conclusão indicou que o uso empírico da azitromicina no tratamento da periodontite generalizada estágio III/IV é infundado [51].

Em contrapartida, uma outra revisão sistemática que avaliou o uso da azitromicina como adjuvante à terapia periodontal não-cirúrgica demonstrou que há um benefício clínico adicional, particularmente em bolsas inicialmente profundas (≥6 mm), reduzindo a necessidade de terapia cirúrgica quando a azitromicina é administrada [52]. Entretanto, sua prescrição deve ser feita com cautela em pacientes passíveis de se beneficiarem com a terapia, evitando assim a ocorrência de resistência bacteriana. Além disso, há necessidade de mais estudos para confirmar esses achados [52].

No que diz respeito aos diferentes protocolos de tratamento periodontal, um ECR comparou a eficácia da azitromicina associada à RAR realizada em boca inteira em 24 horas ou RAR realiza por quadrantes em quatro sessões semanais [53]. Nesse estudo, 34 indivíduos com periodontite generalizada estágio III e IV foram distribuídos em dois grupos, com prescrição de azitromicina 500 mg/dia por 3 dias. Os resultados inferiram que houve melhoras nos dois protocolos de tratamentos quanto a profundidade de sondagem e nível de inserção clínica. Todavia, o grupo de RAR de boca inteira apresentou valores médios mais baixos de carga bacteriana total e de espécies do complexo vermelho como *P. gingivalis, T. denticola* e *T. forsythia* [53].

Conforme mostrado, existe uma gama de antibióticos utilizados como adjuvantes no tratamento periodontal e, por isso, a possibilidade de resistência bacteriana deve ser sempre levada em consideração pelo cirurgião-dentista. Neste sentido, um estudo *in vitro* observou que nenhuma cepa isolada de *Fusobacterium spp., Prevotella intermedia/nigrescens, P. gingivalis e A. actinomycetemcomitans* de

pacientes com periodontite crônica preexistente e abscesso periodontal se mostrou resistente à azitromicina, fato não observado com os demais antibióticos testados [54].

2.4 Lincosamidas

As lincosamidas possuem espectro de ação semelhante aos macrolídeos. Nesta classe estão o antibiótico natural lincomicina e seus derivados semissintéticos, como a clindamicina. Ambos possuem atividade biológica bacteriostática contra bactérias gram-positivas e também protozoários, entretanto, a clindamicina é mais ativa no tratamento de infecções bacterianas [55] e será o objeto desta revisão.

2.4.1 Clindamicina

O mecanismo de ação da clindamicina atua através da inibição da síntese de ácidos nucleicos bacterianos, agindo exclusivamente à subunidade 50S dos ribossomos. Desta forma, apresenta atividade bacteriostática contra muitas bactérias aeróbias e anaeróbias gram-positivas e anaeróbias gram-negativas, além de ter baixa toxicidade e ser rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo excretada através da urina e da bile [56].

Este medicamento é frequentemente utilizado no tratamento infecções bacterianas sistêmicas e também recomendado para o tratamento da periodontite. A literatura tem demonstrado efeitos benéficos nos parâmetros clínicos periodontais quando a clindamicina é utilizada como adjuvante à terapia periodontal convencional. Neste contexto, o estudo realizado por Gordon et al. (1990) demonstrou diminuição de 8% para 0,5% na taxa anual de incidência de doença periodontal ativa nos sítios com perda de inserção ≥3 mm ou ocorrência de abscesso periodontal. Além disso, foi relatado ganho de inserção clínica de 2 mm

em 6 meses e de 1,5 mm em 24 meses. Também foi observada uma redução do sangramento à sondagem, que diminuiu 19,5% após 12 meses e 13,9% em 24 meses. Com isso, os autores chegaram à conclusão de que uso deste antimicrobiano foi eficaz no controle da extensão e da taxa de progressão da periodontite refratária, ao ser usado na posologia de 150 mg de clindamicina, 4 vezes ao dia, durante 7 dias [57].

Resultados clínicos semelhantes também foram observados em um estudo comparativo que incluiu 48 pacientes com periodontite de progressão rápida [58]. Nesse estudo, todos os pacientes foram submetidos ao tratamento periodontal não-cirúrgico em duas etapas e depois foram divididos em 4 grupos: doxiciclina (200 mg, 1 vez ao dia, por 8 dias), metronidazol (500 mg, 2 vezes ao dia, por 8 dias), clindamicina (150 mg, 4 vezes ao dia, por 8 dias) ou nenhum tratamento com antibióticos. Observou-se uma redução significativa na profundidade de sondagem e maior ganho de inserção clínica após 6 e 24 meses da segunda etapa do tratamento e início da antibioticoterapia nos grupos que fizeram uso de metronidazol e clindamicina. O sangramento à sondagem e as contagens de *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* também apresentaram maior redução nos grupos com metronidazol e clindamicina e, portanto, estes antibióticos foram considerados os mais eficazes [58].

No entanto, estes resultados não foram sustentados por uma metanálise que avaliou diversos antibióticos, incluindo um ECR comparativo relacionado ao uso da clindamicina e RAR *versus* RAR em 21 indivíduos com periodontite agressiva. Nesta metanálise, a certeza de evidência encontrada foi muito baixa, apesar dos resultados indicarem melhora a longo prazo do nível de inserção clínica (diferença média de 1,70 mm) e profundidade de sondagem (diferença média de 1,80 mm), favorecendo o uso da clindamicina em associação à RAR. Esta mesma revisão indicou que não houve diferença entre os resultados da clindamicina *versus* metronidazol ou doxiciclina, pois os estudos selecionados não apresentaram diferenças em termos de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção entre os grupos [59].

Levando em consideração os benefícios supracitados, é importante atentar-se às consequências do uso indiscriminado dos agentes antimicrobianos devido à resistência de patógenos periodontais. O estudo *in vitro* mencionado anteriormente,

que foi realizado com amostras de biofilme subgengival de 400 pacientes diagnosticados com periodontite crônica, identificou que 93,8% das cepas de *A. actinomycetemcomitans* exibiram resistência *in vitro* à clindamicina, enquanto que as cepas de *P. gingivalis* raramente apresentaram tal efeito e apenas três pacientes apresentaram cepas de *E. faecalis* não suscetíveis à clindamicina [29]. Em contrapartida, no estudo realizado por Ardila et al. (2010), foi observado que em amostras da placa subgengival de 76 pacientes, apenas 23,52% dos isolados de *A. actinomycetemcomitans e P. gingivalis* eram resistentes à clindamicina [23].

2.5 Tetraciclina

Os primeiros compostos deste grupo foram a clortetraciclina e a tetraciclina, presentes há mais de 70 anos na medicina e aprimoradas ao longo das décadas em derivados semissintéticos de segunda e terceira geração, representados pela doxiciclina, minociclina e glicilciclina tigeciclina [60]. A tetraciclina e a doxiciclina serão o alvo desta etapa da revisão em busca das evidências relacionadas à aplicação sistêmica destes antimicrobianos no tratamento da periodontite.

2.5.1 Tetraciclina

A tetraciclina foi um dos primeiros antibióticos aprovados para uso em meados de 1950 e atua na subunidade 30S dos ribossomos bacterianos, impedindo a síntese de proteínas. Com atividade essencialmente bacteriostática, afeta o crescimento celular através de mecanismos da membrana [61], além de inibir a colagenase (metaloproteína que ocasiona a degradação do colágeno em tecidos inflamados) e também osteoclastos, possibilitando o reparo dos sítios afetados pelo caráter inflamatório da doença periodontal [62].

Quanto à farmacocinética, a tetraciclina possui absorção de 25 à 60% através do trato gastrointestinal, porém essa taxa é reduzida comparada aos medicamentos

mais recentes desta classe por ser menos lipofílica e mais instável quando ingerida com carboidratos, gorduras ou proteínas, diminuindo para o máximo de 50%. Já a sua excreção ocorre majoritariamente pelas vias renais e biliares, restando apenas 5% em forma de metabólitos [63].

Uma recente revisão sistemática, baseada em 45 ECR envolvendo 2664 participantes, avaliou diferentes antimicrobianos sistêmicos usados como um complemento ao debridamento mecânico em pacientes com periodontite agressiva, incluindo o uso da tetraciclina. No entanto, a certeza de evidência encontrada foi muito baixa para assegurar uma diferença na melhora do nível de inserção clínica a longo prazo para o grupo que fez uso desse antibiótico [59].

Há décadas, o estudo clássico realizado por Lindhe et al. (1983) demonstrou resultados semelhantes ao investigar o efeito da baixa dosagem de tetraciclina em voluntários portadores de doença periodontal avançada [64]. Nesse estudo, todos receberam RAR em apenas dois quadrantes da boca e, em seguida, a amostra foi separada em dois grupos. O primeiro grupo fez uso de cloridrato de tetraciclina (250 mg, 4 vezes/dia por 2 semanas, seguido de 250 mg, 1 vez/dia, nas 48 semanas subsequentes) enquanto a outra parte dos participantes recebeu apenas placebo. Os resultados indicaram que pacientes com excelente controle de placa no grupo teste obtiveram melhoras clínicas semelhantes àquelas obtidas apenas com RAR convencional no grupo controle. E, surpreendentemente, aqueles que não receberam RAR e foram tratados com o antibiótico apresentaram uma microbiota subgengival quase desprovida de bactérias e com sinais significativos de redução da gengivite, profundidade de sondagem e leve ganho de inserção [64].

Observações semelhantes foram realizadas por Listgarten et al. (1978) em um estudo com 12 pacientes portadores de periodontite crônica, os quais foram submetidos à RAR em apenas um lado da dentição. Apenas 6 indivíduos receberam cloridrato de tetraciclina na posologia de 250 mg, 4 vezes ao dia, por 2 semanas e após um intervalo de 4 semanas repetiram este mesmo regime de administração. Os autores verificaram que os locais que receberam apenas RAR mostraram melhora clínica acentuada com a redução do índice de placa, índice gengival e profundidade de sondagem até a oitava semana pós tratamento, semelhantes aos resultados da terapia combinada com tetraciclina. Esta última, porém, obteve proporções de células cocóides maiores e bastonetes móveis/espiroquetas menores. Além disso,

sítios tratados apenas com tetraciclina obtiveram melhora em oito semanas, assim como demonstrado por Lindhe et al. (1983). Todavia, a composição microbiana e as características do tecido mostraram um efeito rebote significativo em relação aos valores do *baseline* [65].

Refutando os achados anteriores, Ramberg et al. (2001) avaliaram os efeitos a curto e longo prazo do tratamento não-cirúrgico associado à tetraciclina com a mesma dosagem de cloridrato de tetraciclina (250 mg, 4 vezes ao dia) utilizada por Lindhe et al. (1983), desta vez em um período de 3 semanas. As observações apontaram que o uso concomitante da tetraciclina promoveu melhores resultados à terapia mecânica após 1 ano, além de possibilitar um ganho de inserção quase 3 vezes maior no grupo teste quando comparado ao grupo controle. Entretanto, este benefício não foi mantido a longo prazo, conforme observado no acompanhamento realizado após 13 anos [66].

Mesmo com resultados controversos, a tetraciclina foi amplamente prescrita no decorrer dos anos, o que ocasionou aumento da resistência bacteriana. Segundo um estudo realizado por Lotufo et al. (2001), foi observada resistência de 75% das cepas de *B. forsythus* presentes em amostras de placa subgengival de 105 pacientes portadores de periodontite. Por este motivo, os autores recomendaram o uso do metronidazol e da amoxicilina, que foram significativamente mais eficientes comparados à tetraciclina e ciprofloxacina [67]. Esta mesma porcentagem também foi verificada por Olsvik e Tenover (1993), que recomendaram a realização de teste de suscetibilidade antes de utilizar a tetraciclina como terapia adjuvante em casos de periodontite refratária [68]. A resistência apontada nestes estudos se deve aos mecanismos que limitam o acesso da tetraciclina aos ribossomos, como o efluxo do medicamento para o exterior da célula e/ou redução da sua absorção através de proteínas citoplasmáticas que insensibilizam o ribossomo ou inativam a droga [69].

2.5.2 Doxiciclina

Em 1967 este antimicrobiano análogo à tetraciclina foi aprovado para uso. Dentre outros atributos, a doxiciclina exibe amplo espectro de ação [61] e apresenta

evolução de algumas características farmacocinéticas em relação à primeira geração, como melhora da absorção oral e aumento da lipofilia, resultando em uma biodisponibilidade de 95% e melhor estabilidade frente aos alimentos. Ademais, atinge concentrações máximas após 2 a 3 horas de ingestão, se acumulando mais nos órgãos excretores do que no soro sanguíneo, com meia-vida de eliminação longa variando de 12 a 25 horas e excreção pela urina e fezes. No que diz respeito ao mecanismo de ação, este é similar à tetraciclina, apresentando atividade bacteriostática e ação-anti-inflamatória [63].

O uso deste medicamento no tratamento da periodontite crônica está reportado na literatura em estudos como a revisão sistemática de Kestra et al. (2014), que incluiu 45 estudos que avaliaram antibióticos sistêmicos em combinação com a RAR no tratamento da periodontite crônica. Nessa revisão sistemática, foram incluídos dezoito estudos que utilizaram a doxiciclina, sendo 14 em baixa dosagem e 4 em alta. Apesar da associação do metronidazol e amoxicilina ter sido mais eficaz quando comparada aos efeitos do uso isolado do metronidazol, e este melhor do que a azitromicina, a doxiciclina também foi avaliada e ficou classificada entre os dois últimos antimicrobianos (metronidazol e azitromicina) em termos de eficácia à curto prazo, porém seus os efeitos parecem ter desaparecido após um ano do tratamento [9].

Uma das características favoráveis da doxiciclina é a versatilidade do seu uso em doses subantimicrobianas, atuando como um agente modulador do hospedeiro devido a capacidade de inibir colagenases. De acordo com a revisão sistemática realizada por Smiley et al. (2015), que incluiu 11 estudos, o nível de certeza de evidência para o uso da doxiciclina nestas dosagens associada à RAR foi considerado moderado e resultou em ganho médio de 0,35 mm de inserção, do mesmo modo que as doses antimicrobianas, as quais foram analisadas separadamente através de 24 estudos [70]. Apoiando estes resultados, uma recente revisão sistemática de Munasur et al. (2020) indicou que a extensão de dois anos de duração de dose subantimicrobiana de doxiciclina adjuvante com debridamento mecânico pode melhorar os níveis séricos de proteína C reativa e metaloproteinases sistêmicas [71].

Vyas et al. (2019) também observaram o efeito anticolagenase da doxiciclina, que impediu a destruição do tecido e auxiliou na regeneração óssea em um estudo

avaliando seu uso como adjuvante à RAR em pacientes com periodontite crônica. Nesse estudo, ambos os grupos foram submetidos à RAR, no entanto o grupo teste recebeu terapia adjunta com administração de doxiciclina (100 mg, 2 vezes ao dia no primeiro dia e 1 vez ao dia durante 14 dias). Os dois protocolos de tratamentos apresentaram melhoras dos parâmetros clínicos, no entanto, diferenças significativas favoráveis nos valores de índice gengival, profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica foram observadas após três meses naqueles que receberam o antibiótico [72].

Buscando comparar a administração da doxiciclina em relação à associação de amoxicilina e metronidazol, Baltacioglu et al. (2011) realizaram um estudo piloto em pacientes com periodontite agressiva generalizada. Neste estudo, 38 pacientes receberam RAR em sessão única e foram divididos em 3 grupos: amoxicilina e metronidazol (250 mg cada, 3 vezes ao dia, durante 10 dias), doxiciclina (200 mg no primeiro dia e 100 mg por dia, durante 14 dias) ou nenhum antibiótico. Os parâmetros analisados foram profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice gengival, sangramento gengival e índice de placa, os quais foram mensurados no início do estudo e após dois meses de tratamento. Os resultados apresentaram melhoras dos três grupos, com destaque àqueles que utilizaram antibióticos. Todavia, o maior êxito foi alcançado pelo uso do metronidazol e amoxicilina, o que possibilitou a conclusão pelos autores de que ambos os tratamentos com antibióticos tiveram benefícios clínicos adicionais sobre a RAR e reduziram a necessidade de cirurgia periodontal, principalmente em bolsas inicialmente profundas ≥7 mm [73].

Em relação à susceptibilidade das cepas de *A. actinomycetemcomitans* presentes em pacientes com periodontite, resultados favoráveis foram encontrados com o uso da doxiciclina em uma concentração inibitória mínima em organismos planctônicos [74]. Em contrapartida, Rams et al. (2014) identificaram que 46,9% das cepas de *A. actinomycetemcomitans* exibiram resistência *in vitro* à doxiciclina à 4 mg/L [29].

2.6 Fluoroquinolonas

Este grupo é formado por fármacos derivados do ácido nalidixílico, pertencentes a diferentes gerações. A primeira geração é representada pelos antimicrobianos ciprofloxacina, ofloxacina e norfloxacina, que atuam principalmente contra micro-organismos gram-negativos e alguns gram-positivos. A segunda geração oferece melhor eficácia contra micro-organismos gram-positivos e é composta pela levofloxacina. Já a terceira geração, representada pelos fármacos gatifloxacina e moxifloxacina, apresenta evolução da cobertura contra bactérias gram-positivas anaeróbias [75]. A seguir serão abordados os fármacos levofloxacina e moxifloxacina, devido a maior interação com a periodontia.

2.6.1 Levofloxacina

Considerada uma fluoroquinolona de segunda geração, a levofloxacina possui amplo espectro e atua através da inibição da DNA-girase bacteriana, uma topoimerase do tipo II. Todavia, comparada aos demais medicamentos desta classe, demonstra atividade moderada contra anaeróbios. Além disso, apresenta biodisponibilidade oral de aproximadamente 100%, sendo pouco afetada quando ingerida com alimentos. As concentrações plasmáticas são alcançadas no máximo em 2,4 horas e são rapidamente distribuídas pelo corpo, fazendo com que as concentrações nos tecidos ou fluídos corporais sejam mais elevadas do que as observadas no plasma. A excreção ocorre essencialmente através das vias urinárias, sendo 80 a 85% da droga eliminada em um período de 24 h [76].

É um medicamento que costuma ser frequentemente utilizado para o tratamento de infecções bacterianas no trato respiratório e urinário, porém a literatura apresenta poucos estudos reportando o uso da levofloxacina adjunto ao tratamento periodontal. Um estudo pioneiro realizado por Pradeep et al. (2014) avaliou os efeitos clínicos e microbiológicos da levofloxacina (500 mg, 1 vez ao dia, durante 10 dias) adjuvantes à RAR em pacientes com periodontite crônica. Os

resultados do grupo teste, após 6 meses, evidenciaram melhoras significativas nos valores médios de redução de profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica, além de constatar maior redução no número de bolsas periodontais positivas para *A. actinomycetemcomitans*, quando comparados ao grupo controle negativo. Contudo, não houve diferenças quanto ao índice gengival, índice de placa e porcentagem de sangramento à sondagem. Os autores destacaram o benefício do regime de administração diária única, sendo uma possibilidade para superar a diminuição na adesão do tratamento e consequentemente evitar a resistência bacteriana [77].

Além disso, um estudo *in vitro* demonstrou que 85% dos patógenos isolados de 71 pacientes com infecções odontogênicas eram suscetíveis a ação da levofloxacina, sendo esta porcentagem mais elevada do que as obtidas pela penicilina, clindamicina e doxiciclina. Ademais, observou-se taxas de suscetibilidade à levofloxacina de 100% para *Neisseria* spp. e *P. intermedia*, bem como 73% para *Prevotella oralis* e outros anaeróbios [78]. Entretanto, apesar dos resultados promissores com o uso deste antimicrobiano, a literatura ainda carece de mais estudos, incluindo revisões sistemáticas que possam mensurar o nível de eficácia para o uso da levofloxacina adjunta ao tratamento da periodontite.

2.6.2 Moxifloxacina

Este antibiótico possui um amplo espectro de ação e atividade bactericida, sendo capaz de atingir cepas resistentes à penicilina, macrolídeos, tetraciclinas e outras fluoroquinolonas [79]. Seu principal mecanismo de ação age por meio de ligações a diferentes sítios moleculares das enzimas DNA-girase e DNA-topoisomerase IV envolvidas na replicação do DNA, permitindo a redução da resistência cruzada comparado as fluoroquinolonas mais antigas [80]. Além disso, a moxifloxacina apresenta uma biodisponibilidade absoluta de 90% e promove excelente penetração dos tecidos do trato respiratório, o que permite a administração apenas uma vez ao dia (400 mg) e redução dos efeitos adversos. Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 12 h e ocorre através dos

hepatócitos e vias renais [81,82]. Além disso, a moxifloxacina tem se destacado na odontologia devido às melhoras significativas que tem apresentado na redução do crescimento intracelular de cepas de *P. gingivalis* e *A. Actinomycetemcomitans* comparado aos demais antimicrobianos [83].

Levando em consideração as características relatadas, Ardila et al. (2015) analisaram a eficácia clínica e microbiológica da moxifloxacina no tratamento da periodontite agressiva generalizada. Para isso, um ECR foi realizado com 40 pacientes submetidos a RAR e divididos em dois grupos. O grupo teste recebeu moxifloxacina (400 mg, 1 vez ao dia, por 7 dias) e o grupo controle fez uso de placebo. Todos os pacientes aderiram ao tratamento e nenhum relatou efeito adverso. Os resultados indicaram que, aos 6 meses, ambos os grupos obtiveram uma redução significativa de profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, porém aqueles que receberam moxifloxacina mostraram superioridade nestes parâmetros, além de apresentarem maior redução na frequência dos sítios com profundidade de sondagem ≥6 mm. Ademais, o tratamento adjuvante com moxifloxacina reduziu as contagens subgengivais de *A. actinomycetemcomitans* a níveis indetectáveis após 3 e 6 meses, assim como promoveu redução significativa nos níveis de *P. gingivalis e T.forsythia* em comparação ao grupo placebo [84].

Utilizando a mesma posologia aplicada no ECR anterior, Guentsch et al. (2008) compararam os efeitos da moxifloxaxina (400 mg, 1 vez ao dia, por 7 dias) aos da doxiciclina (200 mg no primeiro dia, seguido de 100 mg por dia, durante 9 dias) em indivíduos com periodontite crônica grave que foram aleatoriamente distribuídos em três grupos (controle negativo, moxifloxacina e doxifloxacina) após a realização de RAR. Os três tratamentos levaram a diminuições significativas na profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica. Entretanto, os resultados foram mais significativos no grupo que fez uso da moxifloxacina do que nos outros dois aos 6 e 12 meses após a terapia. Além disso, a moxifloxacina se mostrou mais eficaz do que a doxiciclina na redução de patógenos periodontais, interleucina-8 e as enzimas neutrófilas no período de até 12 meses após o tratamento [85].

Apoiando o sucesso clínico do uso da moxifloxacina no tratamento adjuvante para pacientes com periodontite, o estudo *in vitro* realizado por Ardila et al. (2010) demonstrou que 100% das cepas de *A. actinomycetemcomitans e P. gingivalis* foram suscetíveis a este antibiótico [23]. Além disso, Milazzo et al. (2002)

demonstraram que o regime terapêutico utilizado é capaz de alcançar concentrações que podem extinguir a maioria dos anaeróbios inibidos *in vitro* [86]. Corroborando com estes achados, Tomás et al. (2007) indicaram que a moxifloxacina pode ser uma alternativa contra anaeróbios obrigatórios, principalmente para pacientes alérgicos, intolerantes ou com resposta ausente aos demais antimicrobianos [87].

3 DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura científica relacionada ao uso de antibióticos sistêmicos como terapia adjuvante ao tratamento da periodontite a fim de elucidar os principais aspectos relacionados à seleção, indicações e posologias preconizadas para a aplicação desta terapia na prática clínica. Por este motivo, os aspectos abordados nesta discussão têm o intuito de auxiliar o cirurgião-dentista na tomada de decisões quanto a prescrição de antibioticoterapia associada ao tratamento periodontal não-cirúrgico.

É importante destacar que, devido a Classificação das Doenças e Condições Periodontais definida a partir do Workshop Mundial de 2017, as periodontites crônica e agressiva foram reclassificadas como uma única doença, visto que não havia evidências suficientes para diferenciá-las de acordo com suas características fisiopatológicas [88]. Ademais, a atual classificação permite classificar as periodontites de acordo com seus graus e estágios, reduzindo uma limitação do antigo sistema de classificação que não possibilitava a captura de dimensões importantes da doença a nível individual [1]. Por incorporar evidências de diferentes anos de publicação, os estudos descritos nessa revisão de literatura foram agrupados de acordo com as classes dos agentes terapêuticos e não pela classificação das doenças periodontais.

Diante da revisão dos estudos mencionados, é possível encontrar evidências bastante positivas quanto aos benefícios clínicos nos parâmetros periodontais relacionados ao uso dos antibióticos sistêmicos adjuvantes ao tratamento periodontal não-cirúrgico [9,10,21,27].

Todavia, desfechos antagônicos também foram demonstrados por estudos como o de López et al. (2006). Neste estudo, por exemplo, os autores identificaram que a monoterapia com amoxicilina e metronidazol (ou seja, apenas a antibioticoterapia sem terapia periodontal prévia) foi capaz de reduzir a profundidade de sondagem em média de 0,85 mm, aumentar o nível de inserção em aproximadamente 0,30 mm, diminuir a porcentagem de locais com sangramento à sondagem e reduzir as contagens de espécies subgengivais do complexo vermelho de forma semelhante ao grupo controle (RAR isolada) em pacientes com periodontite crônica [89]. No entanto, esses resultados foram contestados ao longo

dos anos, uma vez que a remoção mecânica dos depósitos bacterianos subgengivais é a principal intervenção para o tratamento da doença periodontal e é necessário ter cautela ao associar agentes antimicrobianos, a fim de limitar o desenvolvimento de cepas resistentes [90]. Além disso, ao eliminar grande parte das bactérias presentes no biofilme através da RAR, a ação dos antimicrobianos será mais eficaz naquelas em estado planctônico por estarem mais susceptíveis [91] e também irá auxiliar no retorno do estado de simbiose, podendo ter efeito adicional em locais pouco influenciados pela terapia mecânica [12].

No que diz respeito à escolha do antibiótico mais adequado, a associação de amoxicilina e metronidazol tem se destacado por apresentar melhores resultados na redução da profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica, principalmente em pacientes com doença periodontal severa e em sítios inicialmente profundos (>6 mm) ou moderados (4-6 mm). Esses resultados podem ser vistos tanto em estudos que comparam seu uso apenas à RAR isolada [10,26-28], quanto naqueles que compararam a outros medicamentos, como amoxicilina [20], metronidazol [20,40, 41], claritromicina [47], azitromicina [21], tetraciclina [67], doxiciclina [9,73] ou moxifloxacina [87].

Ademais, o uso isolado da amoxicilina não é amparado pela literatura, pois apesar de ser um antibactericida de amplo espectro, favorece a resistência de cepas que produzem β-lactamases, capazes de hidrolisar o anel β-lactâmico e inibir seu principal mecanismo de ação [24]. Por este motivo, são encontrados na literatura estudos que apoiam sua associação com o ácido clavulânico [15,31] e evidências que indicam a associação ao metronidazol [10,21,27] como uma estratégia para reduzir a resistência bacteriana.

De acordo com McGowan et al. (2017), um outro método que busca reduzir o desenvolvimento de resistência bacteriana é utilizar uma posologia adequada, de forma que a maior dose deve ser prescrita pelo menor período de tempo para garantir a adesão completa do paciente e reduzir os efeitos adversos, que são em sua maioria de ordem gastrointestinal e gosto metálico. Portanto, no que concerne ao uso da amoxicilina e o metronidazol, prioriza-se a administração de 500 mg de amoxicilina e 500/400 mg de metronidazol, três vezes ao dia, durante sete dias [13].

Apesar das vantagens encontradas nesta associação, existem fatores como hipersensibilidade, interações medicamentosas ou intolerância aos efeitos adversos

que levam o cirurgião-dentista a optar por outro agente terapêutico [35]. Portanto, frente a esta situação, os antimicrobianos que apresentam bons resultados clínicos e podem ser uma alternativa à amoxicilina e metronidazol são claritromicina, clindamicina, doxiciclina, levofloxacina, moxifloxacina e metronidazol, conforme descrito na Quadro 1.

No que diz respeito ao uso isolado do metronidazol, a literatura sugere benefícios clínicos no tratamento com metronidazol associado à RAR [39], contudo de maneira menos eficaz do que comparado à sua administração em combinação com a amoxicilina [40,41]. Todavia, se usado de forma isolada, uma possível opção é a administração da posologia de 500mg ou 400mg, 3 vezes ao dia, por 7 dias [13].

Em relação à azitromicina, a literatura aponta benefícios relacionados à posologia de 500 mg/dia (dose única) por 3 dias, visto que a prescrição de uma dose única possibilita melhor adesão do paciente. Entretanto, a adoção dessa antibioticoterapia pode apresentar resultados equivalentes aos casos tratados apenas com a RAR [51] e inferiores aos tratados com a associação de amoxicilina e metronidazol [21]. Além disso, sua prescrição deve ser cautelosa e destinada principalmente aos pacientes com bolsas profundas (>6 mm), a fim de evitar a resistência bacteriana [52].

Quanto à tetraciclina, a literatura demonstra baixo grau de evidência que justifique o seu uso para alcançar melhoras no nível de inserção clínica a longo prazo [59]. Os estudos exibem resultados controversos [64-66], além de ser relatada alta taxa de resistência bacteriana [67,68]. Estes motivos podem, portanto, explicar porque poucos estudos contemporâneos utilizam este medicamento, não sendo sua administração atualmente recomendada para o tratamento da periodontite.

Como forma de compilar os achados principais dessa revisão, um resumo dos principais antibióticos e posologias utilizados em associação à terapia periodontal não-cirúrgica é apresentado na Quadro 1. A descrição tem início com o padrão-ouro (amoxicilina e metronidazol) e é seguida pelas demais alternativas, sendo as duas últimas opções (azitromicina e tetraciclina) pouco indicadas nos dias atuais.

Quadro 1 – Antibióticos sistêmicos adjuvantes ao tratamento periodontal não cirúrgico

(continua)

MEDICAMENTO	DOSAGEM	ADMINITRAÇÃO	PERÍODO	REFERÊNCIA
Amoxicilina e metronidazol	500/500 mg ou 500/400 mg	3 vezes/dia	7 dias	McGowan et al. 2017 [13]
Claritromicina	500 mg	2 vezes/dia	7 ou 3 dias	Araújo et al. 2019 [47] Andere et al. 2017 [45]
Clindamicina	150 mg	4 vezes/dia	7 dias ou 8 dias	Gordon et al. 1990 [57] Sigusch et al. 2001 [58]
Doxiciclina	200 mg + 100 mg	1 vez/dia	1º dia + 14 ou 9 dias	Vyas et al. 2019 [72] Baltacioglu et al. 2011 [73] Guentsh et al. 2008 [85]
Moxifloxacina	400 mg	1 vez/dia	7 dias	Ardila et al. 2015 [84] Guentsh et al. 2008 [85]
Metronidazol	400 mg ou 500/400 mg	3 vezes/dia 3 vezes/dia	14 dias 7 dias	Feres et al. 2012 [40] McGowan et al. 2017[13]
Levofloxacina	500 mg	1 vez/dia	10 dias	Pradeep et al. 2014 [77]
Azitromicina	500 mg	1 vez/dia	3 dias	Cuk et al. 2020 [51] Oliveira et al. 2019 [53]

Quadro 1 – Antibióticos sistêmicos adjuvantes ao tratamento periodontal não cirúrgico

(continuação e conclusão)

MEDICAMENTO	DOSAGEM	ADMINITRAÇÃO	PERÍODO	REFERÊNCIA
Amoxicilina	500 mg ou 250 mg	3 vezes/dia 3 vezes/dia	14 dias 7 dias	Feres et al. 2001 [22] Rooney et al. 2002 [20]
Amoxicilina e ácido clavulânico	250/125 mg ou 500/125 mg	3 vezes/dia 3 vezes/dia	14 dias 10 dias	Magnusson et al. 1989 [31] Winkel et al. 1999 [33]
Tetraciclina	250 mg	4 vezes/dia	21 dias	Ramberg et al. 2001 [66]

Fonte: Elaborada pelo autor

A antibioticoterapia sistêmica pode gerar objeção no que tange a escolha do tratamento periodontal. Os tratamentos empregados nos ECR incluem RAR executada por quadrantes semanalmente [31,64,65] e debridamento periodontal de boca toda realizado em 24 h [28,45,47]. Este último apresenta benefícios por proporcionar a redução da carga microbiana em um período mais curto, beneficiando da mesma forma todos os sítios e garantindo uma ação mais efetiva do agente terapêutico [53]. Neste mesmo contexto, é possível inferir que o momento da administração do primeiro comprimido deve ocorrer na fase inicial do tratamento, a fim de suprimir o crescimento excessivo de espécies proteolíticas, reduzindo os danos que ocorrem ao tecido durante a RAR, além de diminuir a inflamação local dos tecidos durante a cicatrização e impedir o aumento das proporções desses patógenos [8].

Outra razão para administração imediata à RAR é favorecer o aumento da concentração da droga *in situ*, uma vez que nos sítios inflamados ocorre maior perfusão e permeabilidade dos capilares e isso aumenta a captação local e o efeito do fármaco [92]. Somado a este fato, há a diminuição do grau de ligação dos antibióticos às proteínas plasmáticas, devido à hipoalbuminemia inflamatória, o que

resulta em um aumento das concentrações da droga livre e, consequentemente, maior concentração do fármaco nos tecidos quando comparado com a administração tardia, onde os sítios já foram submetidos à RAR e apresentam uma resolução do estado inflamatório, caracterizado pela menor porcentagem de sangramento à sondagem [92].

Outro ponto importante a ser destacado é o fato de que os estudos selecionados nessa revisão foram aplicados majoritariamente em pacientes sistemicamente saudáveis. Todavia, a literatura também tem demonstrado benefícios clínicos e microbiológicos na associação da antibioticoterapia ao tratamento periodontal não-cirúrgico em pacientes diabéticos [93- 96] e fumantes [97,98]. Como exemplo, a revisão sistemática conduzida por Souto et al. (2018) identificou um modesto benefício de 0,14 mm na redução da profundidade de sondagem em pacientes com diabetes mellitus que foram tratados com RAR associada à antibioticoterapia (com destaque à amoxicilina e metronidazol), porém sem benefício adicional quanto ao ganho de inserção clínica [95]. Contudo, este parâmetro também obteve melhores resultados segundo o ECR realizado por Miranda et al. (2014), o qual concluiu que o uso de amoxicilina (500mg) e metronidazol (400 mg) associado a RAR (prescrição de 3 vezes ao dia, por 14 dias) proporcionou resultados clínicos e microbiológicos superiores quando comparado à terapia mecânica isolada em pacientes diabéticos com periodontite crônica [96]. Outra alternativa à esta combinação é a clindamicina (300 mg, 3 vezes ao dia, durante 7 dias) que apresentou a mesma eficácia clínica em termos de redução da profundidade de sondagem, índice de placa e sangramento à sondagem [94].

Em relação aos pacientes tabagistas com periodontite, Hagenfeld et al. (2020) verificaram que o uso da amoxicilina e metronidazol associado à terapia periodontal não-cirúrgica proporcionou em dois meses uma redução significativa dos patógenos periodontais (gêneros *Porphyromonas, Tannerella e Treponema*) e aumento dos patógenos comensais (gêneros *Selenomonas, Capnocytophaga e Actinomyces*) [98]. Esses achados estão em concordância com o ECR realizado por Matarazzo et al. (2008) que observou maiores benefícios clínicos e microbiológicos do uso da amoxicilina e metronidazol (500mg/400mg, 3 vezes ao dia, durante 14 dias) adjuntos à RAR, como a redução na profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica em sítios inicialmente rasos (<3 mm), intermediários (4-6 mm) e

profundos (7 mm), além da redução do sangramento à sondagem [97].

Dado o exposto, os benefícios clínicos e microbiológicos demonstrados pela associação dos antibióticos apoiam a sua utilização como terapia adjuvante ao tratamento periodontal não-cirúrgico, pois foram capazes de proporcionar resultados superiores à RAR isoladamente em pacientes saudáveis ou com comorbidades (fumantes e diabéticos), além de diminuir a necessidade de intervenções mais invasivas. A literatura quanto ao tema é vasta, contudo, devido aos benefícios encontrados e ao surgimento de cepas resistentes, ainda há necessidade de estudos futuros visando fármacos pouco estudados (ex.: levofloxacina e moxifloxacina), além de ECR comparativos entre antibióticos recentes ou pouco administrados e o uso da amoxicilina e metronidazol, buscando evidências relacionadas à posologia ideal que seja capaz de erradicar o maior número de patógenos periodontais, maximizar os resultados clínicos e diminuir os efeitos adversos, aumentando a adesão do paciente ao tratamento.

Por fim, apesar dos benefícios relatados, o sucesso do tratamento da periodontite está intimamente relacionado aos hábitos de higiene realizados diariamente pelo paciente, além da terapia de suporte estabelecida pelo cirurgião-dentista por intervalo de tempo determinado individualmente, uma vez que os antimicrobianos possuem uma ação limitada à eliminação dos patógenos em locais pouco influenciados pela terapia mecânica.

4 CONCLUSÃO

A literatura relacionada ao uso adjuvante dos antimicrobianos à terapia periodontal não-cirúrgica é vasta e bastante heterogênea. De forma geral, os benefícios clínicos e microbiológicos demonstrados pelos estudos apoiam a utilização de antibioticoterapias como terapia adjuvante. Apesar da combinação de amoxicilina e metronidazol ser considerada como a antibioticoterapia padrão-ouro associada ao tratamento periodontal, uma análise individual e criteriosa do quadro clínico e sistêmico do paciente é fundamental para o sucesso do tratamento. Além disso, a prescrição adequada seguindo o princípio da maior dose pelo menor período de tempo deve ser respeitada para proporcionar a adesão completa ao tratamento, diminuir os efeitos colaterais e evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana, promovendo assim melhores resultados para a terapia periodontal não-cirúrgica em pacientes com periodontite.

REFERÊNCIAS

1. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol. 2018 Jun;21 (89) Suppl 1:S159-S172. doi: 10.1002/JPER.18-0006. Erratum in: J Periodontol. 2018 Dec;89(12):1475. PubMed PMID: 29926952.

2. Sanz M, Del Castillo AM, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases. Consensus Report. Glob Heart. 2020 Feb 3;15(1):1. doi: 10.5334/gh.400. PubMed PMID: 32489774; PubMed Central PMCID: PMC7218770.

3. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. Periodontol 2000. 2005 Apr; 21(38):135-87. doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x. PubMed PMID: 15853940.

4. Mombelli A, Walter C. Antibiotikarichtlinien parodontologie [Antibiotics in Periodontics]. Swiss Dent J. 2019 Oct 14;129(10):835-8. PubMed PMID: 31607436. German.

5. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. Nat Rev Microbiol. 2010 Sep;8(9):623-33. doi: 10.1038/nrmicro2415. PubMed PMID: 20676145.

6. Krishna R, De Stefano JA. Ultrasonic vs. hand instrumentation in periodontal therapy: clinical outcomes. Periodontol 2000. 2016 Apr;4 71(1):113-27. doi: 10.1111/prd.12119. PubMed PMID: 27045433.

7. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. Periodontol 2000. 2013 Apr;11 62(1):218-31. doi: 10.1111/prd.12008. PubMed PMID: 23574468.

8. Feres M, Figueiredo LC, Soares GM, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. Periodontol 2000. 2015 Feb;67(1):131-86. doi: 10.1111/prd.12075. PubMed PMID: 25494600.

9. Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. J Periodontal Res. 2014 Aug;21. 50(3):294-314. doi: 10.1111/jre.12221. PubMed PMID: 25142259.

10. Zandbergen D, Slot DE, Niederman R, Van der Weijden FA. The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: =a systematic review=. BMC Oral Health. 2016 Feb;29(1)16-27. doi: 10.1186/s12903-015-0123-6. PubMed PMID: 26928597; PubMed Central PMCID: PMC4770674.

11. Bidault P, Chandad F, Grenier D. Risk of bacterial resistance associated with systemic antibiotic therapy in periodontology. J Can Dent Assoc. 2007 Oct;73(8):721-5. PubMed PMID: 17949540.

12. Serino G, Rosling B, Ramberg P, Hellström MK, Socransky SS, Lindhe J. The effect of systemic antibiotics in the treatment of patients with recurrent periodontitis. J Clin Periodontol. 2001 May;28(5):411-8. doi: 0.1034/j.1600-051x.2001.028005411.x. PubMed PMID: 11350503.

13. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Optimal dose and duration of amoxicillin-plus-metronidazole as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Clin Periodontol. 2017 Nov 21;45(1):56-67. doi: 10.1111/jcpe.12830. PubMed PMID: 29027242.

14. Mombelli A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. Periodontol 2000. 2018 Feb;76(1):85-96. doi: 10.1111/prd.12147. PubMed PMID: 29193304.

15. Ardila CM, López MA, Guzmán IC. High resistance against clindamycin, metronidazole and amoxicillin in Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans isolates of periodontal disease. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010 Nov 1;15(6):e947-51. PubMed PMID: 20383102.

16. 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 Clin Periodontol. 2018 Jun;45 Suppl 20:S162-S70. doi: 10.1111/jcpe.12946. PubMed PMID: 29926490.

17. Ferreira MVC, Paes, Lichtenstein A. Penicilina: oitenta anos. Rev Med (São Paulo). 2008;87(4):272-6. Doi: 10.11606/issn.1679-9836.v87i4p272-276

18. Bush K, Bradford PA. β-Lactams and β-Lactamase inhibitors: An Overview. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Aug 1;6(8):a025247. doi: 10.1101/cshperspect.a025247. PubMed PMID: 27329032; PubMed Central PMCID: PMC4968164.

19. Kaur SP, Rao R, Nanda S. Amoxicillin: a broad spectrum antibiotic. Int J Pharm Pharm Sci. 2011;3(3):30-7.

20. Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study. J Clin Periodontol. 2002 Apr;29(4):342-50. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290410.x. PubMed PMID: 11966932.

21. Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2020 Jul;47 Suppl 22:257-81. doi: 10.1111/jcpe.13264. PubMed PMID: 31994207.

22. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS. Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. J Clin Periodontol. 2001 Jul;28(7):597-

609. doi: 10.1034/j.1600-051x.2001.028007597.x. PubMed PMID: 11422580.

23. Ardila CM, Granada MI, Guzmán IC. Antibiotic resistance of subgingival species in chronic periodontitis patients. J Periodontal Res. 2010 Jun 10;45(4):557-63. doi: 10.1111/j.1600-0765.2010.01274.x. PudMed PMID: 20546113.

24. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Prevalence of β-lactamase-producing bacteria in human periodontitis. J Periodontal Res. 2013 Aug;48(4):493-9. doi: 10.1111/jre.12031. PubMed PMID: 23173872.

25. Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. Clin Infect Dis. 2010 Jan 1;50 Suppl 1:S16-23. doi: 10.1086/647939. PubMed PMID: 20067388.

26. van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goené RJ, Abbas F, Winkel EG, de Graaff J. Metronidazole plus amoxycillin in the treatment of Actinobacillus actinomycetemcomitans associated periodontitis. J Clin Periodontol. 1989 Feb;16(2):128-31. doi: 10.1111/j.1600-051x.1989.tb01626.x. PubMed PMID: 2921374.

27. Sgolastra F, Petrucci A, Ciarrocchi I, Masci C, Spadaro A. Adjunctive systemic antimicrobials in the treatment of chronic periodontitis: A systematic review and network meta-analysis. J Periodontal Res. 2020 Dec 12;56(2):236-48. doi: 10.1111/jre.12821. PubMed PMID: 33314159.

28. 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 Aug;80(8):1254-64. doi: 10.1902/jop.2009.080403. PudMed PMID: 19656025.

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

30. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Frimodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP, et al. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. Clin Microbiol Infect. 2019 Dec 4;26(7):871-9. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.028. PubMed PMID: 31811919.

31. Magnusson I, Clark WB, Low SB, Maruniak J, Marks RG, Walker CB. Effect of non-surgical periodontal therapy combined with adjunctive antibiotics in subjects with "refractory" periodontal disease. (I). Clinical results. J Clin Periodontol. 1989 Nov;16(10):647-53. doi: 10.1111/j.1600-051x.1989.tb01034.x. PubMed PMID: 2693498.

32. Santos RS, Macedo RF, Souza EA, Soares RS, Feitosa DS, Sarmento CF. The use of systemic antibiotics in the treatment of refractory periodontitis: A systematic review. J Am Dent Assoc. 2016 Jul;147(7):577-85. doi: 10.1016/j.adaj.2016.02.013. PubMed PMID: 27037225.

33. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Barendregt DS, van der Weijden GA,

Timmerman MF, van der Velden U. Clinical and microbiological effects of initial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in patients with adult periodontitis. A randomised double-blind, placebo-controlled study. J Clin Periodontol. 1999 Jul;26(7):461-8. doi: 10.1034/j.1600-051x.1999.260708.x. PubMed PMID: 10412851.

34. Gaetti-Jardim EC, Marqueti AC, Faverani LP, Gaetti-Jardim E Jr. Antimicrobial resistance of aerobes and facultative anaerobes isolated from the oral cavity. J Appl Oral Sci. 2010 Dec;18(6):551-9. doi: 10.1590/s1678-77572010000600004. PubMed PMID: 21308284; PubMed Central PMCID: PMC3881752.

35. Mombelli A. Antimicrobial advances in treating periodontal diseases. Front Oral Biol. 2011 Nov;11(15):133-48. doi: 10.1159/000329676. PubMed PMID: 22142961.

36. Ang CW, Jarrad AM, Cooper MA, Blaskovich MAT. Nitroimidazoles: Molecular fireworks that combat a broad spectrum of infectious diseases. J Med Chem. 2017 Sep 28;60(18):7636-57. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00143. PubMed PMID: 28463485.

37. Martinez V, Caumes E. Métronidazole [Metronidazole]. Ann Dermatol Venereol. 2001 Sep;128(8-9):903-9. PubMed PMID: 11590342. French.

38. Noyan U, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Büget E. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. J Clin Periodontol. 1997 Mar;24(3):158-65. doi: 10.1111/j.1600-051x.1997.tb00485.x. Erratum in: J Clin Periodontol 1997 Jun;24(6):447-8. PubMed PMID: 9083899.

39. Sgolastra F, Severino M, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of metronidazole as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. J Periodontal Res. 2013 May 14;49(1):10-9. doi: 10.1111/jre.12089. PubMed PMID: 23668676.

40. Feres M, Soares GM, Mendes JA, 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 Set 27;39(12):1149-58. doi: 10.1111/jcpe.12004. PubMed PMID: 23016867.

41. Soares GM, Mendes JA, Silva MP, Faveri M, Teles R, Socransky SS, et al. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a secondary analysis of microbiological results from a randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2014 Apr;41(4):366-76. doi: 10.1111/jcpe.12217. PubMed PMID: 24834504.

42. Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How macrolide antibiotics work. Trends Biochem Sci. 2018 Jul 24;43(9):668-84. doi: 10.1016/j.tibs.2018.06.011. PubMed PMID: 30054232; PubMed Central PMCID: PMC6108949.

43. Burrell RC, Walters JD. Distribution of systemic clarithromycin to gingiva. J

Periodontol. 2008 Sep;79(9):1712-8. doi: 10.1902/jop.2008.080013. PubMed PMID: 18771373; PubMed Central PMCID: PMC2538615.

44. Chou CH, Walters JD. Clarithromycin transport by gingival fibroblasts and epithelial cells. J Dent Res. 2008 Aug;87(8):777-81. doi: 10.1177/154405910808700812. PubMed PMID: 18650552; PubMed Central PMCID: PMC2493570.

45. 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 Jul 3;88(12):1244-52. doi: 10.1902/jop.2017.170165. PubMed PMID: 28671507.

46. Bechara Andere NMR, Dos Santos NCC, Araujo CF, Mathias IF, Rossato A, de Marco AC, et al. Evaluation of the local effect of nonsurgical periodontal treatment with and without systemic antibiotic and photodynamic therapy in generalized aggressive periodontitis. A randomized clinical trial. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2018 Sep 15; 24:115-20. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.09.002. PubMed PMID: 30227258.

47. 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 Jul 16;90(12):1431-40. doi: 10.1002/JPER.18-0399. PubMed PMID: 31257591.

48. Piccolomini R, Catamo G, Di Bonaventura G. Bacteriostatic and bactericidal in vitro activities of clarithromycin and erythromycin against periodontopathic Actinobacillus actinomycetemcomitans. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Nov;42(11):3000-1. doi: 10.1128/AAC.42.11.3000. PubMed PMID: 9797240; PubMed Central PMCID: PMC105980.

49. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. Pharmacol Ther. 2014 Mar 11;143(2):225-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003. PubMed PMID: 24631273.

50. Singlas E. Pharmacocinétique clinique de l'azithromycine [Clinical pharmacokinetics of azithromycin]. Pathol Biol (Paris). 1995 Jun;43(6):505-11. PubMed PMID: 8539072. French.

51. Čuk K, Povšič K, Milavec S, Seme K, Gašperšič R. Influence of adjunctive azithromycin on microbiological and clinical outcomes in periodontitis patients: 6-month results of randomized controlled clinical trial. BMC Oral Health. 2020 Sep 1;20(1):241. doi: 10.1186/s12903-020-01209-0. PubMed PMID: 32873290; PubMed Central PMCID: PMC7465355.

52. O'Rourke VJ. Azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: a systematic review. Aust Dent J. 2017 Feb 3;62(1):14-22. doi: 10.1111/adj.12448.

PubMed PMID: 27492140.

53. Oliveira AMSD, Costa FO, Nogueira LMR, Cortelli SC, Oliveira PAD, Aquino DR, et al. Azithromycin and full-mouth scaling for the treatment of generalized stage III and IV periodontitis: a 6-month randomized comparative clinical trial. Braz Dent J. 2019 Oct 7;30(5):429-436. doi: 10.1590/0103-6440201902111. PubMed PMID: 31596326.

54. Irshad M, Alam MK, Alawneh A, Alhadi MA, Alhadi AA, Almunajem YS, et al. Characterization and antimicrobial susceptibility of pathogens associated with periodontal abscess. Antibiotics (Basel). 2020 Sep 29;9(10):E654. doi: 10.3390/antibiotics9100654. PubMed PMID: 33003527; PubMed Central PMCID: PMC7600054.

55. Spížek J, Řezanka T. Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. Biochem Pharmacol. 2017 Jun 1;(133):20-8. doi: 10.1016/j.bcp.2016.12.001. PubMed PMID: 27940264.

56. LeFrock JL, Molavi A, Prince RA. Clindamycin. Med Clin North Am. 1982 Jan;66(1):103-20. doi: 10.1016/s0025-7125(16)31445-6. PubMed PMID: 7038322.

57. Gordon J, Walker C, Hovliaras C, Socransky S. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 24-month results. J Periodontol. 1990 Nov;61(11):686-91. doi: 10.1902/jop.1990.61.11.686. PubMed PMID: 2254835.

58. Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. J Periodontol. 2001 Mar;72(3):275-83. doi: 10.1902/jop.2001.72.3.275. PubMed PMID: 11327054.

59. Khattri S, Kumbargere Nagraj S, Arora A, Eachempati P, Kusum CK, Bhat KG, et al. Adjunctive systemic antimicrobials for the non-surgical treatment of periodontitis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Nov 16;11:CD012568. doi: 10.1002/14651858.CD012568.pub2. PubMed PMID: 33197289.

60. Nguyen F, Starosta AL, Arenz S, Sohmen D, Dönhöfer A, Wilson DN. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. Biol Chem. 2014 May;395(5):559-75. doi: 10.1515/hsz-2013-0292. PubMed PMID: 24497223.

61. Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. Ann N Y Acad Sci. 2011 Dec;12(41):17-32. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06354.x. PubMed PMID: 22191524.

62. Vernillo AT, Ramamurthy NS, Golub LM, Rifkin BR. The nonantimicrobial properties of tetracycline for the treatment of periodontal disease. Curr Opin Periodontol. 1994;(1)111-8. PubMed PMID: 8032451.

63. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines. J Antimicrob Chemother. 2006 Jul 1;58(2):256-65. doi: 10.1093/jac/dkl224. PubMed PMID: 16816396.

64. Lindhe J, Liljenberg B, Adielsson B. Effect of long-term tetracycline therapy on human periodontal disease. J Clin Periodontol. 1983 Nov;10(6):590-601. doi: 10.1111/j.1600-051x.1983.tb01297.x. PubMed PMID: 6581174.

65. Listgarten MA, Lindhe J, Hellden L. Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical, microbiological, and histological observations. J Clin Periodontol. 1978 Nov;5(4):246-71. doi: 10.1111/j.1600-051x.1978.tb01918.x. PubMed PMID: 363749.

66. Ramberg P, Rosling B, Serino G, Hellström MK, Socransky SS, Lindhe J. The long-term effect of systemic tetracycline used as an adjunct to non-surgical treatment of advanced periodontitis. J Clin Periodontol. 2001 May;28(5):446-52. doi: 10.1034/j.1600-051x.2001.028005446.x. Pubmed PMID: 11350508.

67. Lotufo RF, Pannuti CM, Saraiva MC. Bacteroides forsythus: sensibilidade a antimicrobianos em amostras de pacientes portadores de periodontite [Bacteroides forsythus: sensitivity to antimicrobial agents in samples from patients with periodontitis]. Pesqui Odontol Bras. 2001 Jan-Mar;15(1):47-50. Portuguese. doi: 10.1590/s1517-74912001000100009. PubMed PMID: 11708285.

68. Olsvik B, Tenover FC. Tetracycline resistance in periodontal pathogens. Clin Infect Dis. 1993 Jun;16 Suppl 4:S310-3. doi: 10.1093/clinids/16.supplement_4.s310. PubMed PMID: 8324137.

69. Soares GM, Figueiredo LC, Faveri M, Cortelli SC, Duarte PM, Feres M. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. J Appl Oral Sci. 2012 May-Jun;20(3):295-309. doi: 10.1590/s1678-77572012000300002. PubMed PMID: 22858695; PubMed Central PMCID: PMC3881775.

70. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. J Am Dent Assoc. 2015 Jul;146(7):508-24.e5. doi: 10.1016/j.adaj.2015.01.028. PubMed PMID: 26113099.

71. Munasur SL, Turawa EB, Chikte UME, Musekiwa A. Mechanical debridement with antibiotics in the treatment of chronic periodontitis: effect on systemic biomarkers-a systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2020 Aug 3;17(15):5601. doi: 10.3390/ijerph17155601. PubMed PMID: 32756461; PubMed Central PMCID: PMC7432753.

72. Vyas D, Deshpande NC, Dave D. Effect of systemic doxycycline on scaling and root planing in chronic periodontitis. J Integr Health Sci. 2019;7:8-12. doi: 10.4103/JIHS.JIHS_4_18

73. Baltacioglu E, Aslan M, Saraç Ö, Saybak A, Yuva P. Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for generalized aggressive periodontitis: a pilot study. J Can Dent Assoc. 2011;77:b97. PubMed PMID: 21846460.

74. Müller HP, Holderrieth S, Burkhardt U, Höffler U. In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of Actinobacillus actinomycetemcomitans to seven antibiotics. J Clin Periodontol. 2002 Aug;29(8):736-42. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290810.x. PubMed PMID: 12390570.

75. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. Emerg Infect Dis. 2003 Jan;9(1):1-9. doi: 10.3201/eid0901.020277. PubMed PMID: 12533274; PubMed Central PMCID: PMC2873754.

76. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs. 1994 Apr;47(4):677-700. doi: 10.2165/00003495-199447040-00008. Erratum in: Drugs 1994 Jul;48(1):132. PubMed PMID: 7516863.

77. Pradeep AR, Singh SP, Martande SS, Naik SB, Kalra N, Priyanka N. Clinical and microbiological effects of levofloxacin in the treatment of Aggregatibacter actinomycetemcomitans-associated periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Int Acad Periodontol. 2014 Jul;16(3):67-77. PubMed PMID: 25654959.

78. Sobottka I, Wegscheider K, Balzer L, Böger RH, Hallier O, Giersdorf I, et al. Microbiological analysis of a prospective, randomized, double-blind trial comparing moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic infiltrates and abscesses. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Feb 21;56(5):2565-9. doi: 10.1128/AAC.06428-11. PubMed PMID: 22354306; PubMed Central PMCID: PMC3346634.

79. Miravitlles M. Moxifloxacin in respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother. 2005 Feb;6(2):283-93. doi: 10.1517/14656566.6.2.283. PubMed PMID: 15757424.

80. Pestova E, Millichap JJ, Noskin GA, Peterson LR. Intracellular targets of moxifloxacin: a comparison with other fluoroquinolones. J Antimicrob Chemother. 2000 May;45(5):583-90. doi: 10.1093/jac/45.5.583. PubMed PMID: 10797078.

81. Nightingale CH. Moxifloxacin, a new antibiotic designed to treat community-acquired respiratory tract infections: a review of microbiologic and pharmacokinetic-pharmacodynamic characteristics. Pharmacotherapy. 2000 Mar;20(3):245-56. doi: 10.1592/phco.20.4.245.34880. PubMed PMID: 10730681.

82. Culley CM, Lacy MK, Klutman N, Edwards B. Moxifloxacin: clinical efficacy and safety. Am J Health Syst Pharm. 2001 Mar 1;58(5):379-88. PubMed PMID: 11258173.

83. Eick S, Pfister W. Efficacy of antibiotics against periodontopathogenic bacteria within epithelial cells: an in vitro study. J Periodontol. 2004 Oct;75(10):1327-34. doi: 10.1902/jop.2004.75.10.1327. PubMed PMID: 15562909.

84. Ardila CM, Martelo-Cadavid JF, Boderth-Acosta G, Ariza-Garcés AA, Guzmán IC. Adjunctive moxifloxacin in the treatment of generalized aggressive periodontitis patients: clinical and microbiological results of a randomized, triple-blind and placebo-controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2015 Jan 9;42(2):160-8. doi:

10.1111/jcpe.12345. PubMed PMID: 25469723.

85. Guentsch A, Jentsch H, Pfister W, Hoffmann T, Eick S. Moxifloxacin as an adjunctive antibiotic in the treatment of severe chronic periodontitis. J Periodontol. 2008 Oct;79(10):1894-903. doi: 10.1902/jop.2008.070493. PubMed PMID: 18834244.

86. Milazzo I, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A. Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. Int J Antimicrob Agents. 2002 Dec;20(6):451-6. doi: 10.1016/s0924-8579(02)00190-5. PubMed PMID: 12458140.

87. Tomás I, Tomás M, Alvarez M, Velasco D, Potel C, Limeres J, et al. Susceptibility of oral obligate anaerobes to telithromycin, moxifloxacin and a number of commonly used antibacterials. Oral Microbiol Immunol. 2007 Oct;22(5):298-303. doi: 10.1111/j.1399-302X.2007.00359.x. PubMed PMID: 17803626.

88. Fine DH, Patil AG, Loos BG. Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. J Clin Periodontol. 2018 Jun;45 Suppl 20:S95-S111. doi: 10.1111/jcpe.12942. PubMed PMID: 29926487.

89. López NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2006 Sep;33(9):648-60. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00957.x. PubMed PMID: 16856904.

90. Mombelli A. Heresy? Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotics only. J Clin Periodontol. 2006 Sep;33(9):661-2. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00976.x. PubMed PMID: 16918990.

91. Ehmke B, Moter A, Beikler T, Milian E, Flemmig TF. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization. J Periodontol. 2005 May;76(5):749-59. doi: 10.1902/jop.2005.76.5.749. PubMed PMID: 15898936.

92. Kaner D, Christan C, Dietrich T, Bernimoulin JP, Kleber BM, Friedmann A. Timing affects the clinical outcome of adjunctive systemic antibiotic therapy for generalized aggressive periodontitis. J Periodontol. 2007 Jul;78(7):1201-8. doi: 10.1902/jop.2007.060437. PubMed PMID: 17608574.

93. Santos CM, Lira-Junior R, Fischer RG, Santos AP, Oliveira BH. Systemic antibiotics in periodontal treatment of diabetic patients: a systematic review. PLoS One. 2015 Dec 22;10(12):e0145262. doi: 10.1371/journal.pone.0145262. PubMed PMID: 26693909; PubMed Central PMCID: PMC4687852.

94. Gómez-Sandoval JR, Robles-Cervantes JA, Hernández-González SO, Espinel-Bermudez MC, Mariaud-Schmidt R, Martínez-Rodríguez V, et al. Efficacy of clindamycin compared with amoxicillin-metronidazole after a 7-day regimen in the treatment of periodontitis in patients with diabetes: a randomized clinical trial. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Jan;8(1):e000665. doi: 10.1136/bmjdrc-2019-

000665. PubMed PMID: 31958293; PubMed Central PMCID: PMC6954743.

95. Souto MLS, Rovai ES, Ganhito JA, Holzhausen M, Chambrone L, Pannuti CM. Efficacy of systemic antibiotics in nonsurgical periodontal therapy for diabetic subjects: a systematic review and meta-analysis. Int Dent J. 2018 Feb 28;68(4):207-20. doi: 10.1111/idj.12384. PubMed PMID: 29492963.

96. Miranda TS, Feres M, Perez-Chaparro PJ, Faveri M, Figueiredo LC, Tamashiro NS, 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. J Clin Periodontol. 2014 Jul 17;41(9):890-9. doi: 10.1111/jcpe.12282. PubMed PMID: 24930639.

97. Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SE, Faveri M, Feres M. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. J Clin Periodontol. 2008 Aug 24;35(10):885-96. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01304.x. PubMed PMID: 18727657.

98. Hagenfeld D, Matern J, Prior K, Harks I, Eickholz P, Lorenz K, et al. Significant short-term shifts in the microbiomes of smokers with periodontitis after periodontal therapy with amoxicillin & metronidazole as revealed by 16S rDNA amplicon next generation sequencing. Front Cell Infect Microbiol. 2020 May 5;10:167. doi: 10.3389/fcimb.2020.00167. PubMed PMID: 32477961; PubMed Central PMCID: PMC7232543.