

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO JOSÉ
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DISCIPLINA: TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II

AMANDA COLINQUES OLIVEIRA

**O USO DA ANTIBIOTICOTERAPIA SISTEMICA NO TRATAMENTO DE
PERIODONTITE GRAU III E IV – PADRÃO INCISIVO/MOLAR**

Rio de Janeiro

2023.1

AMANDA COLINQUES OLIVEIRA

**O USO DA ANTIBIOTICOTERAPIA SISTEMICA NO TRATAMENTO
DE PERIODONTITE GRAU III E IV – PADRÃO INCISIVO/MOLAR**

Projeto de pesquisa apresentado como exigência parcial da disciplina de Trabalho de Conclusão de curso (TCC II), do Curso de graduação em odontologia do Centro Universitário São José.
Orientadora: Prof. Mest. Raquel Florencio da Silva

Rio de Janeiro

2023.1

O USO DA ANTIBIOTICOTERAPIA SISTEMICA NO TRATAMENTO DE PERIODONTITE GRAU III E IV – PADRÃO INCISIVO/MOLAR

THE USE OF SYSTEMIC ANTIBIOTIC THERAPY IN THE TREATMENT OF GRADE III AND IV PERIODONTITIS – INCISIVE/MOLAR PATTERN

Amanda Colinques Oliveira

Graduanda do Curso de Odontologia do Centro Universitário São Jose.

Orientadora: Raquel Florêncio da Silva

Titulação Acadêmica: Prof. Ma. em Periodontia.

RESUMO

A cavidade oral humana, em condições fisiológicas, tem a presença de bactérias sendo elas patológicas e não patológicas. Na presença de um desequilíbrio entre a microbiota e as defesas do hospedeiro podem acarretar diversas doenças, entre elas a doença periodontal; uma patologia comum na população mundial. Há diversas classificações e estágios para doenças periodontais, porém citamos aqui a conhecida como periodontite, ela representa um grupo de enfermidades inflamatórias de origem multifatorial e infecciosa que destrói os tecidos de suporte do dente. O cuidado e a terapia dessa doença é motivo de muitos estudos devido a sua grande importância na Saúde Pública. Seu tratamento consiste em raspagem e alisamento radicular a campo aberto ou fechado relacionado à instrução de higiene oral e colaboração do paciente. Este é o

tratamento periodontal convencional, que a maior parte dos casos possui sucesso, mas nos casos em que a doença periodontal não reversível não é controlada, outros planejamentos de tratamento são adquiridos, entre eles o uso do auxílio de antibióticos. Este estudo teve como objetivo revisar a literatura relacionada ao uso sistêmico de antibióticos no tratamento da doença periodontal aos seus respectivos agravos, sendo eles estágio III e IV, conforme a nova classificação de 2018. A pesquisa buscou revisar o uso de amoxicilina, amoxicilina associada ao clavulanato de potássio, metronidazol, amoxicilina associada com metronidazol e azitromicina como uso adjuvante da terapia da doença periodontal. Embora ainda não haja um consentimento quanto à dosagem nas diferentes literaturas sabe-se que estes antimicrobianos são uma opção benéfica nos casos em que a terapia básica convencional não alcance o objetivo de controlar a doença. Diante do exposto na literatura é possível perceber que a associação dos fármacos amoxicilina com metronidazol se apresenta como a melhor opção nesses casos.

Palavras-chave: Antibioticoterapia, Periodontite e Tratamento.

ABSTRACT

The human oral cavity, under physiological conditions, has the presence of bacteria, both pathological and non-pathological. In the presence of an imbalance between the microbiota and the host's defenses, it can lead to several diseases, including periodontal disease; a common pathology in the world population. There are several classifications and stages for periodontal diseases, but we mention here the one known as periodontitis, it represents a group of inflammatory diseases of multifactorial and infectious origin that destroys the supporting tissues of the tooth. The care and therapy of this disease is the subject of many studies due to its great importance in Public Health. Its treatment consists of scaling and root planing in open or closed field related to oral hygiene instruction and patient compliance. This is the conventional periodontal

treatment, which most cases are successful, but in cases where non-reversible periodontal disease is not controlled, other treatment plans are acquired, including the use of antibiotics. This study aimed to review the literature related to the systemic use of antibiotics in the treatment of periodontal disease and their respective conditions, which are stages III and IV, according to the new 2018 classification. The research sought to review the use of amoxicillin, amoxicillin associated with Potassium clavulanate, metronidazole, amoxicillin associated with metronidazole and azithromycin as an adjuvant therapy for periodontal disease. Although there is still no consensus regarding dosage in the different literature, it is known that these antimicrobials are a beneficial option in cases where conventional basic therapy does not achieve the objective of controlling the disease. In view of what is exposed in the literature, it is possible to perceive that the association of amoxicillin with metronidazole is the best option in these cases.

Keywords: Antibiotic therapy, Periodontitis and Treatment.

1. INTRODUÇÃO

As doenças gengivais são casos de discussões e sempre em alta mundialmente. Merecendo atenção por estar associada continuamente a problemas sistêmicos. Atualmente temos conhecimento sobre ser doença patológica infecto-inflamatória e rica em seus diversos agravantes e com grande prevalência em qualquer idade, (Nuto SAS et al., 2207,) além de suas características clínicas, sendo elas inflamação gengival, sangramento à sondagem, diminuição da resistência dos tecidos periodontais à sondagem (bolsas periodontais), perda de inserção gengival e do osso alveolar. São variáveis, mas incluem hiperplasia ou recessão gengival, exposição da furca, mobilidade e inclinação dentárias aumentadas e esfoliação dos dentes. E possuem como etiologia primária a presença de bactérias específicas residentes no biofilme dentário, associada à deficiência no mecanismo de defesa do paciente” (Nuto SAS et al., 2207). A evolução do quadro periodontal se dá na seguinte forma: Mais leve (gengivite) a mais agressiva-crônica (periodontite).

Planos de tratamento mais inovadores e estudados conclui-se que é necessário um cuidado vitalício ao atingir a sua progressão mais avançada. Descrevendo sobre o cuidado, é necessário se fazer conhecer a respeito da doença, principalmente (Nuto SAS et al., 2207, 8) devido ao fato de atingir a maior parte da população brasileira adulta e ter como consequências alterações nas condições sistêmicas que irão refletir na qualidade de vida das pessoas, é imprescindível sua consideração como uma das prioridades no planejamento de saúde pública no Brasil.”

As bactérias presentes na doença periodontal são *Prevotella intermédia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*. Essas bactérias em desequilíbrio com a microbiota da gengiva sinalizam inflamação para o sistema imune inato (neutrófilos e o sistema complemento) (Lélia Araújo, 2016) fazendo potencializar os

casos de problemas cardiovasculares e cerebrevasculares, gravidez prematura, nascimento de crianças com baixo peso. restrição do crescimento fetal e no controle glicêmico da diabetes. (Nuto SAS et al., 2207, 8).

Existem fatores que potencializam a situação periodontal conforme a sua saúde sistêmica, chamados assim de fatores de risco. São eles que corroboram para a evolução do prognóstico, pois ajudam o desenvolvimento de bactérias gram-negativas, gram-positivas e facultativas fazendo assim que ajude na evolução da doença. Pensando assim, os fatores de risco da doença periodontal aceitos e comprovados em estudos epidemiológicos e longitudinais são apenas o fumo, diabetes mellitus, alguns tipos de microrganismos e a idade (OPPERMANN; ALCHIERI; CASTRO, 2012).

A atual classificação se detém a utilizar parâmetros simples e claros para fins diagnósticos, à medida que estudos foram acontecendo. Requer-se o conhecimento da nova classificação basicamente a divisão dela em dois grupos, sendo: Doenças periodontais e doenças gengivais. (NOVAK, 2002; DIAS; PIOL; ALMEIDA, 2006).

O artigo irá exaltar as doenças periodontais, citaremos a periodontite que é classificada de acordo com seu estágio e grau, segundo a nova classificação de 2018. A classificação de estágios está relacionada com a severidade da doença. Os estágios da periodontite devem ser primariamente definidos pela perda clínica de inserção, denominada, nesse texto, como “característica determinante”. Em sua ausência, utiliza-se perda óssea radiográfica. Em pacientes tratados, o estágio não deve diminuir. Para todos os estágios, deve-se classificar ainda quanto à extensão: localizada (até 30% dos dentes afetados), generalizada (30% dos dentes ou mais) ou padrão molar/incisivo. (Rev Odontol UNESP. 2018 July-Aug.; 47(4): 189-197).

Os estágios são definidos em: Estágio I onde há 1-2 mm de perda de inserção Inter proximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (< 15%), além de profundidade à sondagem com até 4mm. (Rev Odontol UNESP. 2018).

Estágio II há 3-4 mm de perda de inserção Inter proximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (15-33%), além de profundidade à sondagem de até 5 mm sem perda dental ou padrão de perda óssea horizontal. (Rev Odontol UNESP. 2018).

Estágio III 5 mm ou mais de perda de inserção Inter proximal no pior sítio ou perda óssea radiográfica se estendendo à metade ou ao terço apical da raiz. Além de profundidade de sondagem de 6mm ou mais, com perda dental devido à periodontite em até 4 dentes. Pode ter perda óssea horizontal e vertical de até 3 mm, lesões de furca grau II ou III e defeito de rebordo moderado. (Rev Odontol UNESP. 2018)

Estágio IV: 5 mm ou mais de perda de inserção Inter proximal no pior sítio ou perda óssea radiográfica se estendendo à metade ou ao terço apical da raiz. Fatores que podem influenciar como formas de riscos: perda dental de 5 ou mais entes pela doença. Além dos fatores de complexidade listados no estágio III, pode ocorrer disfunção mastigatória, trauma oclusal secundário (mobilidade grau 2 ou 3) menos de 20 dentes remanescentes (10 pares de antagonistas). (Rev Odontol UNESP. 2018)

Já o grau reflete as evidências, ou o risco, de progressão da doença e seus efeitos na saúde sistêmica. Inicialmente, todo paciente com periodontite deve ser considerado como grau B e, assim, modificar esse grau (para A ou C) de acordo com: 1) evidências diretas de progressão; ou 2) evidências indiretas. Após a determinação da graduação da periodontite pela evidência de progressão, o grau pode ser modificado pela presença de fatores de risco (tabagismo e diabetes mellitus). (Rev Odontol UNESP. 2018 July-Aug.; 47(4): 189-197).

A nova classificação está com essa mudança para maior entendimento das doenças periodontais seguindo os parâmetros primeiros o estado clínico e profundidade a sondagem, levando evidencia irreversibilidade da doença periodontal para saúde

gingival saudável, mas sim lhe deixando ciente da sua estabilidade para o melhor prognóstico da doença. (CHAPPLE et al., 2018).

Esses achados são importantes para reforçar a necessidade de incorporar, no planejamento terapêutico desses pacientes, cuidados odontológicos que visem a prevenir e controlar a infecção periodontal, reduzindo assim perdas dentárias e infecções, o que pode contribuir para a manutenção da saúde sistêmica. (Rev Paul Pediatr 2010).

A raspagem e o alisamento radicular, empregando-se diferentes instrumentos e técnicas de instrumentação, são procedimentos de grande importância no tratamento periodontal. Estes procedimentos proporcionam alterações quantitativas e qualitativas na microbiota gengival, e a obtenção de uma superfície radicular biologicamente compatível com os tecidos periodontais (PORTO, Paula Cruz.2004,5). Todavia, há casos em que esta terapia não consegue frear a evolução da doença, e conseqüentemente a destruição dos tecidos de suporte do dente (FURLANETTO, 2006; MUNIZ et al., 2013).

Contudo, dentro dessa condição esta pesquisa tem como desígnio a interação de meio medicamentoso antibioticoterapico para o tratamento periodontal mais eficiente.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ANATOMIA PERIODONTAL

O periodonto normal é constituído pela gengiva, ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar. Possui as funções de proteção sustentação. (Carranza, 2011).

A função do periodonto é inserir o dente no tecido ósseo dos maxilares e garantir a integridade da mucosa mastigatória na cavidade bucal (LINDHE, 2005).

Essa apresentação e essas características dizem respeito ao estado de saúde e equilíbrio (homeostase).

2.2 DOENÇA PERIODONTAL

Carranza et al. (2012) subdividiu as doenças periodontais de acordo com as características clínicas, radiográficas, históricas e laboratoriais presentes, em três grandes grupos: Periodontite crônica, Periodontite agressiva e periodontite como manifestação de doenças sistêmicas. Porém, está caindo em desuso após a nova classificação ser aplicada.

Steffens, Marcantonio (2017) nos relata que a nova classificação surgiu em junho de 2017, lançada em 2018 e atualmente a mais usadas para fins diagnósticos em casos de doenças gengivais e periodontais.

2.3 A ANTIBIOTICOTERAPIA

De acordo com Prakasam, A e colaboradores (2012), o tratamento da periodontite agressiva, atualmente conhecida como periodontite em seu pior estágio, deve começar com raspagem e alisamento radicular (RAR) em combinação com antibióticos sistêmicos. Os autores indicam, que o início da antibioticoterapia seja realizado até 24 horas antes do início da raspagem e alisamento radicular (RAR) e que o alisamento radicular seja feito durante o curto período de tempo durante o qual o antibiótico é indicado.

Segundo Walters, J et al., em 2015 e Addy, M, et al em 2003, seus argumentos conciliam sobre os efeitos adversos que a amoxicilina, metronizadol ou azitromicina pode fazer, por mais que seja incomum essas reações, ainda podem acarretar náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais. Frequentemente os pacientes que tomam metronizadol sentem alterações no paladar, e a azitromicina pode causar angioedema.

Abdallaoui-Maan em 2020 observou em seu estudo que benefícios clínicos ocorreram quando a administração de antimicrobianos foi dada durante a fase do tratamento periodontal do que na fase de reavaliação.

Mas temos também situações como de outros estudos como nos apresentados no J Periodontol, 2009; Madinat A, et al., / J Clin et al., 2020 que dizem que nenhuma alteração significativa nos resultados clínicos em 6 meses durante as administrações, seja no momento durante a terapia básica, seja após, por isso deve-se conhecer as indicações e utilizar em situações em que seja indicada a medicação.

O uso da antibioticoterapia deve ser estudada diante cada situação, sabendo -se que efeitos adversos do uso por longo e médio prazo podem gerar desconforto sistêmico ao paciente. Contudo, os benefícios devem ser considerados, pensando em longa vida a saúde bucal e manutenção dos dentes assim como o bem-estar do portador da doença. Assim, paciente e cirurgiões dentistas devem estudar os riscos-benefícios para a iniciação medicamentosa em relação ao melhor tratamento.

3. DESENVOLVIMENTO

Em sua grande maioria os antibióticos citados como medicamento adjuvante para terapia periodontal são a amoxicilina podendo ser combinada ao clavulanato de potássio, metronidazol, tetraciclina, azitromicina e clindamicina.

Conforme orientado, nesse trabalho de conclusão será dado ênfase a Amoxicilina, amoxicilina com clavulato de potássio, metronidazol, amoxicilina com metronidazol, azitromicina por serem os mais usados e conhecidos em sua eficiência associados ou não, e suas formas de administração, benefícios e malefícios.

3.1 AMOXICILINA

A amoxicilina é um antibiótico semi-sintético do grupo dos β -lactâmicos com estrutura básica de uma penicilina G, com amplo espectro de ação, atuando tanto em micro-organismos gram-positivos quanto em gram-negativos. Esta age através da inibição da biossíntese do mucopeptídeo da parede celular (Silva, 2002). Inibe a divisão celular e o crescimento, produz lise e alongação de bactérias sensíveis, em particular as que se dividem rapidamente, que são, em maior grau, a ação das penicilinas. Tem rápida ação bactericida e perfil de segurança de uma penicilina (BULA/ LAETUS 162).

3.2 AMOXICILINA COM CLAVULANATO DE POTASSIO

Como já mencionado no tópico anterior a amoxicilina tem um amplo espectro de ação e atua em diversos micro-organismos. Porém boa parte dos profissionais de saúde, aptos a prescrever, optavam com frequência por ela, por sua biocompatibilidade. (Castellano, 2022) Nesse ver, a associação da amoxicilina com outros antimicrobianos como o ácido clavulânico torna-se mais eficaz, pois ele se liga irreversivelmente às beta-lactamases e as impedem de hidrolisar a amoxicilina e outras penicilinas. (Castellano, 2022,19)

De acordo com o estudo de Magnusson et al. (1989), pacientes com periodontite refratária (Classificação não mais utilizada atualmente) 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 raspagem e alisamento radicular (RAR) executada no período de um mês.

Os resultados desse tratamento foram como resultado que houve a recuperação de 2 mm de inserção nos sítios anteriormente e estabilização da doença periodontal no exame de 1 ano 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. (Castello,2022)

3.3 METRONIDAZOL

Atuam por inibição da síntese de DNA e especialmente contra os microrganismos anaeróbios obrigatórios, os quais estão em grande número na doença periodontal e associados com o aparecimento e progressão da periodontite (SILVA et al., 2011;MUNIZ et al., 2013).

Pesquisas recentes demonstram seu efeito benéfico em pacientes rotineiros/ambulatoriais, porém, ele ainda é mais prescrito em pacientes internados e em combinação com outro antibiótico. (NUNES et al., 2022)

Este fármaco é constantemente associado a outro medicamento por sua forma seletiva aos micro-organismos e potencializar assim o efeito da melhoria do tratamento. Em associação a tetraciclina, uma droga aeróbica e de bom resultado segundo pesquisas, o metronidazol tem o poder de trazer, além de um bom prognóstico, a diminuição/limitação dos efeitos colaterais. (LÖFMARK; EDLUND; NORD, 2010).

3.4 AMOXICILINA COM METRONIDAZOL

A combinação metronidazol/amoxicilina deve ser a primeira escolha de antibioticoterapia na periodontia, principalmente quando não for possível a realização de teste de suscetibilidade microbiológica. (Slots J, Ting M.)

Segundo - Campus Sobral, Fortaleza eat 2019, fizeram uma pesquisa/tratamento onde foram realizados com 12 pacientes com periodontite estágio III e estágio IV. Para cada indivíduo foi disponibilizada a medicação amoxicilina (500 mg) e metronidazol (400 mg), com orientação de tomadas por via oral três vezes ao dia durante sete dias. Após o período de 12 semanas, todos os pacientes receberam tratamento periodontal de raspagem e alisamento radicular de acordo com a condição periodontal encontrada. Houve uma redução significativa na proporção de sítios com profundidade de sondagem > 4 mm e 5 mm ($p < 0,05$). O protocolo de utilização do metronidazol associado a amoxicilina aliado à raspagem supra gengival mostrou-se promissor na redução da proporção de sítios com profundidade de sondagem moderada em pacientes com periodontite crônica ou Estágios III e IV.

3.5 AZITROMICINA

A azitromicina é a primeira de uma subclasse de macrolídeos chamados azalídeos (Sefton et al, 1996). É uma droga interessante, que possui um espectro de atividade similar à eritromicina, mas possui grande poder sobre organismos Gram-negativos. (Smith et al., 2002). É usada no tratamento adjuvante da periodontite, pois além de possuir efetividade contra bactérias Gram (-) tem uma meia-vida longa nos tecidos periodontais o que possibilita que a droga seja administrada durante longos intervalos (MUNIZ et al., 2013).

Como é o caso de Muniz et al. (2013), que estudou o medicamento em pacientes com periodontite estágios III e IV e observou que os mesmos tratados com terapia básica associada a azitromicina tiveram um resultado bom/satisfatório, com maior redução da profundidade de sondagem e aumento da inserção periodontal quando comparada aos grupos que fazem o tratamento mecânico, ou seja, aqueles em que nenhum tipo de medicamento microbiano foi utilizado, apenas o tratamento básico convencional.

4. TABELA FÁRMACOS USADOS NA ANTIBIOTICOTERAPIA

MEDICAMENTOS	MECANISMO DE AÇÃO	POSOLOGIA	EFEITOS ADVERSOS	REFERÊNCIA
AZITROMICINA	ação antibacteriana ligando-se ao RNA de organismos suscetíveis e impedindo a montagem da subunidade ribossômica 50S	Para adultos modo oral: 500 mg / dia por 3 dias	Diarreia, náusea, vômito dor de cabeça e fadiga.	Robin E Ferner Aronson, Jeffrey et al.,2020
AMOXICILINA C/ CLAVULANATO DE POTASSIO	Interrompe a ação enzimática de betalactamase produzida por bactérias resistentes aos betalactâmicos	Adultos e Crianças acima de 12 anos de idade, 500 mg, 3 vezes ao dia por 5 a 10 dias	candidíase mucocutânea, diarreia.	Oliveira et al., 2009; Arobiando, Bula, Amoxi E Clavl® suspensão oral
AMOXICILINA	Interrupção de síntese de peptidoglicano,ou seja, parade celular.	250mg; três vezes ao dia (de 8 em 8 horas) ou 500mg três vezes ao dia (de 8 em 8 horas) nas infecções mais graves.	Diarreia e enjoo.	Oliveira et al., 2009; Bula, Amoxil® suspensão oral
METRONIDAZOL	Propriedades citotóxicas (de vida curta), interage com o DNA, inibindo a síntese do ácido nucléico, causando a morte da célula.	Dose única de 2g ou 1g a cada 12 horas. 500mg de 12/12 horas por 7 dias.	boca seca, alterações do paladar (gosto metálico), língua saburrosa.	Miolo Memento et al., 2002

TABELA FEITA PELA AUTORA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A questão do uso dos antibióticos deve ser fundamentada por um bom entendimento dos conhecimentos gerais da terapia antibiótica, levando a juízo os benefícios e efeitos adversos e limitando seu uso em quadros clínicos onde a indicação tenha sido completamente validada. Essa orientação é certa em casos de periodontite nos estágios III e IV, doenças periodontais que não respondem a terapia básica convencional, vinculada aos fatores de risco ou em casos de lesões agudas com envolvimento sistêmico. Porém, diferentes antibióticos podem ser usados como auxiliares no tratamento da doença periodontal, principalmente após o diagnóstico conforme a nova classificação.

A azitromicina, apesar de permitir um regime posológico prático para o paciente e o cirurgião dentista não é tão efetiva como auxiliar no tratamento de periodontite.

Em diversos estudos com pacientes com doença periodontite em seus estágios III e IV, podemos perceber a eficácia com o melhor prognóstico tendo a associação dos fármacos: amoxicilina e metronidazol, sendo assim a primeira opção comprovada, até agora, para o tratamento antibiótico adjuvante a terapia básica convencional.

É visível ainda que não existe um consenso quanto à dosagem, o intervalo entre as administrações e quanto ao prazo do tratamento com antimicrobianos em conjunto a terapia básica convencional da periodontite para que se haja os resultados benéficos.

Contudo, vale ressaltar que os antibióticos, assim como todos os medicamentos, não são isentos de riscos e deve-se considerar o histórico médico dos pacientes com relação a alergias ou reações adversas a medicamentos prévios.

6. Referências bibliográficas

- CARRANZA, Fermin A. et al. Periodontia Clínica. 11. ed. Rio de Janeiro: Thomson Digital e Elsevier Editora Ltda., 2012
- MATARAZZO, Flávia. Avaliação clínica e microbiológica do uso sistêmico de metronidazol e amoxicilina com coadjuvantes à raspagem e alisamento radicular em indivíduos fumantes com periodontite crônica. 2007. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Curso de Mestrado em Odontologia área de Concentração em Periodontia, Universidade Guarulhos, Guarulhos, 2007.
- MUNIZ, Francisco Wilker Mustafa Gomes et al. Azithromycin: a new concept in adjuvante treatment of periodontitis. European Journal of Pharmacology, Amsterdam, v. 705, n. 1-3, p. 135-139. Apr. 2013.
- NOVAK, M. J. Classification of disease and condition saffecting the periodontium. In: NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; CARRANZA, F. A. Carranza's Clinical Periodontology. 9. ed. Califórnia: W. B. Saunders Company, 2002. p. 64-73.
- OPPERMANN, Rui Vicente; ALCHIERI, João Carlos; CASTRO, Gabriel Dias de. Stress effects on immunity and periodontal disease. Fac. Odontol., Porto Alegre, v. 43, n. 2, p.52-59, dez. 2012.

- DUARTE, Vânia Aparecida et al. Farmacologia Aplicada na Odontologia – Antibiótico.
- FURLANETTO, Dany Paula .The use of low dose doxycycline in the modulation of the host response in periodontal therapy. 36f. Trabalho de conclusão (Especialização em Periodontia)- Curso de Especialização em Periodontia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 200
- 6- Abdallaoui-Maan, Lamiaa, and Amal Bouziane. “Effects of timing of adjunctive systemic antibiotics on the clinical outcome of periodontal therapy: A systematic review.” Journal of clinical and experimental dentistry, 2020, vol. 12,3 e300-e309
- Cionca, N., Giannopoulou, C., Ugolotti, G., & Mombelli, A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. Journal of periodontology, 2009, 80(3), 364–371
- ADDY, M ; MARTIN, MV. Systemic antimicrobials in the treatment of chronic periodontal diseases: a dilemma. Oral Diseases,2003 v. 9, p. 38–44
- WALTERS, John ; LAI, Pin-Chuang. Should Antibiotics Be Prescribed to Treat Chronic Periodontitis? Dental Clinics of North America, 2015 v. 59, n. 4, p. 919–933
- Prakasam A, Elavarasu SS, Natarajan RK. Antibiotics in the management of aggressive periodontitis.J Pharm Bioall Sci 2012; 4: 252-5
- - Cionca, N., Giannopoulou, C., Ugolotti, G., & Mombelli, A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. Journal of periodontology, 2009, 80(3), 364–371

- Slots J. Seleção de agentes antimicrobianos em terapia periodontal. J Periodont Res 2002; 37; 389–398.
- LINDHE, Jan. **Tratamento de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. 4ª edição. Guanabara Koogan, 2005.
- Silva, P. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002
- Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45(Suppl 20):S68-77
- Steffens JP, Marcantonio RAC. Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave. Rev Odontol UNESP. 2018 Jul-Ago.;47(4):189-97
- 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.
- Castelano, Sarah. Trabalho de Conclusão de curso pela universidade estadual paulista, UNESP. 2022.
- Martin **Sefton** and Richard Steinberg - Journal of Public Economics, **1996**

- Smith, S. R., Foyle, D. M., Daniel, S. J., Joyston-Bechal, S., Smalesf, C., Sefton, A., Williams, J. A. (2002). Double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to nonsurgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *Journal Clin Periodontol*, 29, 54-61.
- Campus Sobral, Fortaleza, (2019): Amoxicilina associada ao metronidazol como terapia única para o tratamento de periodontite. I
- BISCARDE Adriana; ANDRADE, Lyla; BITTENCOURT, Sandro; RIBEIRO, Erica. Rev. paul. pediatr. 28 (2) • Jun 2010.
- Araujo, Leila. A carie e as doenças periodontais. 2016. Grupo de microbiologia e imunologia do curso de ciências biológicas. Materia online. Link: <https://www.microbiologia.ufrj.br/portal/index.php/pt/graduacao/informes-da-graduacao/427-a-carie-e-as-doencas-periodontais>
- Bula, Amoxil® suspensão oral de 125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL e 500 mg/5 ml. Link: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/amoxil.pdf>
- SILVA, Maíke Paulino et al. Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. São Paulo, p. 828-837. jun. 2011
- Aspectos culturais na compreensão da periodontite crônica: um estudo qualitativo. Universidade de Fortaleza, Fortaleza, Brasil. Harvard Medical School, Boston. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil. S. A. S. Nuto.

- NUNES, Rodrigo. O USO DE ANTIBIOTICOS NA ODONTOLOGIA. Prefeitura municipal de campinas. São Paulo. Fev/2022.

- OLIVEIRA, J.H.H.L.; A.C.; HIRATA, D.B.;HOKKA,C.O.BARBOZA,M. Acido clavulanico e cefamicina C: uma perceptiva da biossíntese, processos de isolamento e mecanismos de ação. Quimica Nova, v.32.n.8,p.2142-2150,2009.

- Miolo Memento_2006_4.PMD 201. FIO CRUZ.
Link:<http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/images/stories/phocadownload/metronidazol.pdf>

- Bula Amoxicilina com clavulanato de potássio
Link: https://guiadafarmaciadigital.com.br/arquivos/uploads/bula/bula_019738_1.pdf.

- Terapêutica medicamentosa em odontologia / Organizador, Eduardo Dias de ANDRADE. – 3. ed. – São Paulo : Artes Médicas, 2014.