

Uso de antimicrobianos sistêmicos e locais no tratamento da Periodontite Agressiva

ALMEIDA, Renato Mendes; BRAGA, Neilor Mateus Antunes; SOUZA, Gabriela Crusoé Lopes Leite de; SOARES, Carla Maíra Dias; ALVES, Maria Antoniella; MACEDO, Vivianny Carvalho Mendes de. **Uso de antimicrobianos sistêmicos e locais no tratamento da Periodontite Agressiva**. Oral Sci., Jan/Jun. 2014, vol. 6, n. 1, p. 4-9.

Renato Mendes ALMEIDA¹
Neilor Mateus Antunes BRAGA²
Gabriela Crusoé Lopes Leite de SOUZA³
Carla Maíra Dias SOARES³
Maria Antoniella ALVES³
Vivianny Carvalho Mendes de MACEDO³

RESUMO: A periodontite agressiva é caracterizada pela rápida destruição do periodonto, podendo levar a perda dentária precoce, em indivíduos afetados, quando não diagnosticada precocemente e tratada adequadamente. As formas de diagnóstico da doença são características, mas a apresentação clínica e os padrões de destruição podem variar entre os pacientes. Um tratamento bem sucedido é um desafio, especialmente se diagnosticado em estágios avançados, porém não é impossível devido às diversas opções terapêuticas atuais. Além da terapia periodontal básica existem várias modalidades de tratamentos coadjuvantes para periodontite agressiva, entre elas estão uso de antimicrobianos sistêmicos e locais. Portanto, o objetivo deste trabalho é discutir sobre as terapias sistêmicas e locais para o tratamento da periodontite agressiva.

PALAVRAS-CHAVE – Periodontite agressiva, Terapêutica, Periodontia.

¹ Professor da Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, MG, Brasil.

² Professor das Faculdades Unidas do Norte de Minas e Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, MG, Brasil.

³ Acadêmica do Curso de Odontologia, Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, MG, Brasil.

Recebido. 13 de março de 2014
Aceito. 11 de maio de 2014

Introdução

A periodontite é uma doença multifatorial caracterizada por uma inflamação dos tecidos de suporte do dente em resposta à infecção crônica, causada por várias bactérias periodontopatogênicas. Essa resulta da combinação de diversos parâmetros que incluem: susceptibilidade genética, patógenos bacterianos específicos e a resposta imunoinflamatória por parte do hospedeiro. Além disso, determinados fatores ambientais, como estresse psicossocial e tabagismo, pode acelerar a formação e o progresso da periodontite (1-3).

Entre todas as formas de periodontite, a periodontite agressiva tem recebido considerável atenção devido à sua apresentação clínica peculiar, caracterizada por uma rápida destruição do ligamento periodontal e osso alveolar, geralmente encontrada em pacientes jovens. Esses indivíduos podem apresentar uma deficiência imunológica, no qual os leucócitos polimorfonucleares defeituosos ou monócitos podem potencializar o processo da doença (3-5).

Pode se apresentar em duas formas, localizada e generalizada. A forma localizada compromete predominantemente o 1º molar e os incisivos com perda de inserção em pelo menos dois dentes permanentes, um dos quais é o 1º molar. Já na forma generalizada há perda de

inserção interproximal generalizada afetando pelo menos três dentes permanentes além dos primeiros molares e incisivos (4,5).

Os pacientes queixam de ardência, sangramento gengival, halitose, mobilidade dos dentes afetados, não apresentando dor intensa, pode haver recessão gengival. Clinicamente apresentam pouco a moderado acúmulo de placa, inflamação clínica discreta quando comparado à destruição periodontal e uma perda de inserção rápida e severa (1,4,6).

A periodontite agressiva progride em períodos alternados de atividade e quiescência. Nos períodos de quiescência os pacientes estão livres dos sintomas, embora a sondagem revele bolsas periodontais profundas. Apesar da presença destas bolsas e perda de inserção severa, a ausência de sinais visíveis de inflamação clínica é indício clássico da periodontite agressiva. Esta fase pode permanecer por semanas a meses ou mesmo anos, e serão seguidos por períodos de doença ativa. Neste período de atividade haverá destruição ativa do osso e perda da inserção, demonstrando todos os sinais de uma inflamação leve a grave (1,4).

Atualmente o tratamento de pacientes com periodontite agressiva consiste essencialmente em terapia

mecânica que envolve raspagem e alisamento radicular (RAR). A RAR diminuem o biofilme e depósito de cálculo das raízes e alteram a composição microbiana do sulco gengival, sendo responsáveis assim por eliminar a carga microbiana das bolsas periodontais e remover fatores etiológicos locais. Entretanto, esta terapia mecânica padrão por si só não tem sido capaz de eliminar completamente certos patógenos periodontais, podendo indivíduos apresentar progressão da doença ou recorrência logo após este tipo de tratamento. Algumas alternativas terapêuticas, tais como antimicrobianos sistêmicos e locais têm sido utilizados em casos que os tratamentos convencionais não respondem (1-2,6-8). Portanto, este trabalho tem por objetivo discorrer sobre as terapias antimicrobianas de uso sistêmico e local para o tratamento coadjuvante da periodontite agressiva.

Material e Método

Trata-se de um levantamento bibliográfico que reflete sobre as terapias antimicrobianas sistêmicas e locais para o tratamento da periodontite agressiva. Esse foi baseado em 37 artigos publicados no período de 2002 a 2013 na base de dados da Bireme, Medline-PUBMED. As palavras-chave utilizadas para a busca foram “*aggressive periodontitis*”, “*therapeutics*” e “*periodontics*”.

Revisão de Literatura

Tratamento Sistêmico

Introduzida na prática clínica na década de 40, a tetraciclina foi utilizada extensivamente no tratamento de doenças periodontais agressivas, por ser um grupo de antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro. Esse antibiótico interfere na síntese de proteínas bacterianas e também inibe a atividade das collagenases, inibindo tanto bactérias gram negativas, quanto gram positivas, incluindo as espécies produtoras de beta-lactamase. Entretanto, devido ao uso indiscriminado da mesma, observou-se o aparecimento de um grande número de cepas resistentes, o que diminuiu sua utilização clínica nos dias atuais. Diante disso, outros antibióticos passaram a ter grande utilidade como coadjuvante ao tratamento da periodontite agressiva (4,9).

Análogos da tetraciclina, tais como doxiciclina e minociclina, embora mais caro, têm uma série de vantagens sobre a tetraciclina. Eles exibem maior absorção bucal, têm meia-vida mais prolongada e mostram uma melhor solubilidade lipídica, o que é importante para a sua ação antibacteriana (4,9).

Os macrolídeos vêm sendo frequentemente utilizados na prática odontológica por ter amplo espectro, ser bactericida e ter características farmacológicas de alta penetração em tecidos moles. Dentre eles, a azitromicina tem sido utilizada na terapia periodontal sistêmica, sendo que essa apresenta meia-vida longa e age contra bactérias presentes na periodontite agressiva como a

A. actinomycetemcomitans, *Porphyromonas gingivalis* e *Espiroquetas* (10-11).

A azitromicina é um antibiótico administrado em baixa dosagem e em curta duração, assim leva a menos efeitos colaterais e maior adesão ao tratamento. Além disso, sua concentração se mantém alta nos tecidos periodontais até uma semana após o término de sua administração. Clinicamente, a azitromicina demonstrou-se eficaz na redução da profundidade de sondagem em bolsas profundas na periodontite agressiva (10,12).

Já a clindamicina é eficaz principalmente contra cocos gram positivos e gram negativos, porém tem pouco impacto sobre *A. actinomycetemcomitans*. Ela é um derivado semissintético da lincomicina, sendo que em baixas concentrações exibe atividade bacteriostática, sendo utilizada como antibiótico de escolha em pacientes alérgicos à penicilina (12).

O metronidazol é um nitromidazol sintético de característica bactericida, metabolizado no fígado e com espectro limitado de atuação, agindo preferencialmente sobre microbiota anaeróbia. O uso desse antimicrobiano associado à raspagem e alisamento tem levado a uma melhoria na inflamação gengival e inserção clínica (13,14).

As penicilinas constituem-se como primeira opção no tratamento das infecções odontológicas leves e moderadas. A amoxicilina comparada às outras penicilinas tem um maior espectro de ação e é capaz de atingir níveis plasmáticos elevados, sendo a primeira escolha para o tratamento de infecções periodontais. Essa tem um amplo espectro de atividade contra espécies anaeróbias estritas e facultativas subgengivais. Atua sobre cocos e bacilos gram negativos devido à capacidade de penetrar nas barreiras lipídicas e na parede celular mais complexa destes microrganismos, agindo sobre as enzimas situadas na parte externa da membrana celular bacteriana lipoprotéica (4,11,13).

A amoxicilina possui ação sobre *A. actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*. Porém a maior dificuldade da utilização da amoxicilina em periodontia é decorrente da presença de microrganismos resistentes. Devido a essa dificuldade ela pode ser utilizada em associação a outro antimicrobiano (4,13,14).

A microbiota encontrada subgengivalmente na doença periodontal agressiva consiste em uma variedade de patógenos que podem apresentar suscetibilidade diferente aos diversos antimicrobianos. O uso de uma combinação de antibióticos pode ser de grande importância no tratamento medicamentoso das periodontopatias (13,15).

A utilização destas associações representa um aumento no espectro, possibilitando uma ação mais eficaz que a conseguida com uma droga isolada. Além disso, previne o surgimento de bactérias resistentes e possibilita a utilização de dosagens inferiores devido ao sinergismo obtido entre algumas drogas (13-15).

Com o objetivo de suprimir ou eliminar os patógenos envolvidos com a doença e obter melhores resultados em

longo prazo, vários pesquisadores tem associado a amoxicilina ao metronidazol como terapia adjunta à mecânica, devido as características benéficas individuais desses antimicrobianos e a possível complementariedade de ação farmacológica para a cura da doença periodontal (13,15,16).

Esta associação têm sido a mais utilizada no tratamento de doenças periodontais agressivas, exercendo um efeito sinérgico contra *A. actinomycetemcomitans* sendo capaz de eliminá-las (13,15). Devendo ser a primeira opção para o tratamento antimicrobiano da periodontite agressiva. Sendo clinicamente e microbiologicamente superior ao tratamento mecânico e outros antimicrobianos (4,14).

Tratamento Local

A aplicação tópica de agentes antimicrobianos também é uma opção de tratamento, especialmente quando existem áreas localizadas de exsudação e bolsas profundas que não responderam adequadamente ao tratamento mecânico e sistêmico, além disso, essa é uma alternativa viável para os pacientes que tenham intolerância a administração sistêmica do antibiótico (4,17).

Na aplicação local, os agentes farmacológicos podem ser biodegradáveis ou não, dependendo do material envolvido na sua concepção. Dentre os fármacos distribuídos localmente no tratamento da periodontite está a clorexidina, doxiciclina, metronidazol e tetraciclina (17-19).

A clorexidina é um antisséptico de largo espectro, com pronunciados efeitos antimicrobianos sobre bactérias gram positivas e bactérias gram negativas, porém, no que diz respeito aos efeitos colaterais, sabe-se que a clorexidina pode causar descamações na mucosa, prejudica a cicatrização de feridas, fixação de fibroblastos às superfícies do dente e pode causar alterações no paladar. Sua aplicação principal tem sido para o controle da placa dental, no entanto, alguns estudos mostraram a sua eficiência para o tratamento da periodontite (18-20).

Dispositivo de liberação lenta de clorexidina, como o Periochip[®], que apresenta o gluconato de clorexidina em uma matriz gelatinosa biodegradável, tem sido indicado como adjunto à raspagem e aplainamento radicular em bolsas periodontais profundas. O dispositivo libera clorexidina na medida em que vai se degradando, o que leva uma média de 7 a 10 dias, não sendo necessário, portanto, sua remoção (17,21).

Seu mecanismo de ação consiste na adsorção da carga positiva da clorexidina à parede celular do microrganismo, que possui carga negativa, promovendo a quebra desta, com consequente perda do conteúdo intracelular (22).

A doxiciclina, por sua vez, é mais potente para a inibição da collagenase, sendo um antibiótico de largo espectro, que inibe os organismos gram positivos, bem como bactérias gram negativas, incluindo as espécies

produtoras de beta-lactamase, que ocorrem predominantemente em bolsas periodontais (18,23,24).

Recentemente, uma nova formulação do tratamento local para periodontite foi introduzido, o hielato de doxiciclina 10%, sendo esse um polímero biodegradável líquido que solidifica em contato com o fluido gengival. Durante sua biodegradação ele oferece doxiciclina em níveis elevados ao local por 7 a 14 dias (23).

O metronidazol é um antimicrobiano bioabsorvível que pode ser aplicado localmente na forma de gel, apresenta em sua composição 25% de benzoato de metronidazol em uma matriz contendo glicerol e óleo, sendo conhecido comercialmente como Elyzol[®]. O mecanismo de ação deste gel inicia-se quando o produto é inserido no sítio periodontal selecionado e o fármaco atinge seu ponto de fusão, em torno de 30°. A partir desse momento o fluido viscoso é transformado em gel, aderindo-se à parede da bolsa periodontal. Nesta fase o glicerol mono-oleato é decomposto por lipases e o benzoato de metronidazol é lentamente liberado no interior da bolsa (22,25-27).

Já as fibras de tetraciclina constituem um sistema de liberação local da droga não absorvível. As fibras de acetato vinil mono-etílico impregnadas de tetraciclina (12,7 mg) conhecida comercialmente como Actisite[®], são compostas por um copolímero de plástico biologicamente inerte (26,28).

Segundo Querido e Cortelli *et al.* (2003), a fibra é aplicada subgengivalmente até ocupar completamente o interior da bolsa periodontal e mantida *in situ*, sendo então liberada por osmose e difusão (25). Por não ser biodegradável requer sua remoção da bolsa periodontal após sete a dez dias. Além das propriedades antimicrobianas, foi verificada que o uso da tetraciclina em fibra inibiu a atividade da collagenase, realçou a inserção de fibroblastos na superfície radicular.

Discussão

A escolha de um antibiótico como coadjuvante ao tratamento da periodontite agressiva pode ser feita através de uma análise microbiológica dos sítios afetados, sendo essa uma técnica cara e tecnicamente difícil, ou de uma forma empírica com base nos sinais clínicos. Entretanto, a eficiência de um tratamento com antibiótico não pode ser garantida, já que a mesma forma clínica de periodontite pode ser causada por microrganismos diferentes em pacientes diferentes (3,4,29).

Estudos recentes demonstram que regimes de antibióticos associados à terapia mecânica têm sido utilizados para um melhor prognóstico de periodontite agressiva. Esses antibióticos podem acentuar ganhos no nível de inserção e alterar os perfis bacterianos subgengivais (3,9,30).

De acordo com a literatura, a administração antibiótica coadjuvante à RAR pode ser local ou sistêmica. A antibioticoterapia sistêmica é uma grande ferramenta

para erradicação e prevenção de infecções por bactérias patogênicas periodontais, tanto em áreas sub epiteliais quanto em áreas extra dentais (4,8).

Todavia, ao se optar pelo uso de antibióticos sistêmicos é importante considerar os benefícios e os efeitos colaterais de cada classe de antibiótico. Os benefícios se aplicam ao fato desses serem capazes de alcançar microrganismos inacessíveis ao debridamento mecânico, uma vez que possuem a capacidade de penetrar, via plasma, nos tecidos bolsas periodontais (15,16). Já os riscos potenciais incluem o surgimento de infecções oportunistas por fungos, desenvolvimento de espécies resistentes de bactérias e reação alérgica (8,29,31). Portanto, o conhecimento dos benefícios e efeitos colaterais de cada classe se faz necessário para uma correta e eficaz indicação.

Apesar de estudos demonstrarem os efeitos da azitromicina sistêmica em alguns patógenos periodontais, existe uma grande carência na literatura sobre os efeitos deste antibiótico no perfil microbiano subgingival, ou seja, o efeito desse nos níveis e proporções de patógenos periodontais e de espécies bacterianas compatíveis com o hospedeiro (11,13).

A Azitromicina utilizada como coadjuvante à terapia mecânica em pacientes com periodontite agressiva tem apresentado efeitos benéficos adicionais, quando comparado às situações clínicas que se faz uso apenas da terapia mecânica (32).

O uso sistêmico da clindamicina associado à raspagem e alisamento radicular também tem apresentado resultados favoráveis no tratamento da periodontite agressiva, favorecendo, tanto na redução de sítios ativos quanto no número de bolsas periodontais (3).

As combinações de antibióticos estão se tornando cada vez mais comum, como à associação de amoxicilina e metronidazol (8,15), esta combinação oferece excelente eliminação de um amplo espectro de microrganismos periodontopatogênicos (8,13,33).

Portanto, a associação sistêmica da amoxicilina e metronidazol complementar à RAR tem se mostrada eficaz clinicamente para o tratamento da periodontite agressiva, sendo considerado o tratamento coadjuvante sistêmico de primeira escolha. No entanto, Haffajee *et al.* (2003) argumentam que os efeitos secundários potenciais e as condições alérgicas devem ser consideradas na escolha do tratamento, uma vez que essa associação pode levar a um risco significativo de náusea, dor de cabeça, anorexia, vômitos e reações adversas gastrointestinais (29,34).

Heller *et al.* (2011) avaliaram os efeitos da amoxicilina e metronidazol com ou sem RAR na periodontite agressiva generalizada e obtiveram melhores resultados quando a RAR é feita juntamente a administração sistêmica de antibióticos (35).

Para Beliveau *et al.* (2012), a administração da combinação de amoxicilina e metronidazol, tanto imediatamente quanto 3 meses após o tratamento mecânico inicial, proporcionaram resultados mais satisfatórios,

resultando em redução da profundidade de sondagem e em um ganho do nível de inserção no tratamento de periodontite agressiva (15).

Quando comparado à terapia antibiótica sistêmica, o uso coadjuvante local de antibióticos permite que uma maior concentração da droga permaneça no local e prevê uma redução significativa nos efeitos secundários. Entretanto, reservatórios de patógenos periodontais podem não ser eliminados e ocorrer recolonização dos sítios tratados (4,8).

O tratamento local também possibilita o controle e monitoramento dos níveis de fármaco no sítio de aplicação, sendo um meio útil de liberar, na cavidade oral, um fármaco que não é absorvido no sistema gastrointestinal, possibilitando a obtenção de altas concentrações desses no local a ser tratado quando comparadas com os níveis plasmáticos após a administração oral (2,17,22).

Para Javali e Vandana (2012), a utilização da doxiciclina hclato gel 10% (Atridox) no sítio tem mostrado ser eficaz para o tratamento da periodontite agressiva. A aplicação local desse antibiótico mostrou redução da placa dental em 87%, 92% no índice de sangramento gengival e melhores resultados no nível clínico de inserção (23).

Chitsazi *et al.* (2013) avaliaram a aplicação local de gel à base de clorexidina como um coadjuvante à raspagem e alisamento radicular. Os resultados do estudo mostraram que a profundidade de sondagem diminuiu significativamente em ambos os grupos um mês e três meses após o início, mas as diferenças entre grupos não foram significativas (30).

Com relação à terapia de manutenção, o gel de metronidazol mostrou ser tão efetivo quanto os procedimentos de raspagem dental e aplainamento radicular, na redução dos patógenos periodontais e melhora nos parâmetros clínicos²⁵. Entretanto, para Mombelli e Samaranayake (2004), a aplicação de géis no interior das bolsas periodontais tende a desaparecer, a menos que eles se tornem viscosos imediatamente após a colocação (27).

Ao se aplicar o gel de metronidazol a 25%, Kadkhoda *et al.* (2012) observaram uma redução considerável no número de colônias de *Pophynomonas gingivalis* 6 e 12 semanas após o tratamento. Esta descoberta foi tanto clinicamente e estatisticamente evidente e significativa, evidenciando que o uso terapêutico de gel de metronidazol pode inibir o crescimento de bactérias na bolsa periodontal (34).

O sucesso no tratamento da periodontite agressiva depende do diagnóstico precoce e direcionamento do tratamento para a eliminação da infecção por microrganismos patogênicos. Representa um desafio, relacionado especialmente a dois aspectos importantes da doença: a presença de microrganismos altamente virulentos e a susceptibilidade do hospedeiro. A terapia mecânica através da raspagem dental e aplainamento radicular tem sido na maioria dos casos, suficiente para restabelecer a saúde periodontal. Todavia, quando essa não for suficiente,

existem inúmeras terapias coadjuvantes, sejam elas sistêmicas ou locais, que auxiliam no tratamento da periodontite agressiva, e cabe ao cirurgião dentista investigar qual destas terapias melhor se aplica ao seu paciente (36,37).

Conclusão

A remoção mecânica do biofilme periodontal ainda é o método mais utilizado para o tratamento da periodontite agressiva, porém em alguns casos o cirurgião dentista precisa utilizar outros métodos coadjuvantes a esse tratamento básico, como a administração de antimicrobianos sistêmicos e locais que se mostram eficientes.

Ao se decidir pelo uso da antibioticoterapia sistêmica é importante considerar tanto os seus benefícios quanto os seus efeitos indesejáveis. A associação de amoxicilina e metronidazol adjunta à RAR tem sido a primeira escolha no tratamento da periodontite agressiva, quando se tem indicação da terapia sistêmica.

Apesar de requerer novos estudos que comprovem realmente o benefício do uso dos antimicrobianos locais, esses parecem constituir uma alternativa segura e eficaz como adjuntos ao tratamento de raspagem e alisamento radicular em pacientes portadores de periodontite agressiva.

Abstract

ALMEIDA, Renato Mendes; BRAGA, Neilor Mateus Antunes; SOUZA, Gabriela Crusoé Lopes Leite de; SOARES, Carla Máira Dias; ALVES, Maria Antoniella; MACEDO, Vivianny Carvalho Mendes de. **Use of systemic and local antimicrobial treatment of Aggressive Periodontitis.** Oral Sci., Jan/Jun. 2014, vol. 6, n. 1, p. 4-9.

Aggressive periodontitis is characterized by rapid destruction of periodontal tissues and may lead to early tooth loss in affected individuals when not diagnosed early and treated properly. The forms of diagnose the disease are very specific, but the clinical presentation and the patterns of destruction may vary among patients. A successful treatments a challenge, especially if diagnosed at advanced stages, however it is not impossible due to several current therapeutic options. Besides basic periodontal therapy there are several modalities of adjuvant treatments for aggressive periodontitis, among them is the use of systemic and local antibiotics. Therefore, the aim of this paper is to discuss the local and systemic therapies for the treatment of aggressive periodontitis.

KEYWORDS: Aggressive Periodontitis, Therapeutics, Periodontics.

Referências

- Spanemberg JC, Detânico MC, César-Neto JB, Martos J. Aspectos clínicos da periodontite agressiva: revisão. Rev Clin Pesq Odontol 2008;4(3):183-189.
- Baltacioglu E, Aslan M, Saraç Ö, Saybak A, Pinar Y. 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(97).
- Johnson J, Lenton P, Rudney J. Persistence of Extracrevicular Bacterial Reservoirs After: Treatment of Aggressive Periodontitis. J Periodontol 2008;79(12).
- Roshna T, Nandakumar K. Generalized Aggressive Periodontitis and Its Treatment Options: Case Reports and Review of the Literature. Hindawi Publishing Corporation Case Rep Med 2012.
- Bhansali RS, Yeltiwar RK, Bha KG. Assessment of peripheral neutrophil functions in patients with localized aggressive periodontitis in the Indian population. J Indian Soc Periodontol 2013;17(6):731-6.
- Liu J, Zhao J, Li C, Yu N, Zhang D, Pan Y. Clinical and microbiologic effect of nonsurgical periodontal therapy on patients with chronic or aggressive periodontitis. Quintessence Int 2013;44(8):575-83.
- Arweiler NB, Pietruska M, Pietruski J, Skurska A, Dolińska E, Heumann C, Auschill TM, Sculean A. Six-month results following treatment of aggressive periodontitis with antimicrobial photodynamic therapy or amoxicillin and metronidazole. Clin Oral Investig 2014.
- Bidault P, Chandad F, Grenier D. Systemic Antibiotic Therapy in the Treatment of Periodontitis. Rev Clinical Practice 2007;73(6).
- Scharf S, Wohlfeil M, Siegelin Y, Schacher B, Dannewitz B, Eickholz P. Clinical results after nonsurgical therapy in aggressive and chronic periodontitis. Clin Oral Investig 2013.
- Haas AN, Seleme F, Segatto P, Susin C, Albandar J, Oppermann RV, Fontanella VR, Rösing CK. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: radiographic findings of a 12-month randomized clinical trial. Am J Dent 2012;25(4):215-9.
- Sauer PM, Machado WAS, Alves J, Kahn S. Eficácia da azitromicina no tratamento da periodontite agressiva. Rev Bras Odontol 2010;67(1):19-3.
- Dastoor SF, Travan S, Wang H. Effect of Adjunctive Systemic Azithromycin With Periodontal Surgery in the Treatment of Chronic Periodontitis in Smokers: A Pilot Study. Rev J Periodontol 2007;78(10):1887-1896.
- Griffiths GS, Ayoub R, Guerreiro A, Nibaili L, Moles DR. Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis at initial therapy or retreatment: a randomized controlled clinical trial. Rev Clin Periodontol 2011;38:43-49.
- Silva MP. Amoxicilina e metronidazol sistêmicos como coadjuvantes à raspagem e alisamento radicular no tratamento da periodontite crônica- estudo clínico e microbiológico. [Dissertação-Mestrado], Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão, Universidade Guarulhos, 2008.

15. Beliveau D, Magnusson I, Bidwell JA, Zapert EF, Aukhil I, Wallet SM, Shaddox LM. Benefits of early systemic antibiotics in localized aggressive periodontitis: a retrospective study. *J Clin Periodontol* 2012;39(11):1075-81.
16. Matos BC, Azoubel E, Azoubel MCF, Oliveira VMB. Uso da Antibioticoterapia Sistêmica no Tratamento da Doença Periodontal: Uma Discussão Crítica. *Braz J Periodontol* 2012;22(4):15-23.
17. Marcinkiewicz J, Strus M, Pasich E. Antibiotic resistance: a "dark side" of biofilm - associated chronic infections. *Pol Arch Med Wewn* 2013;123(6):309-13.
18. Bruschi ML, Panzerl H, Freitas O, Lara EHG, Gremião MPD. Sistemas de liberação de fármaco intrabolsa periodontal. *Rev Bras Ciênc Farm* 2006;42(1).
19. Silva-Senem MX, Heller D, Varela VM, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Clinical and microbiological effects of systemic antimicrobials combined to an anti-infective mechanical debridement for the management of aggressive periodontitis: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2013;40(3):242-51.
20. Kshitish D, LaxmanVK. The use of ozonated water and 0.2% chlorhexidine in the treatment of periodontitis patients: A clinical and microbiologic study. *Indian J Dent Res* 2010;21:341-8.
21. Calvo A, Bastos FM, Neves GN, Martins SC, Cortelli JR. Avaliação do uso de periochipem bolsas periodontais profundas. *Rev Biociênc* 2002; 8(2):51-58.
22. Meira ALT, Todescan SMC, Azoubel E, Bitencourt S, Azoubel MCF. Uso de antimicrobianos locais em periodontia: Uma abordagem crítica. *Rev Periodont* 2007;17(1).
23. Javali MA, Vandana KL. A comparative evaluation of atrigel delivery system (10% doxycycline hyclate) Atridox with scaling and root planing and combination therapy in treatment of periodontitis: A clinical study. *J Indian SocPeriodontol* 2012;16(1):43-48.
24. Tiwari G, Tiwari R, Rai AK. Studies on development of controlled delivery of combination drug(s) to periodontal pocket. *Indian J Dent Res* 2010;21:72-83.
25. Querido SMR, Cortelli JR. Antimicrobianos locais como adjunto à terapia periodontal. *Rev Biociênc* 2003;9(2):27-34.
26. Pedron IG, Tortamano IP, Borsatti MA, Adde CA, Rocha RG. Antimicrobianos locais como coadjuvantes ao tratamento periodontal. *Rev Odonto* 2007;15(29).
27. Mombelli A, Samaranayake LP. Topical and systemic antibiotics in the management of periodontal diseases. *Int Dent J* 2004;54(1):3-14.
28. Perinetti G, Paolantonio M, Cordella C, D'erscole S, Serra E, Piccolomini R. Clinical and microbiological effects of subgingival administration of two active gel on persistent pockets of chronics periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2004;31:273-281.
29. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy: A systematic review. *Rev Annals of Periodontol* 2003;8(1):115-181.
30. Chitsazi MT, Kashefimehr A, Pourabbas R, Shirmohammadi A, Ghasemi-Barghi V, Daghigh-Azar B. Efficacy of Subgingival Application of Xanthan-based Chlorhexidine Gel Adjunctive to Full-mouth Root Planing Assessed by Real-time PCR: A Microbiologic and Clinical Study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2013;7(2):95-101.
31. Zhang XQ, Xie M, Zhang HF, Huang SG. Mechanical periodontal treatment combined with tetracycline for aggressive periodontitis. *Rev J of Southern Medical University* 2006;26(4):509-514.
32. Oliveira JAP, Albandar J, Oppermann RV, Susin C, RosingCK, Haas AN. Comparação da Resposta Clínica do UsoCoadjuvante de Azitromicina em Dentes molares e não-molares no Tratamento Não-cirúrgico da Periodontite Agressiva. *Braz J Periodontol* 2012;22(3):75-82.
33. Ahuja A, Baiju CS, Ahuja V. Role of antibiotics in generalized aggressive periodontitis: A review of clinical trials in humans. *J Indian Soc Periodontol* 2012;16(3):317-23.
34. Kadkhoda Z, Tari SR, Owlia P, Sabounchei SS. Comparison of 1-periodontal indices and cultural porphyromonas gingivalis colony count in aggressive periodontitis patients treated by scaling and root planning with or without metronidazole gel. *J Dent (Tehran)* 2012;9(1):50-8.
35. Heller D, Varela VM, Silva-Senem MX, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Impacto de antimicrobianos sistêmicos combinados com desbridamento mecânico anti-infeccioso na microbiota da periodontite agressiva generalizada: um RCT de 6 meses. *J Clin Periodontol* 2011;38(4):355-64.
36. Hepp V, Tramontina VA, Bezeruska C, Vianna GP, Kim SH. Aspectos clínicos da Periodontite Agressiva: revisão. *Rev Clin Pesq Odontol* 2007;3(1):23-31.
37. Barbosa RA, Souza SB, Ribeiro EDP. Periodontite Agressiva: Revisão de Literatura. *Revista Bahiana de Odontologia* 2012;3(1):45-63.