

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **O PAPEL DA ANTIBIOTERAPIA NO CONTROLO E TRATAMENTO DA PERIODONTITE**

Trabalho submetido por  
**Paula Rodrigues Braga Martins**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**setembro de 2023**



# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **O PAPEL DA ANTIBIOTERAPIA NO CONTROLO E TRATAMENTO DA PERIODONTITE**

Trabalho submetido por  
**Paula Rodrigues Braga Martins**  
grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Tiago Ferro**

**setembro de 2023**



## **DEDICATÓRIA**

Este trajeto só foi possível, acredito, por toda a confiança, energia, autodeterminação, positivismo e infinita riqueza de espírito que me foram transmitidas.

Dedico este trabalho aos meus dois amores Paula e Pedro.

Um agradecimento especial a Fátima Esteves, a impulsionadora deste sonho.



## **AGRADECIMENTOS**

Um agradecimento muito sentido e especial ao meu orientador, Professor Doutor Tiago Ferro, pelo seu interesse, sabedoria e profissionalismo o que me ajudou na execução deste trabalho.

Em relação ao Instituto Universitário Egas Moniz (Egas Moniz School of Health and Science) fiquei com a melhor das impressões, quer devido ao excelente nível científico, quer devido ao fator humano sempre presente.

A todos os professores agradeço a transmissão de conhecimentos e a simpatia demonstrada extensiva também a todos os funcionários e colaboradores do Instituto.

Tenho a felicidade de ter uns pais que sempre me apoiaram na vida e nos estudos e estou a terminar o meu segundo mestrado (o primeiro foi em Psicologia Clínica) com grande empenho e entusiasmo.

Durante o meu percurso académico fiz boas amizades com vários colegas e quero agradecer ao delegado de ano, Tiago Leitão, todo o empenho e interesse demonstrado.



## RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória crónica frequente, causada pelo aumento da inflamação induzida pela formação de microrganismos nas zonas subgingivais, que podem alterar o equilíbrio da composição microbiana no biofilme e resultar na destruição progressiva do ligamento periodontal e do osso alveolar com formação de bolsas periodontais e/ou recessão gengival. As principais causas de perda dentária são a cárie e a periodontite grave e de acordo com alguns autores a periodontite é a doença inflamatória crónica mais prevalente no ser humano, afetando aproximadamente 50% dos adultos no Reino Unido. A periodontite pode contribuir para o agravamento de doenças sistémicas tais como diabetes e aterosclerose.

Será abordado, resumidamente, a anatomia e a fisiologia do periodonto, a epidemiologia, a patogénese e as novas classificações de gengivite e periodontite e o plano de tratamento da periodontite e a relação desta com doenças sistémicas.

Quando a periodontite é severa (por exemplo, periodontite generalizada no jovem adulto, estágio III, ou periodontite generalizada estágio III ou IV) deve ser considerada a necessidade de utilização de antibioterapia para controlar a inflamação. Nesse sentido é importante saber qual o melhor antibiótico a utilizar.

O tratamento da periodontite inicial é a remoção mecânica da placa e tártaro através da realização de destarização e alisamento radicular.

O objetivo deste trabalho é aprofundar o papel dos antibióticos na periodontite severa em que o tratamento mecânico é sempre necessário, mas nem sempre suficiente. Será feita uma revisão narrativa da literatura através da pesquisa de artigos científicos em plataformas digitais, como por exemplo, Pubmed, The Cochrane Library, Web of Science, Elsevier Embase, entre outros.

Palavras-chave: Periodontite, doenças periodontais, tratamento periodontal, antibióticos na periodontite



## **ABSTRACT**

Periodontitis is a common chronic inflammatory disease caused by increased inflammation induced by the formation of microorganisms in the subgingival areas lesions, which can alter the balance of microbial composition in the biofilm and result in progressive destruction of the periodontal ligament and alveolar bone with formation of periodontal pockets and/or gingival recession. The main causes of tooth loss are tooth decay and severe periodontitis and according to some authors, periodontitis is the most prevalent chronic inflammatory disease in humans, affecting approximately 50% of adults in the United Kingdom. Periodontitis can contribute to the worsening of systemic diseases such as diabetes and atherosclerosis.

The anatomy and physiology of the periodontium, epidemiology, pathogenesis and new classifications of gingivitis and periodontitis and the treatment plan for periodontitis and its relationship with systemic diseases will be briefly addressed.

When periodontitis is severe (eg stage III generalized periodontitis in young adults, or stage III or IV generalized periodontitis), the need for antibiotic therapy should be considered to control inflammation. In this sense, it is important to know which is the best antibiotic to use.

The treatment of early periodontitis is the mechanical removal of plaque and tartar by performing scaling and root planing.

The aim of this work is to deepen the role of antibiotics in severe periodontitis in which mechanical treatment is always necessary, but not always sufficient. A narrative review of the literature will be carried out through the search for scientific articles on digital platforms, such as Pubmed, The Cochrane Library, Web of Science, Elsevier Embase, among others.

Keywords: Periodontitis, periodontal diseases, periodontal treatment, antibiotics in periodontitis



## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>II.</b>	<b>DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>13</b>
<b>II.I.</b>	<b>Anatomia e Fisiologia do Periodonto .....</b>	<b>13</b>
<b>II. II.</b>	<b>Epidemiologia da Periodontite .....</b>	<b>15</b>
<b>II. III.</b>	<b>Biofilme dentário e Cálculo .....</b>	<b>17</b>
	<b>II. III. I. Composição do microbioma oral .....</b>	<b>17</b>
	<b>II. III. II. Formação do biofilme .....</b>	<b>18</b>
	<b>II. III. III. Cálculo dentário .....</b>	<b>19</b>
<b>II. IV.</b>	<b>Bactérias .....</b>	<b>20</b>
<b>II. V.</b>	<b>Patogénese da Gingivite e da Periodontite.....</b>	<b>22</b>
	<b>II. V. I. Gingivite .....</b>	<b>22</b>
	<b>II. V. II. Periodontite .....</b>	<b>23</b>
	<b>II. V. III. Conversão da Gingivite em Periodontite.....</b>	<b>23</b>
<b>II. VI.</b>	<b>Classificação das doenças gengivais não induzidas por placa.....</b>	<b>24</b>
<b>II. VII.</b>	<b>Gingivite induzida por biofilme .....</b>	<b>25</b>
<b>II. VIII.</b>	<b>Classificação da Periodontite .....</b>	<b>27</b>
<b>II. IX.</b>	<b>Periodontite e doenças sistémicas .....</b>	<b>31</b>
<b>II. X.</b>	<b>Plano de Tratamento da Doença Periodontal .....</b>	<b>33</b>
	<b>II. X. I. Fase sistémica .....</b>	<b>33</b>
	<b>II. X. II. Fase inicial, higiénica, causal, controlo da infeção .....</b>	<b>34</b>
	<b>II. X. III. Fase corretiva ou cirúrgica.....</b>	<b>34</b>
	<b>II. X. IV. Fase de manutenção ou suporte periodontal .....</b>	<b>35</b>
<b>II. XI.</b>	<b>Principais antibióticos utilizados na Medicina Dentária .....</b>	<b>36</b>
<b>II. XII.</b>	<b>Antibióticos Locais e Antisépticos no Tratamento da Periodontite .....</b>	<b>40</b>
	<b>II. XII. I. Antibióticos Locais.....</b>	<b>40</b>
	<b>II. XII. II. Antisépticos .....</b>	<b>41</b>

<b>II. XII. III. Antibióticos locais e sistémicos .....</b>	<b>42</b>
<b>II. XII. IV. Considerações finais .....</b>	<b>42</b>
<b>II. XIII. Antibióticos sistémicos na terapêutica da periodontite– Ensaios clínicos</b>	<b>43</b>
<b>II. XIV. Riscos associados à antibioterapia sistémica .....</b>	<b>45</b>
<b>II. XV. Antibióticos na terapêutica da periodontite: como, quando e qual utilizar</b>	<b>46</b>
<b>II. XVI. Direção-Geral Saúde (DGS) - Prescrição de Antibióticos em Patologia Dentária. Doença Periodontal.....</b>	<b>48</b>
<b>III. CONCLUSÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>IV. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>53</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Diagnóstico diferencial entre saúde periodontal, gengivite e periodontite através da exploração visual e clínica com sonda periodontal, adaptado do Protocolo Clínico da Clínica de Periodontologia do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2018/2019. ....	25
<b>Tabela 2-</b> Nova Classificação da Periodontite (2018) baseada na definição de vários Estádios segundo a severidade, complexidade e extensão e distribuição.....	29
<b>Tabela 3-</b> Nova Classificação da Periodontite (2018) baseada no Grau de progressão.	30
<b>Tabela 4-</b> Adaptado de D.G.S. (2014). Antibióticos mais usados e doses médias .....	49



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**CAL** – Clinical Attachment Loss - Perda de Inserção Clínica

**DCI** – Denominação Comum Internacional

**DGS** – Direção-Geral da Saúde

**DNA** - Ácido desoxirribonucleico

**HACEK** – *Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella*

**HbA1c** – Hemoglobina glicada

**JAC** – Junção amelo cimentária

**PO** – per os – via oral

**RX** – Raio X- radiografia

**WHO** - World Health Organization – Organização Mundial Saúde



## I. INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crónica frequente. Esta patologia tem por base um processo inflamatório induzido pela proliferação de microrganismos nas zonas subgingivais, que podem alterar o equilíbrio da composição microbiana no biofilme e resultar na destruição progressiva do ligamento periodontal e do osso alveolar com formação de bolsas periodontais e/ou recessão gengival (Mawardi *et al.* 2015). As principais causas de perda dentária são a cárie e a periodontite severa (WHO, 2020) e de acordo com alguns autores a periodontite é a doença inflamatória crónica mais prevalente no ser humano, afetando aproximadamente 50% dos adultos no Reino Unido (Chapple, 2014). A periodontite pode contribuir para o agravamento de doenças sistémicas tais como diabetes e aterosclerose (Kinane *et al.* 2017).



## II. DESENVOLVIMENTO

### II. I. Anatomia e Fisiologia do Periodonto

O periodonto, que significa “em redor do dente” (perio – em redor e odonto - dente) é constituído por um compartimento superior (gengiva) e um compartimento inferior (ligamento periodontal, cemento e osso alveolar).

O periodonto tem duas funções: uma de barreira (gengiva), em que há separação entre o meio externo e interno, contribuindo para a defesa contra agentes externos nocivos; e outra de suporte (compartimento inferior), em que há união do dente ao osso e suporte e transformação das forças geradas pela mastigação, fonação e deglutição.

A gengiva livre (0,5-3mm) é separada da gengiva inserida ou aderida (1-9mm) pela ranhura gengival que está presente em cerca de 30 – 40% da população adulta, mais evidente por vestibular e mais frequente na zona dos incisivos e pré-molares inferiores.

A gengiva livre é constituída por gengiva marginal (vestibular, lingual/palatino) e gengiva papilar (papilas interdentárias) e prolonga-se da margem gengival até à ranhura gengival. A gengiva livre tem um aspeto cor-de-rosa, superfície opaca, consistência firme e situa-se 1,5-2 mm acima da junção amelo cimentária (JAC), isto é a transição da coroa anatómica para a raiz e o seu contorno é festoneado.

A gengiva inserida ou aderida estende-se desde a ranhura gengival, projetada desde a parte externa do sulco gengival até à linha mucogengival. É unida ao osso alveolar pelo perioste e ao cemento pelas fibras de tecido conjuntivo. Tem cor rosada, quase imóvel, consistência firme ou elástica, superfície opaca, textura pontilhada, tipo casca de laranja em cerca de 35 a 40% da população.

O sulco gengival é um espaço virtual em que a gengiva está em contacto direto com o esmalte. Em saúde periodontal, este espaço é de 0,5-3mm, varia de individuo para individuo e depende também da localização do dente na arcada.

O ligamento periodontal circunda a raiz dos dentes e une o cemento ao osso alveolar (lâmina dura), tem uma espessura de 0,2 a 0,4 mm que diminui com a idade e aumenta com a função mastigatória. O ligamento periodontal tem a forma de ampulheta e é mais estreito ao nível do terço médio da raiz e é composto por vários tipos de fibras: fibras da crista alveolar, horizontais, oblíquas e apicais.

O ligamento periodontal atinge a sua arquitetura final quando sujeito às forças mastigatórias pelos dentes antagonistas.

A mobilidade dentária é concedida pelo ligamento periodontal e elasticidade presente no osso alveolar, enquanto a mobilidade fisiológica (até < 0,2mm) pode variar ao longo do dia sendo maior de manhã.

O cemento radicular é responsável pela inserção das fibras do ligamento periodontal na raiz do dente. É um tecido mineralizado especializado que cobre a superfície da raiz, semelhante ao tecido ósseo, não tem inervação, vasos sanguíneos e linfáticos e não sofre remodelação e reabsorção fisiológicas, mas está em contínua formação. A espessura do cemento é maior na área apical e das furcas e tende a aumentar com a idade. O cemento primário é acelular, atinge 2/3 cervicais da raiz e forma-se antes da erupção dentária. O cemento secundário é celular, é mais irregular e forma-se posteriormente à erupção dentária.

A matriz orgânica do cemento radicular contém fibras de colagénio e a matriz mineral, nomeadamente hidroxiapatite, constitui cerca de 2/3 do seu peso. A porção coronal e média radicular, contém feixes de fibras de Sharpey (cemento acelular de fibras extrínsecas). O cemento celular estratificado misto, existe no terço apical e zona da furca, contendo fibras extrínsecas, intrínsecas e cementócitos. O cemento celular de fibras intrínsecas aparece nas lacunas de reabsorção e contém fibras intrínsecas e cementócitos.

O osso alveolar prolonga-se desde o osso basal da maxila e mandíbula. É constituído pelo osso alveolar ou fasciculado e pelo processo alveolar. Este consiste em partes da maxila e da mandíbula que formam e suportam os alvéolos dos dentes. O osso alveolar rodeia o dente até aproximadamente 1 mm apicalmente à JAC e a sua porção coronária é designada de crista alveolar. As paredes dos alvéolos são constituídas por osso compacto mas as áreas entre alvéolos são constituídas por osso esponjoso.

Os vasos sanguíneos do periodonto incluem arteríolas supraparióticas, vasos do ligamento periodontal e arteríolas da crista do septo interdentário.

Existe uma grande rede de capilares linfáticos no tecido conjuntivo no periodonto. A drenagem linfática é realizada para os gânglios linfáticos regionais, principalmente os submentonianos, cervicais profundos e submandibulares.

A inervação periodontal faz-se pelos ramos terminais do nervo trigémeo: nervo infra-orbitário, nervo alveolar posterior superior, nervo palatino maior, nervo esfenopalatino, plexo alveolar superior, nervo sublingual; nervo mentoniano, nervo bucal e nervo alveolar inferior.

## **II. II. Epidemiologia da Periodontite**

A periodontite apresenta a nível mundial, segundo os últimos dados da UK Adult Dental Health Survey, uma prevalência de 37% da população adulta, sendo que 11% da população mundial sofre de periodontite severa (com bolsas superiores a 6 mm) (British Society of Periodontology, 2016). Dados relativos a Portugal, mais concretamente na região sul da área metropolitana de Lisboa, registou uma prevalência da periodontite de 59,9% (num estudo com 1.064 participantes), sendo que 24% apresentavam periodontite severa e 22,2% periodontite moderada (Botelho et al., 2019).

Os resultados obtidos a partir de estudos epidemiológicos não são facilmente comparáveis, pois dependem de vários fatores, entre os quais a classificação da periodontite (por exemplo, inflamação do tecido periodontal, perda do suporte do tecido periodontal, avaliação da perda óssea alveolar por exames radiográficos ou avaliação da necessidade de tratamento periodontal), fatores não modificáveis do indivíduo (idade, sexo, raça e polimorfismos genéticos), fatores ambientais, comportamentais ou adquiridos (disbiose bacteriana subgengival, hábitos tabágicos, diabetes mellitus, obesidade, osteopenia e osteoporose, infeção do vírus da imunodeficiência humana), fatores psicossociais e localização geográfica (diferenças entre continentes e até entre países).

Por este motivo, existe necessidade de introduzir definições uniformes de periodontite. A Nova Classificação das Doenças Periodontais e Peri-implantares resultante do World Workshop (Papapanou et al 2018; Tonetti et al. 2018) pode vir a facilitar novos estudos sobre a epidemiologia da periodontite.

Nesta tese pretende-se analisar resumidamente quatro estudos realizados na Europa e nos Estados Unidos. No primeiro, realizado nos Estados Unidos, foram analisados 1130 indivíduos com idades  $\geq 65$  anos com exame completo da cavidade oral, incluindo hemorragia à sondagem, profundidade de sondagem e perda de inserção clínica em seis localizações do dente. Os resultados indicam que 14,7% dos indivíduos são edêntulos, 77,5% apresentavam periodontite moderada a severa e cerca de metade da amostra (50,2%) apresentam ainda bolsas  $\geq 6$  mm (Shariff et al 2018).

Noutro estudo, realizado na Finlândia, foram incluídos 1460 indivíduos  $\geq 65$  anos, com exame completo da cavidade oral em 4 localizações dentárias em todos os dentes erupcionados, exceto nos terceiros molares. Neste estudo, conclui-se que 44,3% dos indivíduos são edêntulos; não tinham bolsas  $> 3$  mm 31%; com bolsas  $\geq 4$  mm em 1 a 3 dentes 28%, em 4 a 6 dentes 15% e em 7 ou mais dentes 26%; 73% tinham hemorragia à sondagem em pelo menos um sextante (Syrjälä et al. 2010).

Num estudo longitudinal, realizado num período de 40 anos, entre 1973 e 2013, na Suécia verificou-se que o grupo 1 indivíduos saudáveis e grupo 2 apenas com gengivite passou de 43% em 1983 para 60% em 2013. Nos indivíduos do grupo 3, com periodontite moderada, isto é, aqueles que a perda do tecido de suporte periodontal não ultrapassava um terço do comprimento da raiz passou de 41% em 1983 para 33% em 2013. Os grupos 4 e 5 com periodontite mais grave passaram de 16% em 1983 para 11% em 2013 o que não atingiu significado estatístico, contudo a permanência de dentes na cavidade oral aumentou passando de uma média de 14 dentes por pessoa em 1983 para 21 dentes em 2013 (Wahlin et al. 2018).

Considerando o cenário nacional, num estudo efetuado em Portugal (Almada e Seixal), a prevalência da periodontite foi de 59,9%, sendo 24,0% de periodontite grave. O risco de periodontite aumentou significativamente com a idade, nos fumadores e nos doentes com diabetes mellitus (Botelho et al. 2019).

A idade, a placa e a hemorragia à sondagem são fatores de risco para a doença periodontal (Haffajee et al, 1991), enquanto a presença de defeitos ósseos angulares é um fator preditivo da progressão da periodontite (Papapanou & Wennström 1991).

Alguns autores estimam que a prevalência da periodontite tem tendência a decrescer (Dye et al. 2007) mas nem todos os autores tem esta opinião (Eke et al. 2018).

## II. III. Biofilme dentário e Cálculo

A cavidade oral é quente e húmida e contém milhões de micro-organismos, incluindo bactérias, fungos, vírus e protozoários, sendo as bactérias as mais numerosas (Dewhirst et al. 2010; Marsh et al 2016). Estes microorganismos colonizam as superfícies dos dentes e mucosa oral formando uma estrutura organizada tridimensional designada por biofilme (Marsh et al 2011). A placa dentária é o biofilme que se forma nos dentes e quando se calcifica é denominada cálculo.

Existem mais de 770 diferentes tipos de microorganismos que foram detetados em amostras da cavidade oral, destes 57% são conhecidos, 13% não conhecidos mas cultiváveis e 30% não cultiváveis. Um único indivíduo pode possuir 100 a 300 espécies diferentes (Marsh et al 2016).

É importante conhecer a relação entre o hospedeiro e a microbiota oral para compreender os fatores que levam à doença oral.

### II. III. I. Composição do microbioma oral

Os microorganismos mais importantes incluem Gram positivos (*Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Rothia* e *Streptococcus*) e Gram negativos (*Capnocytophaga*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Porphyromonas*, *Prevotella* e *Veillonella*) (Zaura et al. 2009; Diaz et al. 2016; Hall et al. 2017).

A composição microbiota do biofilme dentário varia com os diferentes locais do dente (Papaioannou et al. 2009; Marsh et al. 2016). Na placa de fissuras predominam as bactérias Gram positivas (*Streptococcus* e *Actinomyces*) e também anaeróbios facultativos. Na placa do sulco gengival existem Gram positivos (*Streptococcus*, *Actinomyces*, *Eubacterium*) e Gram negativos (*Fusobacterium*, *Prevotella*, *Treponema*), anaeróbios obrigatórios e organismos “não cultiváveis”. Na placa proximal existem Gram positivos (*Streptococcus* e *Actinomyces*) e Gram negativos (*Neisseria*, *Prevotella* e *Veillonella*) e espécies anaeróbias facultativas e obrigatórias (Papaioannou et al. 2009; Marsh et al. 2016).

## II. III. II. Formação do biofilme

Raramente os microorganismos colonizam um esmalte limpo. Após a limpeza dentária a superfície do dente fica revestida por uma camada de moléculas (proteínas, fosfoproteínas e glicoproteínas) derivadas principalmente da saliva mas também do fluido crevicular gengival e bactérias (Hannig et al. 2005). Posteriormente muitos microorganismos são capazes de colonizar o filme ou “película adquirida”. A seguir ocorre o transporte passivo de bactérias, a união através de forças de atração fracas, e forças de Van der Waals, a adesão é ainda reversível.

Na fase seguinte, a superfície dentária coberta pela película é colonizada por bactérias (*Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis*), colonizadores primários (Busscher et al 2008; Nobbs et al 2011) e forma-se uma ligação mais firme e irreversível entre as bactérias e a superfície através de ligações iónicas, covalentes e pontes de hidrogénio.

Na co-adesão ou co-agregação, a microflora torna-se mais diversificada, os chamados colonizadores secundários (*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermédia* e *Capnocytophaga*) aderem aos receptores dos colonizadores primários. Devido a estas ligações há maior consumo de oxigénio e aumentam as bactérias anaeróbias. Com o tempo ondas de co-adesão resultam num biofilme mais diversificado - sucessão microbiana (Kolenbrander et al. 2006).

Na fase de maturação da placa, algumas bactérias sintetizam polímeros extracelulares (matriz do biofilme) que pode consolidar a ligação das células à superfície do dente. Estes polímeros incluem glucanos solúveis e insolúveis, frutanos, proteínas e DNA extracelular. A matriz pode reter moléculas incluindo enzimas que retardam a sua penetração no biofilme (Allison 2003; Vu et al 2009; Marsh et al 2011). A proximidade de diferentes espécies facilita numerosas interações (Marsh & Zaura, 2017) que podem ser sinérgicas ou antagónicas.

### **II. III. III. Cálculo dentário**

O cálculo dentário ou tártaro resulta da mineralização das bactérias do biofilme. O biofilme supragengival torna-se mineralizado devido à precipitação dos sais minerais presentes na saliva enquanto o biofilme subgengival mineraliza devido à presença de sais minerais presentes no exsudado inflamatório das bolsas. Sendo assim, o cálculo subgengival representa um produto secundário da infecção e não a causa primária da periodontite. A mineralização começa nos focos de cristalização na matriz intermicrobiana (intercelular) e nas paredes da bactéria (Zander et al. 1960). O cálculo dentário geralmente adere firmemente à superfície dos dentes e a remoção do cálculo subgengival pode ser difícil pois a película também calcifica, o que resulta num contacto íntimo com o esmalte, cimento e cristais de dentina (Kopczyk & Conroy 1968; Selvig 1970). O cálculo supragengival localiza-se coronalmente à margem gengival e o cálculo subgengival localiza-se apicalmente à margem gengival. O cálculo é formado por quatro diferentes cristais de fosfato de cálcio: brushite, fosfato octacálcio, hidroxiapatite e fosfato de cálcio (Jepsen et al. 2011). O cálculo é um fator secundário na etiologia da periodontite.

## **II. IV. Bactérias**

As bactérias são seres unicelulares pertencentes ao grupo dos procariontes, não possuindo núcleo celular nem organelos, ao contrário das células eucariontes. O nucleóide que se encontra no citoplasma é formado por uma molécula circular de ácido desoxirribonucleico (DNA). As resistências bacterianas a determinados antibióticos devem-se à codificação de enzimas inativadoras em plasmídeos, em pequenos fragmentos de DNA, que podem ser trocados com outras bactérias (Funke & Case, 2017).

O ser humano encontra-se colonizado por cerca de 40 biliões de micróbios, sendo 38 biliões no cólon, 1 bilião na placa dentária, 180 mil milhões na pele, 100 mil milhões na saliva, 40 mil milhões no intestino delgado e 9 milhões no estômago (Mayer & Collins 2020; Mayer et al. 2023).

Habitualmente estes microrganismos não são patogénicos, mas podem desencadear infeções quando se encontram em locais não habituais, quando o hospedeiro tem uma resposta imunológica deficiente ou quando há um desequilíbrio bacteriano (Funke & Case, 2017).

As bactérias podem ser classificadas de acordo com a espessura da parede celular, a sua forma e a sua capacidade de reagir ao contacto com o oxigénio.

As bactérias Gram positivas apresentam uma parede celular espessa e as Gram negativas uma parede fina revestida por uma parede lipídica.

As bactérias podem ter forma variada. Os bacilos apresentam-se em forma de cilindro ou bastão, os cocos com formato esférico ou oval e as bactérias espiraladas, em espiral. As bactérias aeróbias realizam a respiração celular com a utilização de oxigénio. As bactérias que não utilizam oxigénio para produção de energia, isto é, não tem capacidade de metabolizar o oxigénio, são chamadas de anaeróbias. Algumas bactérias toleram baixas concentrações de oxigénio, sendo designadas por anaeróbias facultativas. No entanto, outras morrem após breve contacto com o oxigénio, nomeadamente as anaeróbias estritas (Funke & Case, 2017).

É relevante conhecer as bactérias mais importantes da cavidade oral. Os principais cocos Gram positivos são género *Staphylococcus*, espécie *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, género *Streptococcus*, espécie *S. viridians*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. oralis* e *S. gordonii* e género *Enterococcus*, espécie *E. faecalis* e *E. faecium*.

Os principais cocos Gram negativos são género *Neisseria*, espécie *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* e *N. saprófita* e género *Veillonella*, espécie *V. párvula*, *V. díspar* e *V. atypica*.

Os principais bacilos Gram positivos são do género *Lactobacillus*, espécie *L. casei* e *L. acidophilus*.

Os principais bacilos Gram negativos são do género *Escherichia*, espécie *E. coli*, grupo HACEK, espécie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*, género *Bacteroides*, espécie *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Tannerella forsythia* e *Prevotella intermedia*, género *Fusobacterium*, espécie *F. saprófitas*, *F. nucleatum* e *F. necrophorum*.

As bactérias *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia* podem estar implicadas na periodontite (Kriger et al. 2013).

## II. V. Patogenese da Gengivite e da Periodontite

As doenças periodontais são a gengivite e a periodontite. A primeira é reversível e confinada ao tecido gengival e a segunda é destrutível, irreversível e envolve os tecidos de suporte.

Nem todos as pessoas com gengivite progridem para periodontite e nem todos os indivíduos com periodontite progridem para perda dentária. A expressão individual da doença periodontal depende da suscetibilidade do hospedeiro, do seu sistema imunitário, de fatores ambientais (tabaco e dieta) e doenças sistémicas (obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares) e da interação da microbiótica patogénica específica do indivíduo (Cullinan et al. 2001; Seymour & Taylor 2004).

Todos os doentes com periodontite apresentam anteriormente gengivite mas nem todos os doentes com gengivite progridem para a periodontite.

A periodontite resulta da interação entre os mecanismos de defesa do hospedeiro com as bactérias do biofilme que incluem *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* (Socranky et al 1998).

### II. V. I. Gengivite

A gengivite é uma inflamação do tecido gengival potencialmente reversível e que pode ser iniciada pelo tabaco e pelo cálculo. O cálculo, a placa e a gengivite podem facilitar a perda de inserção e a progressão para um estágio mais avançado embora o tabagismo não esteja associado à progressão para a periodontite (Ramseier et al 2017).

Alguns medicamentos, como a fenitoína (anticonvulsivante), nifedipina (anti-hipertensivo, bloqueador do canal de cálcio) e ciclosporina (imunossupressor) podem provocar aumento gengival grave, uma reação relacionada com a inflamação gengival induzida pela placa (Seymour et al. 1996).

A gravidade do aumento do volume gengival está relacionada com a presença de placa e de gengivite (Steinberg & Steinberg 1982; Lin & Yang 2010).

Alguns estudos sugerem que a vitamina E (Cohen & Meyer 1993), riboflavina (vitamina B2), cálcio e a ingestão de fibra (Petti et al 2000) pode influenciar a incidência e a gravidade da gengivite induzidas pela placa, mas o mecanismo é desconhecido. Mais conhecido é o efeito da insuficiência da vitamina C ao nível da gengiva devido à

alteração do metabolismo do colagénio, resultando numa gengiva marcadamente inflamável e friável (Leggott et al 1986,1991). O tabagismo está implicado no início da gengivite (Faddy et al. 2000).

## **II. V. II. Periodontite**

A periodontite é caracterizada pela perda de inserção do tecido conjuntivo, destruição do osso alveolar e migração apical do epitélio juncional.

A distribuição de células na periodontite é constituída por células B e plasmócitos (cerca de 60%), linfócitos T auxiliares (cerca de 13%), linfócitos T citotóxicos (4%), macrófagos (5%), polimorfonucleares ou neutrófilos (7%). O estudo histopatológico da periodontite está fora do âmbito desta dissertação mas é relevante mencionar este estudo (Berglundh et al. 2011).

## **II. V. III. Conversão da Gengivite em Periodontite**

Um estudo longitudinal de 40 anos da história natural da periodontite revelou que os doentes com menos de 30 anos e com uma perda de inserção clínica média < 1,81 mm tinham pelo menos 20 dentes aos 60 anos e os que tinham perda de inserção clínica média > 1,81 mm apresentavam menos de 20 dentes aos 60 anos (Ramseier et al. 2017). Noutro estudo, os doentes com periodontite avançada entre os 30 e 45 anos têm já uma perda óssea detetável radiologicamente entre os 22 e 28 anos (Thorbert-Mros et al. 2017).

Estes dois estudos confirmam a necessidade de tratar adequadamente pessoas com menos de 30 anos que mostrem sinais precoces de periodontite.

Uma forte resposta imunológica inata no sulco gengival com uma barreira epitelial e a presença de peptídeos antimicrobianos são fundamentais em manter a lesão gengival homeostática e qualquer deficiência neste mecanismo é provável que leve ao desenvolvimento da periodontite. (Seymour & Taylor 2004).

## II. VI. Classificação das doenças gengivais não induzidas por placa

Embora a gengivite não induzida por placa seja menos frequente do que a gengivite induzida por placa ela é importante porque, frequentemente, afeta significativamente o doente.

A nova classificação das doenças gengivais não induzidas por placa, tem numerosas causas (Chapple et al 2018).

1. Doenças hereditárias, exemplo fibromatose gengival hereditária
2. Infeções específicas que podem ter origem bacteriana, viral ou fúngica. Origem bacteriana, *Neisseria gonorrhoea*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* e Gengivite por *Streptococcus*. Origem viral, vírus Coxsackie, Herpes simplex tipo 1 e 2, Varicela zóster, Vírus do Papiloma Humano. Origem Fúngica, *Candida albicans*.
3. Lesões inflamatórias e imunes. Podem ter várias causas. Reações de hipersensibilidade (alergia de contacto, eritema multiforme), Doenças auto-imunes muco-cutâneas (Liquen Plano, Penfigóide, Pênfigo Vulgar, Eritema multiforme e Lupus Eritematoso) e Lesões inflamatórias granulomatosas (Doença de Crohn e Sarcoidose).
4. Processos reativos. Épulides, como por exemplo, épulide fibrosa, granuloma fibroblástico calcificado, granuloma piogénico (épulide vascular) e granuloma de células gigantes periférico (ou central).
5. Neoplasias. Podem ser pré-malignas (leucoplasia e eritroplasia) ou malignas (carcinoma pavimento-celular, leucemia e linfoma).
6. Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas, por exemplo deficiência de vitamina C (escorbuto).
7. Lesões traumáticas. Podem ter várias origens. Lesões químicas que podem provocar queimaduras devido ao ácido ortofosfórico, clorhexidina, ácido acetilsalicílico, cocaína, peróxido de hidrogénio, paraformaldeído. Lesões físicas ou mecânicas pode originar queratose friccional, ulceração gengival induzida mecanicamente (laceração e recessão gengival) e lesões factícias (automutilação). Lesões térmicas por queimaduras na mucosa gengival (alimentos, electrobisturi e ceras de articulação).
8. Pigmentação gengival, como por exemplo melanoplasia, melanose do fumador, fármacos que induzem pigmentação (antimaláricos e minociclina) e tatuagem de amálgama.

## II. VII. Gengivite induzida por biofilme

A gengivite induzida por placa é uma lesão inflamatória que resulta da interação entre o biofilme dentário e a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro que se limita à gengiva e não se estende à inserção periodontal (cimento, ligamento periodontal e osso alveolar). A lesão não se estende além da junção mucogengival e é reversível reduzindo o nível da placa dentária (Chapple et al. 2018).

A inflamação gengival induzida por biofilme começa na margem gengival e pode espalhar-se pela gengiva e as manifestações clínicas mais frequentes são edema, perda de inserção, papilas edemaciadas, hemorragia e desconforto a uma suave sondagem e eritema (Chapple et al. 2018 e Tabela 1).

O principal parâmetro na definição de gengivite é a presença de hemorragia à sondagem mas as alterações visuais da gengiva (eritema, edema) e o aumento do volume do fluido crevicular gengival são também sinais importantes (Trombelli et al. 2018 e Tabela 1).

**Tabela 1-** Diagnóstico diferencial entre saúde periodontal, gengivite e periodontite através da exploração visual e clínica com sonda periodontal, adaptado do Protocolo Clínico da Clínica de Periodontologia do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2018/2019.

<b>Exploração Visual</b>	<b>Saúde Periodontal</b>	<b>Gengivite</b>	<b>Periodontite</b>
Cor	Rosa pálido	Rosa escuro	Aspecto visual semelhante à gengivite mas com Reabsorção Óssea
Consistência	Fibrosa	Edematosa	
Contorno	Festoneado	Irregular	
Superfície	Granulomatosa	Lisa e Brilhante	
Altura (gengiva aderida)	> 2 mm	< 2 mm	
<b>Exploração Clínica com sonda periodontal</b>			
Sondagem	≤ 3 mm (sulco gengival)	≤ 3 mm (pseudobolsas devido ao edema)	> 3 mm (bolsa gengival)
Hemorragia gengival	Não (nem à Sondagem nem ao Índice gengival)	Sim	Hemorragia gengival e Hemorragia à sondagem
Placa	Não	Sim	Sim
Perda óssea	Não	Não	Sim

O controlo da inflamação gengival pode prevenir a progressão para a periodontite (Schätzle et al. 2003).

A gengivite associada ao biofilme em periodonto íntegro apresenta profundidade de sondagem  $\leq 3$  mm, hemorragia à sondagem  $\geq 10\%$  de localizações e ausência de perda óssea radiográfica e perda de inserção. A gengivite em periodonto reduzido apresenta profundidades de sondagem até 3 mm, hemorragia à sondagem  $\geq 10\%$  e perda de inserção e possível perda óssea radiográfica. (Trombelli et al. 2018; Chapple et al. 2018).

Há vários fatores sistémicos e a nível local que podem modificar o desenvolvimento da gengivite. Os fatores sistémicos mais conhecidos são o tabaco, alterações das hormonas sexuais durante a puberdade (Mombelli et al. 1989) e a gravidez (Gürsoy et al. 2008), o escorbuto (Lind 1953), hiperglicémia e diabetes (Hujoel & Stott-Miller 2011), síndrome de Down (Reuland-Bosma et al. 1986, 1988), leucemia (Guan & Firth 2015) e doentes com neutropenia (Donadieu et al. 2011). O ácido acetilsalicílico devido às suas propriedades anticoagulantes pode agravar a inflamação gengival (Sundram et al. 2012). Outros fármacos como a nifedipina (bloqueador dos canais de cálcio), a fenitoína (anticonvulsivante) e a ciclosporina (imunossupressor) podem causar aumento do volume gengival (Nery et al. 1995; Seymour & Jacobs 1992; O'Valle et al. 1995). Vários medicamentos, tais como sedativos, antidepressivos, anti-histamínicos e antihipertensores podem causar hipossalivação, levando a um aumento da acumulação da placa e conseqüente aumento de cáries e inflamação da mucosa oral e gengiva (Mizutani et al. 2015; Turner 2016). Outras causas não farmacológicas de hipossalivação incluem a síndrome de Sjögren, diabetes e radiação da cabeça e pescoço (López-Pintor et al. 2016; Turner 2016).

Alguns fatores locais, tais como restaurações debordantes, podem deteriorar a saúde gengival a longo prazo (Schätzle et al. 2001). Alguns autores consideram que o fenótipo periodontal fino aumenta a suscetibilidade do tecido gengival fino a trauma mecânico (Claffey & Shanley 1986; Olsson & Lindhe 1991).

O tratamento da gengivite consiste na remoção apropriada do biofilme dentário e o doente deve estar bem informado e motivado para uma adequada implementação de higiene oral (Newton & Asimakopoulou 2015). O tratamento da gengivite representa uma acção fundamental na prevenção da evolução para periodontite (Chapple et al. 2015; Ramseier et al. 2017).

## II. VIII. Classificação da Periodontite

A classificação das doenças periodontais tem evoluído nos últimos 50 anos. A classificação inicial data de 1977, com posterior revisão em 1986, 1989, 1993, 1999. A mais atual e utilizada clinicamente foi publicada em 2018 (Caton et al. 2018; Tonetti et al. 2018).

Na classificação de 1989 (Caton, 1989) as formas de periodontite eram: Periodontite do adulto, Periodontite de início precoce (pré-pubere, juvenil ou de progressão rápida), Periodontite associada a doenças sistémicas, Periodontite ulcerativa necrosante e Periodontite refratária.

Em 1993, surgiu nova classificação (Attstrom & Vander Velden 1993): Periodontite do adulto, Periodontite de início precoce e Periodontite necrosante.

Nova Classificação apareceu em 1999 (Armitage, 1999): Periodontite crónica, Periodontite agressiva e Periodontite como manifestação de doenças sistémicas.

Esta classificação durou quase 20 anos e a periodontite crónica pode ter a forma localizada (<30% das áreas envolvidas) ou generalizada (>30% das áreas envolvidas) e a gravidade pode ser leve (1 a 2 mm de perda de inserção clínica), moderada (3 a 4 mm de perda de inserção clínica) ou grave ( $\geq$  5 mm de perda de inserção clínica).

A Periodontite agressiva pode ter forma localizada (início da doença na fase da puberdade, doença localizada no 1º molar ou incisivo e marcada resposta de anticorpos serológicos ou agentes infecciosos) ou forma generalizada (geralmente indivíduos com menos de 30 anos, perda de inserção proximal generalizada atingindo pelo menos 3 dentes que não sejam os primeiros molares ou incisivos e fraca resposta de anticorpos serológicos aos agentes infecciosos).

Finalmente a periodontite como manifestação de doenças sistémicas aparece em doenças hematológicas (neutropénia adquirida, leucemias, etc) e em alterações genéticas (síndrome de Down, síndrome de histiocitose, doença do armazenamento do glicogénio, síndrome de Ehlers- Danlos (tipos IV E VIII AD), hipofosfatasia, etc).

Foi com base nesta classificação que se realizaram a maioria dos estudos clínicos randomizados no século XXI.

Em novembro de 2017, decorreu em Chicago “The World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions” que reuniu especialistas da Academia Americana de Periodontologia e da Federação Europeia de Periodontologia tendo acordado uma nova classificação de doenças periodontais (Caton et al. 2018). Desde então, a Periodontite é classificada segundo o Estádio e o Grau.

O Estádio reflete a gravidade da doença expresso através da perda de inserção, perda óssea e perda dentária devido a periodontite. O Estádio é mencionado em números romanos de I a IV conforme a sua severidade, sendo o Estádio I o mais ligeiro e o Estádio IV o mais grave. Para cada Estádio deve descrever-se a extensão da doença como localizada (< 30% de dentes afetados), generalizada ( $\geq$  30% dos dentes afetados) ou padrão molar incisivo.

O Grau reflete os dados biológicos da doença incluindo o risco de rápida progressão (por exemplo nos fumadores e nos diabéticos) e o risco para a saúde geral do doente que a periodontite pode acarretar. O Grau é mencionado pelas letras A, B e C e refere-se à progressão da doença, sendo o grau C o de progressão mais rápida.

Esta nova classificação foi considerada por Jepsen (2020) uma classificação clara nos critérios de definição de casos de diagnóstico corrigindo as limitações da classificação anterior.

Nesta nova classificação mantiveram-se formas específicas da doença: doença periodontal necrosante (Herrera et al. 2018) e periodontite como manifestação de doença sistémica (Albandar et al. 2018).

Nas duas Tabelas seguintes, as novas classificações da Periodontite segundo o Estádio e o Grau.

**Tabela 2** – Nova Classificação da Periodontite (2018) baseada na definição de vários Estádios segundo a severidade, complexidade e extensão e distribuição.

<b>Estádio de Periodontite</b>		<b>Estádio I</b>	<b>Estádio II</b>	<b>Estádio III</b>	<b>Estádio IV</b>
<b>Severidade</b>	Nível de inserção clínica interproximal	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Perda óssea RX	1/3 coronal (< 15%)	1/3 coronal (15-33%)	Até 1/2 ou até 1/3 da raiz	Até 1/2 ou até 1/3 da raiz
	Perda Dentária	Não existe perda dentária devido à periodontite		≤ 4 dentes perdidos devido à periodontite	≥ 5 dentes perdidos devido à periodontite
<b>Complexidade</b>	Local	Máxima Profundidade Sondagem ≤ 4 mm  Perda óssea predominantemente horizontal	Máxima Profundidade Sondagem ≤ 5 mm  Perda óssea predominantemente horizontal	Em adição ao estágio II de complexidade:  Profundidade Sondagem 6 -7 mm  Perda óssea vertical ≥ 3mm  Defeitos de furca (II ou III)  Defeitos de crista moderados	Em adição ao estágio III de complexidade:  Profundidade Sondagem ≥ 8 mm  Necessidade de reabilitação complexa por:  Disfunção mastigatória Trauma oclusal secundário (mobilidade ≥ 2) Defeitos de crista severos Colapso de mordida, má posição dentária, migração patológica < 20 dentes remanescentes
<b>Extensão e Distribuição</b>		Para cada estágio, descrever a extensão como localizada (< 30% dos dentes envolvidos), generalizada (> 30% dos dentes envolvidos) ou padrão molar/incisivos			

**Tabela 3** – Nova Classificação da Periodontite (2018) baseada no Grau de progressão.

<b>Grau de Periodontite</b>			<b>Grau A</b> Progressão Baixa	<b>Grau B</b> Progressão Moderada	<b>Grau C</b> Progressão Rápida
<b>Critérios primários</b>	Evidência Direta de Progressão	Informação longitudinal (perda óssea rx ou CAL)	Evidência de nenhuma perda em 5 anos	< 2 mm em 5 anos	≥ 2 mm em 5 anos
	Evidência Indireta de Progressão	% perda óssea/idade	< 0,25 mm	0,25 a 1 mm	> 1 mm
		Fenótipo do caso	Depósitos densos de biofilme com níveis baixos de destruição periodontal	Destruição proporcional com os depósitos de biofilme	Destruição excede o que seria expectável com os depósitos de biofilme Padrões clínicos específicos sugestivos de períodos de rápida progressão e/ou doença de início precoce, por exemplo padrão molar incisivo; ausência de resposta ao tratamento antibacteriano
<b>Modificadores de Grau</b>	Fatores de Risco	Hábitos Tabágicos	Não fumador	< 10 cigarros / dia	> 10 cigarros / dia
		Diabetes	Normoglicémico Não diabético	HbA1c <7% em diabéticos	HbA1c ≥7% em diabéticos
<b>Risco de Impacto Sistémico Da Periodontite</b>	Marcador Inflamatório	Proteína C Reativa Altamente Sensível	< 1 mg/L	1-3 mg/L	> 3 mg/L

## **II. IX. Periodontite e doenças sistêmicas**

Há cada vez mais estudos que indicam que a periodontite pode influenciar várias doenças sistêmicas e que por sua vez estas podem influenciar a saúde periodontal. Esta ligação bidirecional foi descrita por Taylor (2001) em relação à diabetes e doença periodontal.

Vários estudos confirmam a associação entre periodontite e doença cardiovascular (angina de peito, enfarte do miocárdio e doença arterial periférica), diabetes mellitus e problemas durante a gravidez (Beck et al. 2019), como, por exemplo, um maior risco de parto prematuro ou baixo peso à nascença. A associação com a periodontite também se verifica nos doentes com doença renal crónica, declínio cognitivo/demência e cancro.

Há vários fatores sistêmicos e ambientais que podem influenciar a saúde oral, tais como diabetes mellitus, tabagismo, obesidade, osteoporose, stress, período menstrual, gravidez, síndrome da imunodeficiência adquirida e utilização de fármacos, tais como anticonvulsivantes, imunossuppressores e bloqueadores do canal de cálcio (Jepsen et al. 2018).

Uma revisão extensa de ensaios clínicos associando uma saúde oral deficitária a várias doenças sistêmicas confirmou a ligação entre periodontite e cáries dentárias com diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares (Seitz et al. 2019).

As doenças inflamatórias não transmissíveis estão ligadas à idade, epigenética e inflamação. Os mecanismos da inflamação são mediados por funções celulares, que podem induzir a síntese de mediadores tais como interleucina 6, interleucina 15, fator de necrose tumoral alfa, fator indutor de hipoxia 1, proteína C reativa e leptina.

O mecanismo fisiopatológico que pode explicar a relação entre periodontite e parto prematuro assenta em três hipóteses: disseminação hematológica de bactérias, de mediadores inflamatórios e características imunogenéticas do feto e da gestante, havendo um aumento considerável de imunoglobina M em ambos contra organismos patogénicos orais durante a gravidez (Walia & Saini, 2015).

A doença periodontal tem associação com a doença cardiovascular por dois mecanismos conjugados: por um lado a inflamação sistémica (mediadores pro-inflamatórios e protrombóticos, activação do sistema imune inato e adaptativo, stress oxidativo, dislipidemia, lipoproteínas de baixa densidade oxidadas e formação de células esponjosas), mas também a presença de bacteremia sistémica, endotoxemia (invasão celular, deteção em placas de ateroma, indução de aterogenese, lesão endotelial, activação de macrófagos e formação de células esponjosas). Estes dois fatores, bacteremia e inflamação, associados a predisposição genética e fatores ambientais levam à disfunção endotelial, a lesão aterotrombotica e a doença cardiovascular (isquémia ou necrose do miocárdio e/ou doença arterial periférica).

A doença periodontal interfere com a diabetes também devido a bacteremia e inflamação sistémicas e a fatores genéticos e ambientais, levando à resistência da insulina e à dificuldade no controlo da diabetes (hemoglobina A1c > 7,5%) o que facilita o aparecimento de patologia vascular macrovascular (médios e grandes vasos do cérebro, coração e pés) e microvascular (retinopatia, nefropatia e neuropatia) (Nguyen et al. 2012).

## **II. X. Plano de Tratamento da Doença Periodontal**

A periodontite é uma doença crónica e o seu tratamento deve ser bem planeado. Este tratamento pode incluir quatro etapas diferentes: fase sistémica, fase inicial ou higiénica, fase corretiva e fase de manutenção (Sanz et al. 2020).

Os objetivos principais do tratamento periodontal incluem a redução da profundidade de sondagem das bolsas, da hemorragia à sondagem e supuração e ganhos de inserção clínica, sem esquecer que o tratamento deve prevenir a progressão da doença.

Há três principais fatores de risco na doença periodontal: controlo inadequado do biofilme, consumo de tabaco e diabetes mellitus não controlada (Kinane et al. 2006; Monje et al. 2017).

### **II. X. I. Fase sistémica**

O objetivo desta fase é diminuir o efeito de doenças sistémicas e proteger o doente e os profissionais de saúde contra riscos infecciosos. Deve-se corrigir ou eliminar a higiene oral deficiente, o uso de tabaco, abuso de álcool e hábitos dietéticos pouco saudáveis.

As complicações mais frequentes na consulta de Medicina Dentária são: endocardite infecciosa, hemorragia, acidentes cardiovasculares, reações alérgicas, interações de fármacos e osteonecrose provocada por bifosfonatos. Um doente com história prévia de endocardite infecciosa (mortalidade 1 por 95 000 tratamentos) tem maior risco do que um doente com doença cardíaca congénita (1 por 475 000) ou um doente com prótese valvular (1 por 114 000) (Lalani et al. 2013).

Nesta fase deve realizar-se um exame clínico e radiográfico, incluindo uma história pessoal, social e familiar, hábitos de higiene oral e tabágicos, história médica e medicação e história dentária. O médico dentista deve observar o índice de placa, o índice gengival, a profundidade de sondagem, hemorragia à sondagem, supuração, margem gengival, nível de inserção, envolvimento de furcas e mobilidade dentária. No exame radiográfico, as radiografias peri-apicais dão informação da altura e configuração do osso alveolar interproximal.

## **II. X. II. Fase inicial, higiénica, causal, controlo da infeção**

Esta é uma fase muito importante pois tem como objetivos a eliminação dos depósitos do biofilme e a prevenção da sua recorrência. Nesse sentido, é importante a instrução e motivação para uma correta higiene oral, a destartarização, o alisamento radicular, a eliminação dos fatores locais de retenção de placa, o tratamento de cáries e/ou tratamento endodôntico e eventuais extrações dentárias.

Num prazo de 6 a 8 semanas após o último tratamento (alisamento radicular), período durante o qual deverá haver uma cicatrização das bolsas, com a formação de epitélio juncional longo de união, deve haver uma consulta de reavaliação de modo a determinar a necessidade de mais tratamentos (tratamento corretivo). Se o doente apresentar persistência de bolsas ( $\geq 4$  mm) e higiene oral adequada, poderá ser necessário ponderar a cirurgia periodontal, mas se o mesmo doente tem uma higiene oral inadequada, tem de ser motivado no sentido de melhorar a higiene oral. Finalmente, se o paciente tem redução da profundidade de sondagem ( $\leq 3$  mm) e higiene oral adequada pode passar para a fase de manutenção (terapia periodontal de suporte), passado 3 meses (Sanz et al. 2020).

## **II. X. III. Fase corretiva ou cirúrgica**

Esta fase aborda as sequelas da doença periodontal. A cirurgia periodontal está indicada em doentes com bolsas com profundidade de sondagem  $\geq 5$  mm, com hemorragia à sondagem ou supuração (Salvi et al. 2022). Os objetivos desta cirurgia são criar acessibilidade para uma eficiente destartarização e alisamento radicular, obter uma morfologia gengival que facilite uma adequada higiene oral e regeneração dos tecidos periodontais destruídos pela periodontite. Há sucesso terapêutico, antes de começar a fase de manutenção, quando a profundidade de sondagem  $\leq 3$  mm, o nível de inserção periodontal estável ou melhorado, ausência de hemorragia à sondagem e satisfação do doente em relação à função, conforto e estética (Salvi et al. 2022).

## **II. X. IV. Fase de manutenção ou suporte periodontal**

O objetivo desta fase é manter a longo prazo os efeitos positivos obtidos com o tratamento e prevenir a recidiva. O intervalo entre as consultas depende do perfil de risco do doente e este risco é avaliado a três níveis: indivíduo, dente e localização. Há seis fatores que avaliam o risco individual do paciente, percentagem de localizações com hemorragia à sondagem; prevalência de bolsas residuais  $\geq 5$  mm; perda dentária; perda de suporte periodontal em relação à idade; condições sistêmicas e genéticas; fatores ambientais (tabagismo) (Lang & Tonnetti, 2003). O dente é avaliado quanto ao posicionamento na arcada dentária, lesões que envolvem a furca, fatores iatrogénicos, mobilidade e suporte periodontal residual. Ao nível da localização é avaliada a hemorragia à sondagem, profundidade de sondagem, perda de inserção e supuração (Salvi et al. 2022).

As consultas periodontais de suporte devem ser planeadas de acordo com cada paciente e deve incluir o tratamento mecânico de eventuais bolsas residuais, motivar o doente para uma boa higiene oral e reduzir ou eliminar fatores de risco. Nos doentes com periodontite agressiva ou com doença recorrente, a utilização de antibióticos pode ser necessária (Pihlstrom et al. 2005).

## **II. XI. Principais antibióticos utilizados na Medicina Dentária**

Os antibióticos podem ser classificados conforme a classe, os microorganismos alvo, o mecanismo de ação ou a sua estrutura química. Assim, na escolha do antibiótico, deve considerar-se os prováveis microorganismos a eliminar, se existe uma concentração mínima inibitória e se existe boa penetração no local da infeção (Bruton et al. 2011).

As terapêuticas definitivas implicam o isolamento e identificação do agente patogénico, o que acontece nos casos mais graves, necessitando frequentemente de internamento hospitalar. Em Medicina Dentária as terapias mais utilizadas são as empíricas e as profiláticas (Yagiela et al. 2010; Bruton et al. 2011).

A terapia profilática baseia-se na prevenção de patologias em indivíduos suscetíveis ou com infeções prévias, por exemplo, endocardite infecciosa. A terapêutica empírica baseia-se nos microorganismos patogénicos mais prováveis, o que acontece frequentemente na medicina dentária. A terapêutica definitiva baseia-se no isolamento do agente patogénico, após a realização de um exame ao exsudado, permitindo dar o antibiótico mais indicado (Bruton et al. 2011).

Nesta secção serão descritos, resumidamente, os antibióticos mais utilizados em Medicina Dentária.

### **Amoxicilina**

A amoxicilina é uma penicilina sintética, tem boa biodisponibilidade oral (75 a 90%), é resistente ao suco gástrico, os alimentos não interferem com a sua absorção e atinge um pico de concentração plasmática às duas horas. Tem uma boa distribuição em todos os tecidos, nomeadamente mucosa oral, glândulas salivares, tecidos oro-faciais, amígdalas e seios peri-nasais. Apresenta uma baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas (17 a 20%). É pouco metabolizada. A excreção é fundamentalmente renal e o tempo de semi vida varia entre 45 a 80 minutos.

Os efeitos secundários ou adversos podem ser náuseas, vômitos, gastrite, diarreia, exantema não alérgico e icterícia colestática (Almeida, 2005; Yagiela et al. 2010; Brunton et al 2011; Guimarães et al., 2014; Tancawan et al. 2015).

A amoxicilina utiliza-se, principalmente, no tratamento das infeções por *Streptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Neisseria*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus*.

### **Ácido clavulânico**

Tem uma estrutura química similar à dos beta-lactâmicos mas a atividade antibacteriana é fraca. É produzido pela bactéria *Streptomyces clavuligerus* e é geralmente associado à amoxicilina, sendo esta associação eficaz nas infeções provocadas por bactérias produtoras de betalactamases (Almeida, 2005; Yagiela et al. 2010; Brunton et al 2011; Guimarães et al., 2014; Tancawan et al. 2015).

A associação amoxicilina com ácido clavulânico está indicado nas infeções provocadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus saprophyticoccus*, *Enterococcus spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus* e *Bacteroides spp.*

### **Clindamicina**

A lincomicina foi a primeira lincosamida descoberta, sendo substituída pelo seu derivado clindamicina por ter maior actividade antibacteriana e melhor absorção. É o antibiótico de primeira escolha no tratamento das infeções orais em doentes alérgicos à penicilina (DGS, 2014).

É absorvida por via oral, atingindo um pico de concentração após uma hora e a alimentação não altera a sua absorção. Apenas 10% do fármaco é excretado inalterado, tem uma boa taxa de distribuição pelos tecidos, nomeadamente no tecido ósseo e tem uma ligação às proteínas plasmática de 90%. A excreção faz-se por via hepática 80% e pela via renal 20%. O tempo de semi-vida é de 2 a 3 horas. Como efeitos secundários pode aparecer diarreia, náuseas, vômitos e colite pseudomembranosa.

A clindamicina é útil, nomeadamente, no tratamento das infeções por *Bacteroides*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Peptostreptococcus* e *Actinomyces*. (Addy & Martin, 2005; Yagiela et al. 2010; Brunton et al. 2011).

## **Metronidazol**

Pertence ao grupo terapêutico dos nitroimidazóis.

Tem uma boa absorção oral e apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas cerca de 20%. Tem uma excelente penetração nos tecidos e fluidos (leite materno e líquido cefalorraquidiano) mas não atravessa a placenta. É metabolizado no fígado sendo transformado em cinco metabolitos menos ativos que o metronidazol. A eliminação é efetuada fundamentalmente por via renal mas também por via hepática. Nos doentes com insuficiência hepática grave há necessidade de ajustar a dose. Tem um tempo de semi-vida de 8 horas.

O metronidazol pode causar náuseas, vômitos, disgeusia, sabor metálico, alteração da cor da urina e neutropenia reversível.

É recomendável a não ingestão de álcool durante o tratamento e na semana seguinte devido ao risco de provocar o efeito dissulfiram-like.

O metronidazol é importante no tratamento das infeções por *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus* e também é usado no tratamento de algumas parasitoses (giardia e amebíase) (Yagiela et al. 2010; Brunton et al. 2011; Zandbergen et al. 2016).

## **Azitromicina**

A azitromicina deriva da eritromicina e é o antibiótico mais recente do grupo dos macrólidos.

Tem uma biodisponibilidade oral de cerca de 37%. Tem uma excelente distribuição e concentração em todos os tecidos e uma baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas. Não sofre metabolização na primeira passagem. A excreção é efetuada em apenas 12% por via renal, sendo a restante por via hepática 88%, havendo necessidade de ajustar a dosagem em doentes com insuficiência hepática. O tempo de semi-vida é de 40 a 68 horas.

Quando o doente é alérgico à penicilina, o uso de azitromicina, em Medicina Dentária é indicado apenas em infeções orais ligeiras.

Pode provocar náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia.

A azitromicina é útil, em especial, contra as infecções por *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* e *Mycobacterium avium*. (Addy & Martin, 2004; Almeida, 2005; Yagiela et al. 2010; Brunton et. al. 2011; Lai et al. 2011; Infarmed, 2016).

### **Doxicilina**

Pertence ao grupo das tetraciclinas mas estas administradas durante o desenvolvimento dentário podem originar descoloração permanente dos dentes (amarelado, acinzentado, acastanhado) e pode também causar hipoplasia do esmalte, não sendo recomendada a sua utilização em crianças com idade inferior a 12 anos.

Tem excelente biodisponibilidade por via oral (95%). Tem uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas cerca de 95% e uma capacidade assinalável de penetração nos tecidos, sendo armazenado no fígado, baço, medula, osso e dentina. A doxiciclina fixa-se nos ossos e ao reagir com o cálcio forma-se um composto inativo. É contraindicado na gravidez por atravessar a placenta e ser excretado no leite materno. Tem uma metabolização hepática elevada, sendo a sua concentração muito superior (5 a 30 vezes) à concentração sanguínea. A eliminação faz-se pela urina 40 a 60% mas também pelas fezes. O tempo de semivida varia entre 21 e 23 horas.

A doxiciclina é usada no tratamento das infecções por *Rickettsia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamydia* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. (Emingil et al. 2004; Yagiela et al. 2010; Brunton et al. 2011; Caton & Ryan, 2011; DGS, 2014).

Na Medicina Dentária, o tratamento antibiótico é quase sempre empírico baseando-se nos agentes patogénicos mais prováveis. Quando a situação é grave é necessário o isolamento do agente patogénico necessitando, frequentemente, de internamento hospitalar (Yagiela et al. 2010).

## **II. XII. Antibióticos Locais e Antisépticos no Tratamento da Periodontite**

Deve-se considerar a administração de antibióticos locais e também da clorhexidina, um antisséptico, como adjuvantes ao tratamento mecânico subgingival em doentes com periodontite estágio I-III (Sanz et al. 2020).

Os antibióticos tópicos podem ser utilizados como gel, microesferas e fibras (Hanes & Purvis 2003; Smiley et al. 2015).

O sucesso da terapêutica para controlar a microbiota periodontal tem de levar em conta o local de ação (bolsas periodontais e tecidos circundantes), a concentração do fármaco e manter esta concentração durante um período prolongado para que o fármaco produza efeito. Estes três fatores, local, concentração e tempo são parâmetros fundamentais para o sucesso do tratamento farmacológico local (Goodson 1989,1996).

Herrera et al. 2020 apresentou uma revisão sistemática de cerca de 50 estudos com duração mínima de 6 meses avaliando a eficácia dos fármacos antimicrobianos locais.

Contudo somente 2 desses estudos incluíam mais do que um fármaco antimicrobiano. Num deles comparavam Actisite® (tetraciclina), Dentomycin® (minociclina) e Elyzol Dental Gel® (metronidazol) sendo obtido melhores resultados com o primeiro produto (Kinane & Radvar 1999). Noutro estudo comparou-se Elyzol® com Aureomycin® (clorotetraciclina) e os resultados foram semelhantes (Lie et al. 1998). Também Salvi et al. 2002 comparou Atridox® (doxiciclina), Elysol Dental Gel e PerioChip (clorhexidina) e obteve melhores resultados com o primeiro fármaco.

### **II. XII. I. Antibióticos locais**

Os antibióticos locais mais utilizados são doxiciclina, minociclina ou tetraciclina e o antisséptico mais usado é a clorhexidina.

O Atridox (8,8 a 10% doxiciclina), consta de um sistema de 2 seringas, uma contendo doxiciclina e outra com o veículo de ácido poliláctico, Atrigel. Em contacto com a saliva o gel aumenta de viscosidade e o antibiótico, de largo espectro, tem libertação ao longo de 7 dias. Em dois estudos (com 19 controlos e 19 doentes), verificou-se, passado

6-9 meses, um benefício da redução de profundidade de bolsas com diferenças de médias ponderadas de 0,800 mm com significado estatístico (Herrera et al. 2020).

O Arestin (1 mg minociclina) em microesferas, foi avaliado em relação à redução de profundidade de bolsas em seis estudos (com 567 controlos e 564 pacientes), durante 6-9 meses, verificando-se uma redução adicional de diferenças de médias ponderadas de 0,279 mm, com significado estatístico (Herrera et al. 2020). As microesferas de polímero são reabsorvidas progressivamente e a minociclina é libertada lentamente na bolsa periodontal durante pelo menos duas semanas (Paquette, 2002).

O Dentomycin (2% minociclina, em gel microcápsulas de 5g) foi avaliado em dois estudos revistos por Herrera et al. (2020) (com 65 controlos e 41 pacientes), não demonstrando nenhum benefício significativamente estatístico em relação à redução de profundidade de sondagem de bolsas periodontais, nos 6-9 meses seguintes.

O Actisite (25% tetraciclina hidróclorido - e co-polímero plástico não reabsorvível) é uma fibra que é colocada numa bolsa periodontal, colada com adesivo de cianoacrilato e deixada durante 7-12 dias (Goodson et al. 1983), mantendo uma concentração local de mais de 1000mg/L durante esse período. Herrera et al. (2020), numa revisão sistemática de sete estudos (com 255 controlos e 257 pacientes), utilizando Actisite, verificou que passado 6-9 meses a profundidade das bolsas tinha reduzido, tendo as diferenças de médias ponderadas de 0,729 mm, obtido significado estatístico.

O Elysol (suspensão semi-sólida de metronidazol a 25%), aplicado em seringa nas bolsas periodontais e após a sua colocação a viscosidade aumenta. Herrera et al. (2020), reviu cinco estudos (com 136 controlos e 135 pacientes), e após um período de 6-9 meses não encontrou benefícios estatisticamente significativos em relação à redução da profundidade das bolsas.

## **II. XII. II. Antisépticos**

O PerioChip (2,5 mg de gluconato de clorhexidina) é um chip de gelatina hidrolisada bioabsorvível. Numa revisão sistemática de Herrera et al. (2020), que incluiu nove estudos (com 718 controlos e 719 doentes), passado 6-9 meses demonstrou um

benefício adicional de 0,230mm, com significado estatístico em relação à profundidade de sondagem.

Quando a limpeza mecânica é inadequada, difícil ou impossível a clorhexidina é o agente anti-placa mais eficaz (Mathur et al. 2011).

### **II. XII. III. Antibióticos locais e sistémicos**

São raros os estudos que comparam a eficácia dos antibióticos locais e sistémicos. Num deles, em doentes com periodontite crónica obtiveram-se melhores resultados com Elyzol do que com metronidazol sistémico e em ambos os casos, os antibióticos foram adjuvantes do tratamento mecânico (Noyan et al. 1997). Em doentes com periodontite agressiva, o tratamento mecânico mais amoxicilina e metronidazol foi superior ao obtido com Periochip, ao fim de 6 meses (Kaner et al. 2007).

### **II. XII. IV. Considerações finais**

Os ensaios clínicos randomizados com antibióticos locais tem uma qualidade limitada devido ao risco global de viés que foi considerado elevado na revisão sistemática efetuada por Herrera et al. (2020) e apenas três desses estudos foram classificados como tendo um risco apenas moderado de viés (Eickholz et al. 2002; Killeen et al. 2016 e Tabenski et al. 2017).

Pode ser considerada a administração local de clorhexidina e antibióticos como adjuvante ao tratamento mecânico subgingival em doentes com periodontite estágio I-III (Sanz et al. 2020).

## **II. XIII. Antibióticos sistêmicos na terapêutica da periodontite– Ensaio clínico**

Os ensaios duplamente cegos e as revisões sistemáticas com meta-análises são os pilares da denominada prática clínica baseada na evidência (Bero & Rennie 1995; Cook et al 1995; Bahtsevani et al 2004). A maioria dos estudos teve um follow-up até 6 meses, embora alguns sejam mais prolongados (Herrera et al 2002; Haffage et al 2003; Feres et al 2015; Teughels et al 2020).

No XVI Workshop Europeu de Periodontologia (2019) foi avaliado o resultado de 28 estudos com controle de placebo (Teughels et al 2020). Foram avaliados vários antibióticos (metronidazol + amoxicilina, azitromicina, metronidazol, espiramicina, claritromicina, moxifloxacina, amoxicilina, minociclina, tetraciclina e ornidazol) e globalmente verificou-se que os antibióticos, como adjuvantes do tratamento mecânico, contribuem para um melhor resultado, em relação a uma redução da profundidade de sondagem e um ganho de inserção clínico com significado estatístico, confirmando estudos anteriores (Herrera et al 2002, 2008; Haffanjee et al 2003; Sgolastra et al 2012, 2014; Zandbergen et al 2013, 2016; Keestra et al 2015 e Rabelo et al 2015).

O nível de evidência varia substancialmente entre os diversos antibióticos estudados. A associação metronidazol com amoxicilina é a única que revela um alto nível de evidência baseada nos resultados de 11 estudos randomizados duplamente cegos controlados com placebo, 7 dos quais com follow up igual ou superior a um ano (Berglundh et al 1998; Mestnik et al 2010; Feres et al 2012; Preus et al 2013; Harks et al 2015; Cosgarea et al 2016; Borges et al 2017). Nestes estudos verificou-se que a associação metronidazol + amoxicilina como adjuvante do tratamento mecânico é superior ao tratamento unicamente mecânico, com significado estatístico, incluindo a redução da profundidade de sondagem (a variável mais importante), ganho de inserção clínico e diminuição da hemorragia à sondagem.

Os resultados obtidos com metronidazol e azitromicina são mais modestos, sem significado estatístico, embora o primeiro seja melhor que o segundo (Feres et al 2012; Preus et al 2013). Não parece ter havido qualquer vantagem na utilização de claritromicina, minociclina e moxifloxacina.

Além do tratamento mecânico que é prioritário, o uso de metronidazol associado a amoxicilina, e em menor evidência metronidazol isolado, aumenta a eficácia na redução das bolsas residuais (Guerrero et al 2005; Cionca et al 2009; Feres et al 2012; Mestnik et al 2012; Mombelli et al 2013; Miranda et al 2014; Borges et al 2017; Cosgarea et al 2017).

Num estudo com 172 indivíduos seguidos por um período superior a 11 anos, a presença de 9 ou mais locais com profundidade de sondagem  $\geq 5$  mm depois do tratamento mecânico inicial está associada à futura progressão da doença (Matulienė et al 2008).

A associação de metronidazol com amoxicilina tem um efeito benéfico na redução do número de locais com profundidade de sondagem  $\geq 5$  mm com follow-up aos 6 e 12 meses (Teughels et al 2020).

É interessante mencionar 6 estudos cuja finalidade é a presença máxima de 4 locais de profundidade de sondagem  $\geq 5$  mm no final do tratamento com follow-up até 2 anos. Quando se usou apenas o tratamento mecânico o resultado foi de 6,6-36,5% de pacientes com a presença máxima de 4 locais de profundidade de sondagem  $\geq 5$  mm e quando se acrescentou metronidazol mais amoxicilina o resultado melhorou beneficiando 53-72% dos pacientes (Feres et al 2012; Mestnik et al 2012; Harks et al 2015; Tamashiro et al 2016; Cosgarea et al 2017; Borges et al 2017).

A terapêutica adjuvante com metronidazol mais amoxicilina reduz a necessidade de cirurgia periodontal (Mombelli et al 2015).

## **II. XIV. Riscos associados à antibioterapia sistêmica**

O uso de antibióticos sistêmicos pode ser associado a efeitos adversos. Teughels et al. (2020) fizeram uma revisão sistemática que incluiu ensaios duplamente cegos com 6 meses ou mais de follow-up e concluíram que os efeitos colaterais eram mais frequentes com a terapêutica antimicrobiana (de 0% a 36%) de que com placebo (de 0% a 20%) e que a associação metronidazol mais amoxicilina era a que apresentava maior frequência de efeitos colaterais.

O aumento da resistência bacteriana juntamente com falta de desenvolvimento de novos antibióticos tornou-se um problema de saúde pública que tem de se levar em consideração, em especial nas crianças e nos idosos (WHO 2014).

“Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans” (ECDC 2017) recomenda aos profissionais de saúde a correta utilização dos antibióticos, incluindo a dosagem, a duração e a via de administração (oral de preferência).

No tratamento periodontal, outros fármacos sistêmicos devem ser investigados como alternativa à combinação metronidazol e amoxicilina.

## **II. XV. Antibióticos na terapêutica da periodontite: como, quando e qual utilizar**

A raspagem e o alisamento radicular são fundamentais no tratamento da periodontite. Nalguns casos pode ser necessário o tratamento adjuvante com antibióticos. Como já mencionado no capítulo anterior, a associação de metronidazol com amoxicilina apresenta os melhores resultados.

277 médicos dentistas franceses responderam a um questionário sobre o uso de antibióticos na terapêutica periodontal. A amoxicilina (59,9%) e a combinação de amoxicilina mais metronidazol (59,6%) eram os mais prescritos (Agossa et al. 2021).

A dose e a duração da toma dos antibióticos sistêmicos ainda não estão totalmente estabelecidas. A duração da administração de apenas metronidazol ou metronidazol e amoxicilina foi de 3, 7, 10 ou 14 dias (Feres et al. 2015; Teughels et al. 2020). A dosagem de metronidazol variou significativamente (200, 250, 400 e 500mg/ 3 vezes ao dia) enquanto a amoxicilina a dose foi de 500mg/ 3 vezes ao dia. Entre vários estudos, utilizando metronidazol e amoxicilina durante 7 e 14 dias, houve um que concluiu que o tratamento adjuvante utilizando metronidazol (250 ou 400mg/ 3 vezes ao dia) mais amoxicilina (500mg/ 3 vezes ao dia) durante 14 dias teve benefícios estatisticamente significativos em relação ao tratamento de apenas raspagem e alisamento radicular (Borges et al. 2017). Há outros estudos que usando a combinação metronidazol e amoxicilina durante 7 dias também demonstraram vantagem clínica sobre apenas o tratamento mecânico (Guerrero et al. 2005; Cionca et al. 2009; Harks et al. 2015). No final do tratamento de dois dos estudos mencionados (Harks et al. 2015 e Borges et al. 2017) cerca de 60% dos indivíduos apresentavam 4 locais ou menos com profundidade de sondagem  $\geq 5$  mm. De notar que os indivíduos tratados por Harks et al. (2015) tinham uma doença menos grave do que os tratados por Borges et al. (2017).

A administração do antibiótico deve ser efetuada na fase ativa da terapêutica mecânica ou somente na fase de reavaliação? Há um consenso de que, quando necessário, a antibioterapia deve ser efetuada na fase ativa e imediatamente após a última sessão mecânica (Sanz et al. 2008).

Nem sempre o tratamento mecânico subgingival (alisamento e raspagem radicular) é suficiente. Nos casos de periodontite severa, nomeadamente periodontite generalizada estágio III no adulto jovem, periodontite generalizada estágio III e IV e doentes com periodontite padrão molar-incisivo pode ser necessário, como adjuvante, antibioterapia sistémica.

## II. XVI. Direção-Geral da Saúde (DGS) - Prescrição de Antibióticos em Patologia Dentária. Doença Periodontal

Segundo a norma 064/2011 da DGS, com atualização em 25/11/2014, na periodontite do adulto, os antibióticos de primeira linha são o metronidazol ou a associação metronidazol com amoxicilina. No caso de alergia aos betalactâmicos deve-se usar a clindamicina, que é especialmente eficaz contra *Peptoestreptococos*, *Streptococcus  $\beta$  hemolítico* e bacilos gram-negativos anaeróbios. Se o agente etiológico for o *Actinobacillus actinomycescomitans* também se pode optar pelas tetraciclina (ex: minociclina ou doxiciclina).

A associação de amoxicilina com metronidazol está recomendada na infecção predominantemente anaeróbia.

Na periodontite recorrente ou refratária existe indicação para antibioterapia sistémica tendo em conta que esta só tem indicação como complemento da terapêutica mecânica e a qualidade desta é que condiciona os resultados, mais do que o antibiótico.

A terapêutica antibiótica, quando necessária, deve ser administrada logo a seguir ao tratamento operatório.

Na Periodontite agressiva do adolescente ou pré pubertária, o agente etiológico que predomina é o *Actinobacillus actinomycescomitans* e o antibiótico aconselhado é a combinação metronidazol com amoxicilina instituído precocemente e associado a terapêutica operatória. As tetraciclina são uma alternativa válida, inibem as collagenases o que representa uma mais-valia.

Tabela 4 – Adaptado de D.G.S. (2014). Antibióticos mais usados e doses médias.

<b>Denominação Comum Internacional (DCI)</b>	<b>Dose adulto (≥ 18 anos)</b>	<b>Dose criança e jovem (nunca exceder a dose do adulto)</b>
<b>Amoxicilina</b>	PO: 1500 a 3000 mg/dia em 3 tomas	PO: 50-100 mg/Kg/dia, 3 tomas
<b>Amoxicilina + Ácido Clavulânico</b>	Na associação amox/clav as doses orientativas são as da amoxicilina	Na associação amox/clav as doses orientativas são as da amoxicilina
<b>Azitromicina</b>	PO: 500 mg/24 h (3 dias)	PO: 10 mg/Kg (3 dias)
<b>Clindamicina</b>	PO: 150-450mg/dose (não exceder 1800 mg/dia) 4 tomas	PO: 20-30 mg/Kg/dia 4 tomas
<b>Metronidazol</b>	PO: 1 a 1,5 g/dia 2 ou 3 tomas	PO: 20-30 mg/Kg/dia 2 ou 3 tomas
<b>Minociclina</b>	PO: 100 mg/dia Dose única	Contraindicado abaixo dos 12 anos PO: 100 mg/dia Dose única



### III. CONCLUSÃO

As principais causas de perda dentária são a cárie e a periodontite sendo esta uma doença inflamatória crónica de difícil tratamento e controlo. Descrevi de forma resumida a anatomia e a fisiologia do periodonto, a epidemiologia da periodontite e a patogénese da doença periodontal. Mencionei as novas classificações (2018) da gengivite induzida por biofilme, das gengivites não induzidas por placa e da periodontite. Estas classificações são bem mais claras e objetivas do que as anteriores facilitando todos os estudos a partir desta data (2018) sobre o diagnóstico e tratamento das doenças periodontais.

O tratamento clássico da periodontite consiste na remoção mecânica da placa e tártaro através da realização de destartarização e alisamento radicular. Nos casos mais graves de periodontite, estágio III e IV, pode ser também necessário o uso de antibióticos sistémicos nomeadamente a associação de amoxicilina e metronidazol aplicados logo a seguir ao tratamento mecânico, geralmente durante 7 ou 14 dias. Nestes casos há estudos que demonstram que a associação de antibioterapia ao tratamento mecânico é superior ao tratamento mecânico isolado. Nos casos de estádios I a III, a antibioterapia local e a clorhexidina podem ser úteis como adjuvantes ao tratamento mecânico.



## IV. BIBLIOGRAFIA

- Addy, L. D., & Martin, M. V. (2005). Clindamycin and dentistry. *British Dental Journal*, 199(1), 23–26. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4812535>
- Agossa, K., Sy, K., Mainville, T., Gosset, M., Jeanne, S., Grosgeat, B., Siepmann, F., Loingeville, F., & Dubar, M. (2021). Antibiotic Use in Periodontal Therapy among French Dentists and Factors Which Influence Prescribing Practices. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(3), 303. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030303>
- Albandar, J. M., Susin, C. & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology* 89 Suppl 1, S183-S203.
- Allison, D. G. (2003). The Biofilm Matrix. *Biofouling*, 19(2), 139–150. <https://doi.org/10.1080/0892701031000072190>
- Almeida, A. (2005). *Terapêutica Antibiótica das Infecções Orais*. Lidel
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1–6. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>
- Attstrom, R., & Vander Velden U. (1993). Summary of session 1. In Lang N., Karring T. editors. *Proceedings of the 1st European Workshop in Periodontology*. Berlin. Quintessence
- Bahtsevani, C., Udén, G., & Willman, A. (2004). Outcomes of evidence-based clinical practice guidelines: A systematic review. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 20(4), 427–433. <https://doi.org/10.1017/s026646230400131x>
- Beck, J. D., Papapanou, P. N., Philips, K. H., & Offenbacher, S. (2019). Periodontal Medicine: 100 Years of Progress. *Journal of Dental Research*, 98(10), 1053–1062. <https://doi.org/10.1177/0022034519846113>
- Berglundh, T., Krok, L., Liljenberg, B., Westfelt, E., Serino, G., & Lindhe, J. (1998). The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(5), 354–362. <https://doi.org/10.1111/j.1600->

051x.1998.tb02455.x

- Berglundh, T., Zitzmann, N. U., & Donati, M. (2011). Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions?: Peri-implantitis and periodontitis lesions. *Journal of Clinical Periodontology*, *38*, 188–202. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01672.x>
- Bero, L., & Rennie, D. (1995). The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *JAMA*, *274*(24), 1935–1938. <https://doi.org/10.1001/jama.274.24.1935>
- Borges, I., Faveri, M., Figueiredo, L. C., Duarte, P. M., Retamal-Valdes, B., Montenegro, S. C. L., & Feres, M. (2017). Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*, *44*(8), 822–832. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12721>
- Botelho, J., Machado, V., Proença, L., Alves, R., Cavacas, M. A., Amaro, L., & Mendes, J. J. (2019). Study of Periodontal Health in Almada-Seixal (SoPHiAS): A cross-sectional study in the Lisbon Metropolitan Area. *Scientific Reports*, *9*(1), 15538. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52116-6>
- Bruton, L.L., Chabner, B. A., & Knollmann, B.C. (2011). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edition. McGraw Hill
- Busscher, H. J., Norde, W., & van der Mei, H. C. (2008). Specific Molecular Recognition and Nonspecific Contributions to Bacterial Interaction Forces. *Applied and Environmental Microbiology*, *74*(9), 2559–2564. <https://doi.org/10.1128/AEM.02839-07>
- Caton, J. (1989). Periodontal diagnosis and diagnostic aids: consensus report. In *Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics*. American Academy of Periodontology.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology*, *89 Suppl 1*, S1–S8. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0157>
- Caton, J., & Ryan, M. E. (2011). Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). *Pharmacological Research*, *63*(2), 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.12.003>
- Chapple, I. L. C. (2014). Time to take periodontitis seriously. *BMJ*, *348*(apr10 1),

- g2645–g2645. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2645>
- Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., ... Yoshie, H. (2018). 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. *Journal of Periodontology*, *89*, S74–S84. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0719>
- Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., ... Yoshie, H. (2018). 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. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*, S68–S77. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12940>
- Chapple, I. L. C., Van der Weijden, F., Doerfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., Madianos, P., Louropoulou, A., Machtei, E., Donos, N., Greenwell, H., Van Winkelhoff, A. J., Eren Kuru, B., Arweiler, N., Teughels, W., Aimetti, M., Molina, A., Montero, E., & Graziani, F. (2015). Primary prevention of periodontitis: Managing gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, *42 Suppl 16*, S71-76. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12366>
- Cionca, N., Giannopoulou, C., Ugolotti, G., & Mombelli, A. (2009). Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, *80*(3), 364–371. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080540>
- Claffey, N., & Shanley, D. (1986). Relationship of gingival thickness and bleeding to loss of probing attachment in shallow sites following nonsurgical periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, *13*(7), 654–657. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1986.tb00861.x>
- Cohen, M. E., & Meyer, D. M. (1993). Effect of dietary vitamin E supplementation and rotational stress on alveolar bone loss in rice rats. *Archives of Oral Biology*,

- 38(7), 601–606. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(93\)90126-7](https://doi.org/10.1016/0003-9969(93)90126-7)
- Cook, D. J., Sackett, D. L., & Spitzer, W. O. (1995). Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 48(1), 167–171. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00172-m](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00172-m)
- Cosgarea, R., Heumann, C., Juncar, R., Tristiu, R., Lascu, L., Salvi, G. E., Arweiler, N. B., & Sculean, A. (2017). One year results of a randomized controlled clinical study evaluating the effects of non-surgical periodontal therapy of chronic periodontitis in conjunction with three or seven days systemic administration of amoxicillin/metronidazole. *PloS One*, 12(6), e0179592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179592>
- Cosgarea, R., Juncar, R., Heumann, C., Tristiu, R., Lascu, L., Arweiler, N., Stavropoulos, A., & Sculean, A. (2016). Non-surgical periodontal treatment in conjunction with 3 or 7 days systemic administration of amoxicillin and metronidazole in severe chronic periodontitis patients. A placebo-controlled randomized clinical study. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(9), 767–777. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12559>
- Cullinan, M. P., Westerman, B., Hamlet, S. M., Palmer, J. E., Faddy, M. J., Lang, N. P., & Seymour, G. J. (2001). A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(12), 1137–1144. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2001.281208.x>
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C. R., Yu, W.-H., Lakshmanan, A., & Wade, W. G. (2010). The Human Oral Microbiome. *Journal of Bacteriology*, 192(19), 5002–5017. <https://doi.org/10.1128/JB.00542-10>
- Diaz, P. I., Hoare, A., & Hong, B.-Y. (2016). Subgingival Microbiome Shifts and Community Dynamics in Periodontal Diseases. *Journal of the California Dental Association*, 44(7), 421–435.
- Direcção Geral da Saúde. (2014). Prescrição de Antibióticos em Medicina Dentária. Norma 064/2011
- Donadieu, J., Fenneteau, O., Beaupain, B., Mahlaoui, N., & Chantelot, C. (2011). Congenital neutropenia: Diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(1), 26. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-26>

- Dye, B. A., Tan, S., Smith, V., Lewis, B. G., Barker, L. K., Thornton-Evans, G., Eke, P. I., Beltrán-Aguilar, E. D., Horowitz, A. M., & Li, C.-H. (2007). Trends in oral health status: United States, 1988-1994 and 1999-2004. *Vital and Health Statistics. Series 11, Data from the National Health Survey*, 248, 1–92.
- ECDC (2017). *Proposals for EU Guidelines on the Prudent Use of Antimicrobials in Humans*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control.
- Eickholz, P., Kim, T.-S., Bürklin, T., Schacher, B., Renggli, H. H., Schaecken, M. T., Holle, R., Kübler, A., & Ratka-Krüger, P. (2002). Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: A double-blind randomized controlled multicenter study. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(2), 108–117. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290204.x>
- Eke, P. I., Thornton-Evans, G. O., Wei, L., Borgnakke, W. S., Dye, B. A., & Genco, R. J. (2018). Periodontitis in US Adults. *The Journal of the American Dental Association*, 149(7), 576-588.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ada.2018.04.023>
- Emingil, G., Atilla, G., Sorsa, T., Luoto, H., Kirilmaz, L., & Baylas, H. (2004). The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 75(1), 106–115. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.1.106>
- Faddy, M. J., Cullinan, M. P., Palmer, J. E., Westerman, B., & Seymour, G. J. (2000). Ante-Dependence Modeling in a Longitudinal Study of Periodontal Disease: The Effect of Age, Gender, and Smoking Status. *Journal of Periodontology*, 71(3), 454–459. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.3.454>
- Feres, M., Figueiredo, L. C., Soares, G. M. S., & Faveri, M. (2015). Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontology 2000*, 67(1), 131–186. <https://doi.org/10.1111/prd.12075>
- Feres, M., Soares, G. M. S., Mendes, J. A. V., Silva, M. P., Faveri, M., Teles, R., Socransky, S. S., & Figueiredo, L. C. (2012). Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: A 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(12), 1149–1158. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12004>
- Funke, B. R., & Case, C. (2017). *Microbiologia*. 12<sup>a</sup> ed. Artmed
- Goodson, J. M. (1989). Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. *Journal Dental Research* 68, 1625-1632.

- Goodson, J. M. (1996). Principles of pharmacologic intervention. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(3), 268–272. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb02087.x>
- Goodson, J. M., Holborow, D., Dunn, R. L., Hogan, P., & Dunham, S. (1983). Monolithic tetracycline-containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets. *Journal of Periodontology*, 54(10), 575–579. <https://doi.org/10.1902/jop.1983.54.10.575>
- Guan, G., & Firth, N. (2015). Oral manifestations as an early clinical sign of acute myeloid leukaemia: A case report. *Australian Dental Journal*, 60(1), 123–127. <https://doi.org/10.1111/adj.12272>
- Guerrero, A., Griffiths, G. S., Nibali, L., Suvan, J., Moles, D. R., Laurell, L., & Tonetti, M. S. (2005). Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(10), 1096–1107. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00814.x>
- Guimarães, S., Moura, D. e Silva, P.S. (2014). Terapêutica medicamentosa e as suas bases farmacológicas. 6ª Edição. Porto Editora.
- Gürsoy, M., Pajukanta, R., Sorsa, T., & Könönen, E. (2008). Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(7), 576–583. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01236.x>
- Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Lindhe, J., Kent, R. L., Okamoto, H., & Yoneyama, T. (1991). Clinical risk indicators for periodontal attachment loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(2), 117–125. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1991.tb01700.x>
- Haffajee, A. D., Socransky, S. S., & Gunsolley, J. C. (2003). Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Annals of Periodontology*, 8(1), 115–181. <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.115>
- Hall, M. W., Singh, N., Ng, K. F., Lam, D. K., Goldberg, M. B., Tenenbaum, H. C., Neufeld, J. D., G. Beiko, R., & Senadheera, D. B. (2017). Inter-personal diversity and temporal dynamics of dental, tongue, and salivary microbiota in the healthy oral cavity. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 3(1), 2. <https://doi.org/10.1038/s41522-016-0011-0>
- Hanes, P. J., & Purvis, J. P. (2003). Local anti-infective therapy: Pharmacological

- agents. A systematic review. *Annals of Periodontology*, 8(1), 79–98. <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.79>
- Hannig, C., Hannig, M., & Attin, T. (2005). Enzymes in the acquired enamel pellicle. *European Journal of Oral Sciences*, 113(1), 2–13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2004.00180.x>
- Harks, I., Koch, R., Eickholz, P., Hoffmann, T., Kim, T.-S., Kocher, T., Meyle, J., Kaner, D., Schlagenhauf, U., Doering, S., Holtfreter, B., Gravemeier, M., Harmsen, D., & Ehmke, B. (2015). Is progression of periodontitis relevantly influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(9), 832–842. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12441>
- Herrera, D., Alonso, B., León, R., Roldán, S., & Sanz, M. (2008). Antimicrobial therapy in periodontitis: The use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8 Suppl), 45–66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01260.x>
- Herrera, D., Matesanz, P., Martín, C., Oud, V., Feres, M., & Teughels, W. (2020). Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47 Suppl 22, 239–256. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13230>
- Herrera, D., Sanz, M., Jepsen, S., Needleman, I., & Roldán, S. (2002). A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 29 Suppl 3, 136–159; discussion 160-162. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.29.s3.8.x>
- Herrera, D., Retamal-Valdes, B., Alonso, B. & Feres, M. (2018). Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *Journal of Periodontology* 89 Suppl 1, S85-S102.
- Hujoel, P. P., & Stott-Miller, M. (2011). Retinal and Gingival Hemorrhaging and Chronic Hyperglycemia. *Diabetes Care*, 34(1), 181–183. <https://doi.org/10.2337/dc10-0901>
- Infarmed. (2016). Prontuário Terapêutico.
- Jepsen, S. (2020). New classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Endodontic Practice Today*, 14 (1).
- Jepsen, S., Deschner, J., Braun, A., Schwarz, F., & Eberhard, J. (2011). Calculus removal and the prevention of its formation: Calculus removal and prevention. *Periodontology 2000*, 55(1), 167–188. <https://doi.org/10.1111/j.1600->

0757.2010.00382.x

- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., Demirel, K., De Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., Geurs, N. C., Hughes, F. J., Jin, L., Kantarci, A., Lalla, E., Madianos, P. N., Matthews, D., McGuire, M. K., Mills, M. P., ... Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*, S219–S229. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>
- Kaner, D., Bernimoulin, J.-P., Hopfenmüller, W., Kleber, B.-M., & Friedmann, A. (2007). Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, *34*(10), 880–891. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01122.x>
- Keestra, J. a. J., Grosjean, I., Coucke, W., Quirynen, M., & Teughels, W. (2015). Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*, *50*(6), 689–706. <https://doi.org/10.1111/jre.12252>
- Killeen, A. C., Harn, J. A., Erickson, L. M., Yu, F., & Reinhardt, R. A. (2016). Local Minocycline Effect on Inflammation and Clinical Attachment During Periodontal Maintenance: Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, *87*(10), 1149–1157. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150551>
- Kinane, D. F., Peterson, M., & Stathopoulou, P. G. (2006). Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology 2000*, *40*, 107–119. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00136.x>
- Kinane, D. F., & Radvar, M. (1999). A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *Journal of Periodontology*, *70*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.1.1>
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*(1), 17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
- Kolenbrander, P. E., Palmer, R. J., Rickard, A. H., Jakubovics, N. S., Chalmers, N. I., &

- Diaz, P. I. (2006). Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontology* 2000, 42(1), 47–79. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00187.x>
- Kopczyk, R. A., & Conroy, C. W. (1968). The attachment of calculus to root planed surfaces. *Periodontics*, 6(2), 78–83.
- Kruger, L., Moysés, S. J., & Moysés, S. T. (2013). *Microbiologia e Imunologia Geral e Odontológica*. Artes Médicas
- Lai, P.-C., Ho, W., Jain, N., & Walters, J. D. (2011). Azithromycin concentrations in blood and gingival crevicular fluid after systemic administration. *Journal of Periodontology*, 82(11), 1582–1586. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110012>
- Lalani, T., Chu, V. H., Park, L. P., Cecchi, E., Corey, G. R., Durante-Mangoni, E., Fowler, V. G., Gordon, D., Grossi, P., Hannan, M., Hoen, B., Muñoz, P., Rizk, H., Kanj, S. S., Selton-Suty, C., Sexton, D. J., Spelman, D., Ravasio, V., Tripodi, M. F., ... International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study Investigators. (2013). In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Internal Medicine*, 173(16), 1495–1504. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.8203>
- Lang, N. P., & Tonetti, M. S. (2003). Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health & Preventive Dentistry*, 1(1), 7–16.
- Leggott, P. J., Robertson, P. B., Jacob, R. A., Zambon, J. J., Walsh, M., & Armitage, G. C. (1991). Effects of Ascorbic Acid Depletion and Supplementation on Periodontal Health and Subgingival Microflora in Humans. *Journal of Dental Research*, 70(12), 1531–1536. <https://doi.org/10.1177/00220345910700121101>
- Leggott, P. J., Robertson, P. B., Rothman, D. L., Murray, P. A., & Jacob, R. A. (1986). The Effect of Controlled Ascorbic Acid Depletion and Supplementation on Periodontal Health. *Journal of Periodontology*, 57(8), 480–485. <https://doi.org/10.1902/jop.1986.57.8.480>
- Lie, T., Bruun, G., & Bøe, O. E. (1998). Effects of topical metronidazole and tetracycline in treatment of adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, 69(7), 819–827. <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.7.819>
- Lin, Y.-T., & Yang, F.-T. (2010). Gingival Enlargement in Children Administered Cyclosporine After Liver Transplantation. *Journal of Periodontology*, 81(9),

- 1250–1255. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.090743>
- Lind, J. (1953). The diagnostics, or signs. In: Stewart, C. P., Guthrie, D., eds. *Lind's Treatise on Scurvy*. Edinburgh: Edinburgh University Press, pp. 113-128
- López-Pintor, R. M., Casañas, E., González-Serrano, J., Serrano, J., Ramírez, L., de Arriba, L., & Hernández, G. (2016). Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 4372852. <https://doi.org/10.1155/2016/4372852>
- Marsh, P. D., Moter, A., & Devine, D. A. (2011). Dental plaque biofilms: Communities, conflict and control. *Periodontology 2000*, 55(1), 16–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00339.x>
- Marsh, P. D., & Zaura, E. (2017). Dental biofilm: Ecological interactions in health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, S12–S22. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12679>
- Marsh, P. D., Lewis, M.A.O., Rogers, H., Williams, D.W. & Wilson, M. (2016). *Marsh and Martin's Oral Microbiology* (Sixth edition). Elsevier.
- Mathur, S., Mathur, T., Srivastava, R., & Khatri, R. (2011). Chlorhexidine: The Gold Standard in Chemical Plaque Control. *National Journal of Physiology, Pharmacy & Pharmacology*. Vol 1, Issue 2, 45-50
- Matuliene, G., Pjetursson, B. E., Salvi, G. E., Schmidlin, K., Brägger, U., Zwahlen, M., & Lang, N. P. (2008). Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: Results after 11 years of maintenance. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8), 685–695. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01245.x>
- Mawardi, H. H., Elbadawi, L. S., & Sonis, S. T. (2015). Current understanding of the relationship between periodontal and systemic diseases. *Saudi Medical Journal*, 36(2), 150–158. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.2.9424>
- Mayer, E. A., Ryu, H. J., & Bhatt, R. R. (2023). The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Molecular Psychiatry*, 28(4), 1451–1465. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01972-w>
- Mayer, E. A., & Collins, S. (2020). How trillions of microbes affect every stage of our life—from birth to old age. *National Geographic Magazine*.
- Mestnik, M. J., Feres, M., Figueiredo, L. C., Duarte, P. M., Lira, E. A. G., & Faveri, M. (2010). Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects

- with generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(4), 353–365. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01538.x>
- Mestnik, M. J., Feres, M., Figueiredo, L. C., Soares, G., Teles, R. P., Fermiano, D., Duarte, P. M., & Faveri, M. (2012). The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: A 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(10), 955–961. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01932.x>
- Miranda, T. S., Feres, M., Perez-Chaparro, P. J., Faveri, M., Figueiredo, L. C., Tamashiro, N. S., Bastos, M. F., & Duarte, P. M. (2014). Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(9), 890–899. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12282>
- Mizutani, S., Ekuni, D., Tomofuji, T., Azuma, T., Kataoka, K., Yamane, M., Iwasaki, Y., & Morita, M. (2015). Relationship between xerostomia and gingival condition in young adults. *Journal of Periodontal Research*, 50(1), 74–79. <https://doi.org/10.1111/jre.12183>
- Mombelli, A., Almaghlouth, A., Cionca, N., Courvoisier, D. S., & Giannopoulou, C. (2015). Differential benefits of amoxicillin-metronidazole in different phases of periodontal therapy in a randomized controlled crossover clinical trial. *Journal of Periodontology*, 86(3), 367–375. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140478>
- Mombelli, A., Cionca, N., Almaghlouth, A., Décaillet, F., Courvoisier, D. S., & Giannopoulou, C. (2013). Are there specific benefits of amoxicillin plus metronidazole in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-associated periodontitis? Double-masked, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Journal of Periodontology*, 84(6), 715–724. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120281>
- Mombelli, A., Gusberti, F. A., Oosten, M. A. C., & Lang, N. P. (1989). Gingival health and gingivitis development during puberty. A 4-year longitudinal study. *Journal of Clinical Periodontology*, 16(7), 451–456. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1989.tb01674.x>
- Monje, A., Catena, A., & Borgnakke, W. S. (2017). Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-

- analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(6), 636–648.  
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12724>
- Nery, E. B., Edson, R. G., Lee, K. K., Pruthi, V. K., & Watson, J. (1995). Prevalence of Nifedipine-Induced Gingival Hyperplasia. *Journal of Periodontology*, 66(7), 572–578. <https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.7.572>
- Newton, J. T., & Asimakopoulou, K. (2015). Managing oral hygiene as a risk factor for periodontal disease: A systematic review of psychological approaches to behaviour change for improved plaque control in periodontal management. *Journal of Clinical Periodontology*, 42 Suppl 16, S36-46.  
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12356>
- Nguyen, D. V., Shaw, L. C., & Grant, M. B. (2012). Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 3, 170.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00170>
- Nobbs, A. H., Jenkinson, H. F., & Jakubovics, N. S. (2011). Stick to Your Gums: Mechanisms of Oral Microbial Adherence. *Journal of Dental Research*, 90(11), 1271–1278. <https://doi.org/10.1177/0022034511399096>
- Noyan, U., Yilmaz, S., Kuru, B., Kadir, T., Acar, O., & Büget, E. (1997). A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(3), 158–165.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb00485.x>
- Olsson, M., & Lindhe, J. (1991). Periodontal characteristics in individuals with varying form of the upper central incisors. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(1), 78–82. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1991.tb01124.x>
- O'Valle, F., Mesa, F., Aneiros, J., Gomez-Morales, M., Lucena, M. A., Ramirez, C., Revelles, F., Moreno, E., Navarro, N., Caballero, T., Masseroli, M., & Moral, R. G. (1995). Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin. A Clinical and morphometric study with image analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(8), 591–597. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1995.tb00810.x>
- Papaoiannou, W., Gizani, S., Haffajee, A. D., Quirynen, M., Mamai-Homata, E., & Papagiannoulis, L. (2009). The microbiota on different oral surfaces in healthy children. *Oral Microbiology and Immunology*, 24(3), 183–189.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2008.00493.x>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig,

- T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontitis. *Journal of Periodontology*, 89, S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Papapanou, P. N., & Wennström, J. L. (1991). The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(5), 317–322. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1991.tb00435.x>
- Paquette, D. W. (2002). Minocycline microspheres: A complementary medical-mechanical model for the treatment of chronic periodontitis. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J.: 1995)*, 23(5 Suppl), 15–21.
- Petti, S., Cairella, G., & Tarsitani, G. (2000). Nutritional variables related to gingival health in adolescent girls: Diet and gingivitis in adolescents. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 28(6), 407–413. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0528.2000.028006407.x>
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet (London, England)*, 366(9499), 1809–1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67728-8)
- Preus, H. R., Gunleiksrud, T. M., Sandvik, L., Gjermo, P., & Baelum, V. (2013). A randomized, double-masked clinical trial comparing four periodontitis treatment strategies: 1-year clinical results. *Journal of Periodontology*, 84(8), 1075–1086. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120400>
- Rabelo, C. C., Feres, M., Gonçalves, C., Figueiredo, L. C., Faveri, M., Tu, Y.-K., & Chambrone, L. (2015). Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(7), 647–657. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12427>
- Ramseier, C. A., Anerud, A., Dulac, M., Lulic, M., Cullinan, M. P., Seymour, G. J., Faddy, M. J., Bürgin, W., Schätzle, M., & Lang, N. P. (2017). Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(12), 1182–1191. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12782>
- Reuland-Bosma, W., Dijk, J., & Weele, L. (1986). Experimental gingivitis around

- deciduous teeth in children with Down's syndrome. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(4), 294–300. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1986.tb02225.x>
- Reuland-Bosma, W., Liem, R. S. B., Jansen, H. W. B., Dijk, L. J., & Weele, L. Th. (1988). Morphological aspects of the gingiva in children with Down's syndrome during experimental gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(5), 293–302. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1988.tb01587.x>
- Salvi, G. E., Mombelli, A., Mayfield, L., Rutar, A., Suvan, J., Garrett, S., & Lang, N. P. (2002). Local antimicrobial therapy after initial periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(6), 540–550. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290611.x>
- Salvi, G. E., Lang, N. P., Cortellini, P. (2022). Treatment Planning of Patients with Periodontal Diseases. In Lindhe's Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Seventh Edition. Wiley Blackwell
- Sanz, M., Teughels, W., & Group A of European Workshop on Periodontology. (2008). Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8 Suppl), 3–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01256.x>
- Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Beglundh, T., Sculean, A., Tonetti, M. S., & EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. (2020). Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 47 Suppl 22(Suppl 22), 4–60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>
- Schätzle, M., Lang, N. P., Anerud, A., Boysen, H., Burgin, W., & Loe, H. (2001). The influence of margins of restorations on the periodontal tissues over 26 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(1), 57–64. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2001.280109.x>
- Seitz, M. W., Listl, S., Bartols, A., Schubert, I., Blaschke, K., Haux, C., & Van Der Zande, M. M. (2019). Current Knowledge on Correlations Between Highly Prevalent Dental Conditions and Chronic Diseases: An Umbrella Review. *Preventing Chronic Disease*, 16, E132. <https://doi.org/10.5888/pcd16.180641>
- Selvig, K. A. (1970). Attachment of plaque and calculus to tooth surfaces. *Journal of Periodontal Research*, 5(1), 8–18. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1970.tb01832.x>

- Seymour, G. J., & Taylor, J. J. (2004). Shouts and whispers: An introduction to immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 35(1), 9–13. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6713.2004.003555.x>
- Seymour, R. A., & Jacobs, D. J. (1992). Cyclosporin and the gingival tissues. *Journal of Clinical Periodontology*, 19(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1992.tb01140.x>
- Seymour, R. A., Thomason, J. M., & Ellis, J. S. (1996). The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(3), 165–175. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb02072.x>
- Sgolastra, F., Gatto, R., Petrucci, A., & Monaco, A. (2012). Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 83(10), 1257–1269. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110625>
- Sgolastra, F., Severino, M., Petrucci, A., Gatto, R., & Monaco, A. (2014). Effectiveness of metronidazole as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*, 49(1), 10–19. <https://doi.org/10.1111/jre.12089>
- Shariff, J. A., Burkett, S., Watson, C. W. -M., Cheng, B., Noble, J. M., & Papapanou, P. N. (2018). Periodontal status among elderly inhabitants of northern Manhattan: The WHICAP ancillary study of oral health. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(8), 909–919. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12927>
- Smiley, C. J., Tracy, S. L., Abt, E., Michalowicz, B. S., John, M. T., Gunsolley, J., Cobb, C. M., Rossmann, J., Harrel, S. K., Forrest, J. L., Hujoel, P. P., Noraian, K. W., Greenwell, H., Frantsve-Hawley, J., Estrich, C., & Hanson, N. (2015). Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 146(7), 508-524.e5. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.01.028>
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x>
- Steinberg, S. C., & Steinberg, A. D. (1982). Phenytoin-Induced Gingival Overgrowth Control in Severely Retarded Children. *Journal of Periodontology*, 53(7), 429–

433. <https://doi.org/10.1902/jop.1982.53.7.429>
- Sundram, E., Kharaharilal, P., Ilavarasu, S., Renukadevi, Nalini, E., & Karunamoorthy, V. (2012). Evaluative comparison of systemic aspirin therapy effects on gingival bleeding in post non-surgical periodontal therapy individuals. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 4(6), 221. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.100210>
- Syrjälä, A.-M. H., Ylöstalo, P., & Knuutila, M. (2010). Periodontal condition of the elderly in Finland. *Acta Odontologica Scandinavica*, 68(5), 278–283. <https://doi.org/10.3109/00016357.2010.494619>
- Tabenski, L., Moder, D., Cieplik, F., Schenke, F., Hiller, K.-A., Buchalla, W., Schmalz, G., & Christgau, M. (2017). Antimicrobial photodynamic therapy vs. local minocycline in addition to non-surgical therapy of deep periodontal pockets: A controlled randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 21(7), 2253–2264. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-2018-6>
- Tamashiro, N. S., Duarte, P. M., Miranda, T. S., Maciel, S. S., Figueiredo, L. C., Faveri, M., & Feres, M. (2016). Amoxicillin Plus Metronidazole Therapy for Patients with Periodontitis and Type 2 Diabetes: A 2-year Randomized Controlled Trial. *Journal of Dental Research*, 95(7), 829–836. <https://doi.org/10.1177/0022034516639274>
- Tancawan, A. L., Pato, M. N., Abidin, K. Z., Asari, A. S. M., Thong, T. X., Kochhar, P., Muganurmath, C., Twynholm, M., & Barker, K. (2015). Amoxicillin/Clavulanic Acid for the Treatment of Odontogenic Infections: A Randomised Study Comparing Efficacy and Tolerability versus Clindamycin. *International Journal of Dentistry*, 2015, 472470. <https://doi.org/10.1155/2015/472470>
- Taylor, G. W. (2001). Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: An epidemiologic perspective. *Annals of Periodontology*, 6(1), 99–112. <https://doi.org/10.1902/annals.2001.6.1.99>
- Teughels, W., Feres, M., Oud, V., Martín, C., Matesanz, P., & Herrera, D. (2020). Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47 Suppl 22, 257–281. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13264>
- Thorbert-Mros, S., Cassel, B., & Berglundh, T. (2017). Age of onset of disease in subjects with severe periodontitis: A 9- to 34-year retrospective study. *Journal*

- of Clinical Periodontology*, 44(8), 778–783. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12757>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, 45 Suppl 20, S149–S161. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12945>
- Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S44–S67. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12939>
- Turner, M. D. (2016). Hyposalivation and Xerostomia. *Dental Clinics of North America*, 60(2), 435–443. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.11.003>
- Vu, B., Chen, M., Crawford, R., & Ivanova, E. (2009). Bacterial Extracellular Polysaccharides Involved in Biofilm Formation. *Molecules*, 14(7), 2535–2554. <https://doi.org/10.3390/molecules14072535>
- Wahlin, Å., Papias, A., Jansson, H., & Norderyd, O. (2018). Secular trends over 40 years of periodontal health and disease in individuals aged 20-80 years in Jönköping, Sweden: Repeated cross-sectional studies. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(9), 1016–1024. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12978>
- Walia, M., & Saini, N. (2015). Relationship between periodontal diseases and preterm birth: Recent epidemiological and biological data. *International Journal of Applied & Basic Medical Research*, 5(1), 2–6. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.149217>
- WHO (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance* [Online]. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112647/WHO\\_HSE\\_PED\\_AIP\\_2014.2\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112647/WHO_HSE_PED_AIP_2014.2_eng.pdf)
- WHO (2020). Oral Health. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
- Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, E. A. (2010). *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 6th Edition. Elsevier Health Sciences
- Zandbergen, D., Slot, D. E., Cobb, C. M., & Van der Weijden, F. A. (2013). The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: A systematic review. *Journal of Periodontology*, 84(3), 332–351. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120040>

- Zandbergen, D., Slot, D. E., Niederman, R., & Van der Weijden, F. A. (2016). The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: a systematic review. *BMC Oral Health*, *16*, 27. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0123-6>
- Zander, H. A., Hazen, S. P., & Scott, D. B. (1960). Mineralization of Dental Calculus. *Experimental Biology and Medicine*, *103*(2), 257–260. <https://doi.org/10.3181/00379727-103-25479>
- Zaura, E., Keijser, B. J., Huse, S. M., & Crielaard, W. (2009). Defining the healthy «core microbiome» of oral microbial communities. *BMC Microbiology*, *9*(1), 259. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-259>