



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Monografia de Final de Curso

Aluno(a): Simone Noemi Kusahara

Orientador(a): Enilson Antonio Sallum

Ano de Conclusão do Curso: 2007

TCC 345

Assinatura do(a) Orientador(a)

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'E' followed by a vertical line and a flourish.

Unidade FOP/UNICAMP
N. Chamada
K968u
.....
Vol. Ex.
Tombo BC/

C.T. 786727

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**
Bibliotecário: Sueli Ferreira Julio de Oliviera – CRB-8ª / 2380

K968u Kusahara, Simone Noemi.
Uso de antimicrobianos sistêmicos em periodontia : revisão bibliográfica. / Simone Noemi Kusahara. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2007.
44f. ; il.

Orientadores: Enilson Antonio Sallum.
Monografia (Graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Antibióticos. 2. Periodontia. 3. Periodontologia – Terapêutica. I. Sallum, Enilson Antonio. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.
(sfjo/fop)

Simone Noemi Kusahara

Uso de antimicrobianos sistêmicos em periodontia

Revisão bibliográfica

Monografia apresentada ao *Curso de Odontologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP*, para *Obtenção do Diploma de Cirurgião - Dentista*.

Orientador: Enilson Antonio Sallum



Piracicaba

2007

Dedico este trabalho à Deus e à minha pequena Família, Masaichi e Carina, e a um grande Amigo, Renato Kimura por tudo que fizeram e fazem por mim. Quando mais precisei, Eles sempre estavam lá.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Enilson Antonio Sallum pela paciência, habilidade e destreza ao ensinar. Um exemplo a ser seguido.

Agradeço ao meu pai, Masaichi, e à minha irmã, Carina, pelo apoio, paciência e compreensão desprendidos nestes anos que estive graduando principalmente, pois foi o tempo que mais precisei de Vocês.

Agradeço ao Mauro, pós-graduando da área de periodontia pela paciência e atenção dada no decorrer do meu estágio clínico, fazendo com que eu pudesse efetuar melhoras no meu aprendizado.

Agradeço aos meus amigos que conheci durante a minha graduação, que cultivei e preservei até hoje. Renata Pacheco, Gustavo Henrique, Carolina Curaçá, Lilian Harumi, e às meninas que moraram comigo Júlia, Maria Clara, Isis, Natália.

E agradeço também aos dois amigos em especial, que me fizeram aprender, e muito, todo este tempo. Nilton Manoel e Renato Kimura.

E que saibam todos, Amo vocês. Cada um de um modo especial e diferente.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas.....	6
1. Resumo.....	7
2. Introdução.....	8
3. Revisão literária	
3.1 - Descrição dos métodos.....	10
3.1.1 - Seleção dos pacientes.....	10
3.1.2 – Espécie do tratamento de intervenção.....	10
3.1.3 – Avaliação clínica.....	10
3.2 - Medicamentos utilizados: antibióticos e outros antimicrobiano.....	11
4. Discussão.....	13
5. Conclusão.....	29
5. Referências Bibliográficas.....	32

Lista de abreviaturas e siglas

Aa. – *Aggregobacter actinomycetemcomitans*

Pg. - *Porphyromonas gingivalis*

MICs – concentração(ões) inibitória mínima

PS - profundidades de sondagem

SS - sangramento à sondagem

NIC - nível de inserção clínica

RAR – raspagem e alisamento radicular

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão da literatura sobre o efeito clínico da antibioticoterapia sistêmica como terapia da doença periodontal e na prevalência de vários supostos patógenos periodontais em pacientes com periodontite crônica. Foram selecionados estudos clínicos controlados, indexados em bases de dados internacionais e nacionais. Esses estudos utilizaram antimicrobiano de uso sistêmico como adjuvante à terapia mecânica subgingival ou como modalidade única de tratamento para doença periodontal crônica.

Após seleção, os grupos foram divididos em grupo controle e teste. Foram averiguadas as profundidades de sondagem (PS), sangramento à sondagem (SS) e nível de inserção clínica (NIC) antes do tratamento e nos períodos pré-estabelecidos pelos pesquisadores.

No geral, o tratamento consistia em efetuar a raspagem e alisamento radicular (RAR) e uso de medicamento - antimicrobiano - no grupo teste e somente RAR e placebo para o grupo controle. Entretanto há um estudo que no grupo teste foi utilizado somente a administração de medicamento via sistêmica e no grupo controle somente a RAR.

Os resultados foram diversos, ocorreram de acordo com o tipo de medicamento usado. Alguns obtiveram ganho de inserção clínica, outros só diminuíram a perda da inserção clínica e outros não demonstrou mudanças significantes estatisticamente.

INTRODUÇÃO

O termo periodontite crônica é utilizado para denotar indivíduos com inflamação e perda óssea na idade de 35 anos ou mais⁷⁵. As lesões são consideradas de progressão lenta, mas há indivíduos com grande aumento de taxa de perda de inserção²⁵.

Periodontite crônica é caracterizada clinicamente pela perda de inserção, causada pelo biofilme, um complexo que abriga diversos microorganismos patogênicos ao periodonto⁸⁶. A resposta do indivíduo frente ao biofilme varia de indivíduo a indivíduo, dependendo do estado de saúde, fatores sistêmicos, influências psicológicas, dieta, genética e fatores ambientais^{14, 15, 66}.

A terapia periodontal tem o objetivo de biocompatibilizar a superfície radicular através da remoção mecânica do biofilme dental e cálculo, suprimindo ou erradicando os agentes patogênicos com a finalidade de controlar a doença periodontal possibilitando o restabelecimento da saúde^{82, 86, 91}.

Entretanto, somente o debridamento mecânico, não consegue eliminar certas espécies de patógenos periodontais presentes na doença crônica, como *Aggregobacter actinomycetemcomitans* (Aa.), *Porphyromonas gingivalis* (Pg.), *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, estafilococos e bastonetes entéricos das regiões subgingivais^{11,17, 18, 21, 56, 68, 72, 74, 76, 103-110}. Isso se deve ao fato de haver um limitado acesso em certas superfícies radiculares, como regiões de bifurcação em molares superiores e inferiores^{1,22, 110}, bem como onde há grande profundidade de sondagem^{9, 73, 111}, pois algumas bactérias periodontopatogênicas tem a habilidade de invadir tecidos da cavidade oral^{21, 72}.

Unindo ao tratamento a terapia com antimicrobiano sistêmico, tem-se o potencial de atingir os patógenos periodontais via saliva e difusão através do fluido atingindo assim áreas subgingivais pouco ou com deficiência de alcance pela instrumentação mecânica. Entretanto a prescrição de antibióticos à pacientes com periodontite se dá quando o indivíduo não responde a terapia periodontal – mecânica - convencional. Se dá em casos

de pacientes acometidos da doença periodontal aguda associada a manifestações sistêmicas, para profilaxia medicamentosa a pacientes imunocomprometido e adjunto a terapia periodontal cirúrgica ou não cirúrgica.

Casos estudados mostraram que diferentes substâncias antimicrobianas usados via sistêmica juntamente com o debridamento mecânico levou a supressão de Aa. em locais subgingival e em outras regiões da cavidade oral em certos pacientes⁵⁸. Acrescentando que várias outras substâncias antimicrobianas sistêmicas⁸⁴ amoxicilina e metronidazol, ambos tem mostrado a indução de mudanças na microbiota subgingival^{19, 20, 42}. Além disso, ambas drogas quando prescritas simultaneamente na tentativa de controlar a severa periodontite crônica dos pacientes, resultou mudanças microbiológicas nas região subgingival por um período de 12 meses^{6, 103}. Entretanto, sabe-se que a tentativa do controle sobre a longa duração na progressão da doença (perda de inserção clínica) é limitada⁶, e a influência destas drogas na microbiota local tem evoluído apenas na tentativas de controle e não na erradicação total⁶⁷.

O uso racional de antimicrobianos no tratamento da periodontite pressupõe um completo conhecimento da microbiota periodontal. A bolsa periodontal pode ancorar mais de 500 espécies⁵⁴. Está claro que em todas as bactérias subgingivais são importantes par o início e progressão da periodontite³².

Os estudos tidos para análise, selecionam seus pacientes com base em seus parâmetros clínicos.

REVISÃO DA LITERATURA

3.1 - Descrição dos métodos

3.1.1 - Seleção dos pacientes

Adotaram-se critérios de inclusão e exclusão de acordo com o objetivo de cada estudo.

Critérios de inclusão:

- 1 pacientes com periodontite crônica.
- 2 não fumantes.
- 3 tipo/ níveis da microbiota presente, em alguns estudos este critério excluía o indivíduo do estudo.

Critérios de exclusão:

- 4 pacientes apresentarem outro tipo de periodontite.
- 5 apresentar distúrbios sistêmicos e/ou congênitos.
- 6 ter feito uso de antibiótico e/ou antimicrobiano num período prévio de seis meses ao início do estudo.
- 7 fumantes, em alguns estudos este critério não excluía o indivíduo do estudo.

3.1.2 – Espécie do tratamento de intervenção

Na grande maioria consistiu num tratamento não cirúrgico, raspagem e alisamento radicular (remoção mecânica de bactérias e biofilme da superfície dental) em ambos os grupos e uso de medicamento sistêmico auxiliar à terapia para o grupo teste, tendo como exceção o estudo feito por López *et al.*, 2006, na qual o grupo teste recebeu somente o medicamento sistêmico¹¹⁴.

3.1.3 – Avaliação clínica

Os parâmetros clínicos considerados pelos estudos foram:

- 1 Sangramento à sondagem – SS, variável dicotômica que avalia presença/ ausência.
- 2 Índice de placa - variável dicotômica que avalia presença/ ausência
- 3 Profundidade de sondagem – PS, distância da margem gengival à base da bolsa periodontal.
- 4 Nível de inserção clínica – NIC, distância da demarcação no guia de sondagem até a base da bolsa periodontal.

Nos estudos foram obtidos o índice de placa, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica no início de tratamento e nos períodos pré-estabelecidos pelos pesquisadores até a conclusão do estudo.

Foi realizado, quando necessário, raspagem supragengival nos pacientes.

Em alguns estudos foram feitas coletas de amostras do biofilme em certas localidades, para análise microbiológica, seja para selecionar o tipo de medicamento a ser empregado, seja para quantificar os níveis e tipos de microorganismos presentes.

O tratamento consistia na RAR em ambos os grupos, exceto o estudo feito por López *et al.*, 2006¹⁴, na qual o grupo teste recebeu somente o medicamento sistêmico, e a prescrição de medicamento sistêmico, via oral, foi feita para o grupo teste, porém certos estudos fizeram uso de placebo para o grupo controle.

3.2 - Medicamentos utilizados: antibióticos e outros antimicrobiano

- 1 Tetracilinas
- 2 Penicilinas
- 3 Clindamicina
- 4 Azitromicina
- 5 Metronidazol
- 6 Metronidazol e amoxicilina

7 Metronidazol/ ciprofloxacina

DISCUSSÃO

Será demonstrado de acordo com o tipo de medicamento utilizado**.

1 - Tetraciclínas

As tetraciclínas, tetraciclina-HCl, doxiciclina e minociclina-HCl, são antibióticos de amplo espectro efetivos contra bactérias gram-negativas e gram-positivas. Reações adversas as tetraciclínas são relativamente mínimas. Similar a alguns outros antibióticos de amplo espectro, pode ocorrer a supressão da microbiota, seguido por um crescimento de microorganismos resistentes ou colonização de patógenos exógenos como as *Cândida*. Distúrbios gastrointestinais não são incomuns e podem resultar em náuseas e/ou diarreia, vômitos, anorexia, ulcerações de boca e irritação na região perianal. Fotossensibilidade - resultando uma exagerada queimadura pelo sol, erupções cutâneas, vaginite, hipertensão benigna intracraniana, exacerbação sistêmica do lúpus eritematoso e permanente descoloração dentária em pacientes com 8 anos também ocorre. Reações alérgicas verdadeiras são relativamente raras. Deve-se tomar cuidado no emprego do antibiótico em indivíduos com histórico de doenças hepáticas ou renal, por serem hepatotóxicas e nefrotóxicas quando administradas em doses maciças e por um período prolongado.

A doxiciclina e minociclina-HCl são mais lipofílicas das tetraciclínas, resultando numa melhor absorção, distribuição sistêmica e melhor penetração na célula da bactéria. Desse modo, a dose e frequência de administração da droga pode ser menor. Por essa razão e devido a comum resistência a tetraciclina, as duas tendem a ser as tetraciclínas mais comumente usadas.

Há informações que o fluído alcança níveis creviculares e agentes que aderem-se ao osso, dente e saliva^{26, 30}.

Ng e Bissada mostraram que fazendo o uso sistêmico da doxiciclina por seis semanas, teve uma co-relação com significativa redução no acúmulo de placa por 12

meses após o tratamento, comparado com o placebo⁶⁰.

As tetraciclina são bacteriostáticas, se ligam à subunidade do ribossomo 30s da bactéria inibindo a síntese protéica na célula, fazendo com que estas morram por si só, inibindo seu crescimento. Entretanto, em grandes concentrações, a tetraciclina também exercem um efeito bactericida, devido sua habilidade em causar alterações na membrana citoplasmática, isso resulta num vazamento de nucleotídeos e outros componentes da célula bacteriana, resultando em sua morte.

A resistência às tetraciclina se dão quando é administrado subdoses. Pois ao se ligarem à subunidade do ribossomo 30s em concentração inferior, ela apenas agrega a seu fator genético, produzindo novas bactérias com essa decodificação mutada.

1.2 - Administração sistêmica das tetraciclina

Historicamente, o uso sistêmico das tetraciclina tem sido largamente utilizado em adição a terapia periodontal. Primeiro em meados da década de 80, mostrou-se um inibidor de um vasto número de bactérias associadas a doenças periodontais⁹⁵⁻⁹⁶. Uma inibição microbiana associada a níveis elevados no fluido crevicular durante a administração sistêmica²⁷⁻³⁰. Conseqüentemente, tetraciclina foi o primeiro antibiótico a ter completa aceitação científica no tratamento da doença periodontal.

O número de testes clínicos com as tetraciclina foram diversos. Resumindo, tivemos pequena escala clínica que obtiveram eficácia em RAR e uso da tetraciclina, mas que estes resultados não tiveram significância estatística comparadas com a RAR somente no tratamento da periodontite crônica. Por razões não muito claras, falharam ao demonstrar as vantagens da tetraciclina e terapia mecânica sobre a terapia mecânica sozinha, com isso a média de profundidade de sondagem e nível de inserção foram desprezados no grupo tetraciclina^{34, 41, 77, 83}, embora todas as espécies relacionadas a periodontite crônica serem sensíveis à tetraciclina *in vitro*^{34, 41, 77}.

Há também o risco de aumento da resistência bacteriana, sendo que através de estudos, a administração de tetraciclina sistêmica pode levar ao aparecimento de espécies resistentes na bolsa periodontal^{24, 75}, como as cepas de *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium* e *Veillonella*.

2 - Penicilinas

As penicilinas são uma ampla classe de antibióticos que inibe na síntese da parede da célula bacteriana, resultando em sua morte. Atua em bactérias gram-negativas e gram-positivas. Hipersensibilidade alérgica é muito comum. Reação adversa podem ocorrer, bem como diarreia, enxaqueca, dor abdominal e vômito. Pode ocorrer o aparecimento de colite pseudomembranosa.

Amoxicilina, uma penicilina semi-sintética, tem excelente atividade sobre as bactérias gram-negativas e gram-positivas, bem absorvida via oral, e presente nos fluidos creviculares gengivais. Infelizmente, amoxicilina é muito susceptível a bactérias formadoras de β -lactamases, sendo este tipo de bactéria comum nas bolsas periodontais, com isso, a terapia fica limitada⁹⁹.

Augmentin®, ácido clavulânico combinado com amoxicilina, inibe a β -lactamase.

Tenenbaum et al.⁸⁸ mostrou que níveis efetivos de ácido clavulânico combinado com amoxicilina nos fluidos creviculares gengivais, e pode alcançar níveis acima da MICs de algumas bactérias periodontopatogênicas após múltiplas aplicações da droga.

A eficácia de Augmentin® ocorreu em poucos testes clínicos devido os conflitantes resultados. Magnusson et al. relatou que locais considerados clinicamente ativos, obtiveram um ganho de 2mm de inserção clínica três meses após a terapia e uma diminuição de 2,5mm na profundidade de sondagem seis meses após a terapia. Estes resultados foram obtidos usando dez pacientes com doença periodontal refratária seguindo de RAR e uso de Augmentin® por duas semanas⁵⁰. Ambos, ganho de inserção

e diminuição na profundidade de sondagem foram mantidas por um ano. A seleção do medicamento se deu baseado em testes microbiológicos feitos nos pacientes. Haffajee et al. Testou a eficácia com quatro agentes administrados via sistêmica, Augmentin®, tetraciclina, ibuprofeno e placebo em conjunto com procedimento de intervenção cirúrgica – retalho de Widman. Pacientes receitados com Augmentin® ou tetraciclina demonstraram uma grande e significativa ganho de inserção em relação aos outros dois grupos³³. Os investigadores concluíram que o uso de antibióticos sistêmicos aumenta o ganho de inserção e diminui os níveis dos supostos patógenos periodontais. Já de acordo com Winkel et al. o estudo controle com 21 pacientes com periodontite crônica com o Augmentin® não obteve nenhum adicional clínico nem benefícios microbiológico¹⁰¹.

Com isso, concluímos que o uso de amoxicilina e ácido clavulânico em associação com RAR é relativamente efetivo na erradicação de ambas bactérias patogênicas do periodonto, gram-negativas e gram-positivas e nas produtoras de β -lactamase. Porém o uso de Augmentin® não teve apoio quanto a seu uso clínico.

3 - Clindamicina

É um agente bacteriostático e inibe a síntese protéica ligando-se a subunidade ribossômica 50s. É efetiva na maior parte em bactérias gram-positivas, incluindo as espécies facultativas e anaeróbias. É particularmente efetiva em gram-negativas anaeróbias associadas com a microbiota periodontal^{97, 98}. Entretanto *Eikenella corrodens*, suspeito periodontal patógeno, mas que não é um habitante comum da microbiota periodontal e que é resistente a clindamicina⁹³. *Aa.* in *vitro*, demonstrou resistência ao antibiótico⁴⁴.

A clindamicina-HCl via oral o fluido crevicular alcança e mantém concentrações que excedem o MICs das bactérias odontopatogênica gram-negativas anaeróbias⁹⁴. Infelizmente há reações adversas causadas pelo seu uso. Devido aos ácidos naturais,

afetam as bactérias gram-negativas do intestino, podendo causar diarreia, dores abdominais, esofagite e irritação estomacal são relativamente comum. No entanto, a associa-se o uso de fosfato de clindamicina com a ocorrência de surgimentos de colite pseudomembranosa na cavidade oral.

Baseado nas concentrações obtidas nos fluídos gengivais e na sensibilidade dos bastonetes gram-negativos anaeróbios associados com a microbiota periodontal, clindamicina-HCl é um agente promissor no tratamento de periodontite crônica. Durante o primeiro teste clínico de avaliação da clindamicina, Gordon et al. trataram os pacientes (13 indivíduos) com RAR e tetraciclina e β -lactâmico. Pacientes receberam RAR no intervalo três meses foram monitorados mensalmente a atividade da doença. Se fossem detectados nas amostras microbiológicas organismos sensíveis a clindamicina, era efetuado a raspagem e era posto clindamicina-HCl no local por sete dias. Dos 13 pacientes, 11 não promoveram perda clínica de inserção. A proporção ativa dos locais diminuiu na média de 10,7% para 0,5% por pacientes por ano²⁹. Em 24 meses, a média presente de ganho de inserção clínica foi de 1,5mm²⁸. Melhoras clínicas foram associadas como uma significativa redução em espiroquetas, bastonetes móveis e bastonetes gram-negativos, incluindo *P. gingivalis* e *P. intermédia*, e a diminuição em bastonetes gram-positivos e cocos⁹². No entanto, um paciente desenvolveu colite pseudomembranosa. Dois outros estudos obtiveram resultados parecidos, ganho de inserção e redução das gram-negativas anaeróbias, Ohta et al.⁶² e Magnusson et al.⁵¹. Estudos de Magnusson⁵¹ e Gordon^{28, 29} basearam-se em testes microbiológicos.

Com isso, sugere-se usar apenas a clindamicina em casos de pacientes que apresentaram a doença refratária, quando não se teve resposta de outro modo favorável ao tratamento ou quando em teste de cultura e sensibilidade houver a presença de *E. corrodens* e *Aa*.

4 - Azitromicina

Pertence a mesma classe geral de antibióticos macrolídeos como a eritromicina, mas diferentes num importante aspecto. Diferente da eritromicina tem um amplo espectro e atua em um grande número de bactérias, incluindo gram-negativas anaeróbias e promove excelente e prolongada concentração da droga nos tecidos e sangue (serum). Conveniência na dose é sua maior vantagem. Azitromicina é usualmente prescrita inicialmente 500mg – primeira dose e após, 250mg/dia por quatro dias. Esta relação promove concentrações terapêuticas por dez dias. *In vitro*, demonstrou atingir um vasto número patógenos periodontais de gram-negativas, incluindo serótipos como *Aa*.⁶⁴ e *P. gingivalis*⁶³. É uma droga relativamente não tóxica e poucas reações adversas estão correlacionadas, inclui: náuseas, vômitos, dores ou mioespasmos abdominais e diarreia. Azitromicina é contra-indicado a pessoas com disfunção renal e à mulheres gestantes e/ou no período de amamentação, pois é excretado também no leite.

Azitromicina mostrou-se penetrar em ambos tecidos, saudável e com doença periodontal e mantém níveis quimioterápicos acima do MICs da maioria dos periodotopatógenos envolvidos na doença periodontal crônica⁷. Smith et al. conduz um estudo duplo-cego (o qual nem paciente nem pesquisador têm conhecimento das particularidades dos itens em estudo), placebo/ controle para devida avaliação da eficácia do azitromicina e RAR⁶⁵. Um total de 46 pacientes foram medicados com placebo ou azitromicina (500mg/dia por três dias) na segunda semana foi efetuado a RAR. Foram verificadas a situação clínica 1, 2, 3, 6, 10 e 22 semanas após a RAR. Após a vigésima segunda semana o grupo que tomaram azitromicina mostraram melhoras na PS e teve poucos locais com SS. Locais profundos tendem a mostrar grandes melhoras. Microbiologicamente, pigmentos pretos, bactérias gram-negativos anaeróbios foram reduzidos significativamente no grupo que tomaram azitromicina nas semanas 3 e 6, continuando baixos, mas não significante no resto do estudo. Níveis de espiroquetas

foram significativamente baixos no estudo com os pacientes que tomaram azitromicina⁷⁸

Os dados presentes são insuficientes para termos uma definição concreta a respeito da Azitromicina. Entretanto, devido as propriedades farmacocinética e seu espectro de ação, prove um benefício em certas circunstâncias.

5 – Metronidazol

Específico a microorganismos anaeróbios mas tem ação especial em bactérias aeróbias e microaeróbias.

Entretanto resistência à droga ocorre em algumas bactérias anaeróbias, como as espécies *Fusobacterium*, é relativamente rara e aparece quando ocorre a diminuição da produção bacteriana em reduzir a posição 5-nitro do metronidazol (quando no interior da célula do organismo anaeróbio, o metronidazol é reduzido para posição 5-nitro por elétron transportador de proteína, essa redução é parte do metabolismo para gerar energia para seguir adiante, esta alteração/ redução na molécula de metronidazol criou um contínuo gradiente de concentração, favorecendo a difusão adicional dentro da célula).

É muito comum reações adversas associadas com metronidazol, envolvendo o trato gastrointestinal. Dos pacientes estudados, 12% tiveram náuseas acompanhadas de anorexia, cefaléia e vômitos. Sonolência, depressão, erupções cutâneas e ardor vaginal e/ou uretal foram relatados. Ingestão de álcool é estritamente contra-indicado a pacientes que fazem uso de metronidazol pois, o medicamento afeta as atividades das enzimas hepáticas envolvidas na metabolização do etanol, produzindo sintomas desagradáveis devido ao acúmulo de acetaldeído no sangue. É contra-indicado a gestantes e/ou em fase de aleitamento pois passa a barreira placentária e passa para o sistema circulatório do feto, é excretado também no leite materno e em alguns animais é indutor de tumor.

O medicamento, que foi introduzido na Europa, em 1959, indicado inicialmente no tratamento de vaginites derivadas ao *Trichomonas vaginalis* e, alguns anos depois, na

terapia de outras infecções parasitárias como a amebíase e giardíase. Entretanto, em 1962, Shinn¹¹² relatou um caso de uma paciente que fazendo uso do metronidazol no tratamento de tricomoníase vaginal, que acusou o alívio dos sintomas de uma gengivite ulcerativa necrosante, da qual também era portadora. A partir desta constatação clínica, seguiram-se inúmeros trabalhos que demonstraram a eficácia do metronidazol sobre os microorganismos anaeróbios, especialmente os gram-negativos, sendo atualmente também indicado no combate destes microorganismos.

O fato do medicamento ter especificidade à bactérias anaeróbias, torna-a atrativa a sua adição à terapia periodontal.

Sua rapidez em penetrar no fluido crevicular gengival^{8, 39, 89} e alcança concentrações acima da MICs estabelecidas *in vitro* dos mais supostos patógenos periodontais^{36, 69}. Entretanto uma significativa proporção de *Aa.* testados isoladamente demonstraram resistência ao metronidazol^{36, 49, 57, 69}.

5.2 – Efeitos sistêmicos clínicos do metronidazol e parâmetros microbiológicos.

Grande número de testes foram realizados com o metronidazol quanto a sua eficácia no tratamento da periodontite. Entretanto, devido a variações nos estudos já efetuados, critérios, dosagens e resultados julgados, dificultam a um único consenso sobre a eficácia da droga junto à terapia. Num estudo feito por Loesche et al. envolvendo periodontia crônica, pacientes foram medicados com metronidazol e feitas RAR, houve uma redução no número de dentes que exigia cirurgia periodontal ou extração devido a periodontite^{42, 45}, houve um monitoramento destes pacientes por cinco anos. Esta redução se manteve por no mínimo cinco anos após o término da terapia inicial⁴³. A média de número de dentes precisando de cirurgia periodontal ou extração foram: 0,06 dentes por paciente após 1,1 ano, 0,22 após 2,3 anos, 0,51 após 3,6 anos e 0,86 após 5,1 anos. Com isso, Loesche et al, definiu s seus resultados como diminuição da necessidade de

cirurgia com o uso do metronidazol. Gusberti et al. Avaliou rapidamente a progressão da periodontite dos pacientes, documentando um ganho significativo na média de PS, NIC e porcentagens de locais com SS em relação aos dados iniciais e no período de 9 meses com o uso de metronidazol (250mg, três vezes ao dia, por dez dias) e RAR³¹. Lindhe et al. Mostrou que houve um ganho geral no NIC no grupo que receberam metronidazol (200mg, quatro vezes ao dia) e RAR, comparado com os que receberam placebo e RAR⁴⁰. Com o grupo metronidazol/ RAR com PS de 5-6mm, demonstraram uma melhor resposta clínica. Para grandes profundidades de sondagem, nenhuma diferença foram detectadas entre ambos grupos.

Resumindo, o uso do metronidazol com a RAR resultou na redução de espiroquetas e bastonetes gram-negativo anaeróbios, incluindo *P. intermédia*, *P. gingivalis* e *T. forsythia*. Relativo a outras bases ou somente RAR é geralmente obtido algumas melhoras na PS e NIC. Geralmente locais profundos, PS maior que 5mm, tende a responder melhor que em moderados locais, PS com 4-5mm^{35, 38, 46, 65, 87}.

Portanto, terapia com metronidazol sistêmico é mais efetivo no tratamento de periodontite crônica com bolsas profundas e que contenham uma microbiota anaeróbias gram-negativo.

6 – Metronidazol e amoxicilina

Muitas descrições a respeito do promissor resultado usando a administração combinada de metronidazol e amoxicilina via sistêmica na terapia periodontal. Apesar que, dosagem, duração da dosagem e variam. Demonstrou-se um consenso geral que esta combinação em conjunto RAR promove benefícios concretos em relação a RAR somente. Significante melhora foram apresentadas em ambos parâmetros, clínico e microbiológico, em pacientes com periodontite associada ao *Aa*^{23, 67, 90, 102, 103}.

Esta combinação demonstrou-se efetiva também em casos de periodontite não

associada ao Aa..

Winkel *et al.*¹⁰² trabalhou com 49 pacientes com periodontite crônica. Todos receberam raspagem supragengival e subgengival. E alguns receberam para tomar a combinação, metronidazol e amoxicilina e outros placebo por sete dias. Os pacientes foram reavaliados três meses depois do tratamento. Diferente do placebo, o grupo que foi tratado com antibiótico, apresentaram grandes melhoras em relação à sangramento, PS e NIC e uma significativa redução de *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *P. intermedia*.

Rooney *et al.* trabalhou com 66 pacientes com avançada periodontite crônica com placebo-controle com objetivo clínico para determinar os efeitos do metronidazol e amoxicilina¹¹³. Com RAR, fez grupos com as medicações individualizadas e elas combinadas e um outro com placebo. Amostras subgengivais foram coletadas no começo e 1, 3, e 6 meses após tratamento. Clinicamente houve significantes e grandes melhoras no sangramento e supuração, redução na profundidade de sondagem e ganho no NIC comparando com o grupo placebo. As maiores diferenças ocorreram no grupo metronidazol e amoxicilina/ RAR. Entretanto, significantes diferenças foram achadas também nos grupos metronidazol/ RAR e amoxicilina/ RAR em relação ao placebo/RAR. O número total de bactérias anaeróbias e aeróbias foram diminuídas significativamente no grupo amoxicilina/ metronidazol em relação placebo e para o grupo metronidazol no período de um mês. Níveis de *P. intermedia* foram sempre baixos nos grupos que fizeram uso do antibiótico em relação ao placebo e alcançou significâncias para o grupo metronidazol/ amoxicilina e amoxicilina após um mês e os grupos metronidazol/ amoxicilina e metronidazol após três meses.

Estudos separados por Benglundh *et al.*⁶ e López *et al.*⁴⁶, compararam efeitos do metronidazol/ amoxicilina somente, metronidazol/ amoxicilina/ RAR e RAR somente em pacientes com periodontite crônica avançada e progressiva. López *et al.* mostrou que metronidazol/ amoxicilina como terapia, sem a RAR deu nos intervalos de 4 meses deu um

controle progressivo da doença e significativa melhora dos parâmetros clínicos⁴⁹. Berglundh et al.⁶ mostrou que a terapia feita somente com antibioticoterapia tem pouca efetividade que a RAR sozinha, mas quando combinado terapia mecânica e antibioticoterapia foi muito mais efetiva que a terapia mecânica somente em termos de melhoras nos parâmetros clínicos e microbiológicos da doença.

Para a maior parte, no geral, metronidazol e amoxicilina via sistêmica em conjunto com RAR, alcançou um consenso geral em relação a promoção de benefícios sobre o RAR somente. Até agora, mostrou-se que o tratamento de escolha para periodontite associada ao *Aa.* Estudos mostraram que o *Aa.* pode ser controlado com metronidazol/ amoxicilina e RAR juntamente, mas não erradicado. Slots mostrou dados de seu laboratório, sugerindo que metronidazol/ amoxicilina é uma apropriada escolha, 70% de avanço na periodontite dos pacientes⁸⁴. Mas tem-se em consenso que metronidazol/ amoxicilina não é uma panacéia para todos os pacientes com doenças periodontais. Metronidazol/ amoxicilina não afeta *Pseudomonas* ou entéricas gram-negativo, que tem sido apresentadas presentes em aproximadamente 14% das lesões avançadas no EUA⁸⁰. Esta combinação não é indicada se *E. corrodens* estarem presentes. *E. corrodens* é relativamente comum habitar as lesões periodontais e tem sido implicado como suposto patógeno periodontal^{50, 51}. Esta bactéria é relativamente resistente ao metronidazol^{93, 97, 98} e pode ser resistente também à penicilina, incluindo a amoxicilina, devido a produção de β -lactamase³⁷. Isto enfatiza que a prescrição de metronidazol/ amoxicilina não pode ser dado indiscriminadamente. Vale ressaltar que o exame clínico não determina o provável agente etiológico da doença periodontal. Portanto cultura e teste de susceptibilidade é recomendado como um importante auxílio na seleção para uma melhor eficácia do antibiótico. Apesar que esta prática não é comum aos cirurgiões dentistas devido ao seu alto custo. Lembrando-se também que a combinação metronidazol/ amoxicilina não pode ser administrado em pacientes alérgicos ou sensíveis às penicilinas.

7 – Outras combinações de antibióticos

Metronidazol/ ciprofloxacina tem sido sugerida em adição a terapia de infecção periodontal envolvendo bastonetes entéricos, pseudomonas ou Aa. estar presente^{79 80}. Ciprofloxacina é um antibiótico quinolona, é bactericida devido a sua de ação na replicação do DNA da bactéria. Tem excelente atividade e amplo espectro sobre bactérias gram-negativo aeróbias e facultativas, mas uma pequena atividade sobre gram-negativo anaeróbios. É relativamente bem tolerado, mas os efeitos adversos consistem em náuseas, enxaquecas, desconforto abdominal ou desordem epigástrica, fotossensibilidade e sonolência. Passa pela barreira placentária e é excretada no leite, portanto é contra-indicado para gestantes e em pacientes em fase de aleitamento.

O uso é incerto, mas se optar por esta combinação, ter por base testes de sensibilidade e cultura.

**os efeitos adversos das drogas foram achados e adaptados dos artigos de Arcieri et al. (1987)⁵; Cale et al. (1988)¹⁰; Ciancio (1976)¹²; Minutello et al. (1988)⁵²; Mitchell (1984)⁵³; Murray & DeFeo (1982)⁵⁵; Neuman (1985)⁵⁹; Poliak et al. (1985)⁷⁰; Clay et al. (2004)¹³; Slots et al. (1990)⁸¹.

Demonstrativo de alguns resultados das pesquisas analisadas e comentadas.

Fonte: Herrera D. et al. – J. Clin Periodontol 2002; (Supl. 3): 136-159

Tabela 1: NIC: média das mudanças e diferença entre grupos para diferentes categorias de bolsas.

Antibiótico	primeiro autor	ano	tipo (doença)	duração do estudo	média NIC* - mudanças			categoria da profundidade	média NIC* - mudanças rel. a doença e PS		
					rel. a doença		DIF**		RAR	RAR+antibiot.	DIF**
					RAR	RAR+antibiot.					
Tetrac.	Al Jabori	1989	PC	24 semanas	1,02	1,08	0,04	>= 7mm	1,54	1,79	0,25
	Hellidén	1979	PC	25 semanas	0,3	0,49	0,19	>= 7mm			
	Lindhe	1983	PC	50 semanas	1,4	1,7	0,3	>= 7mm			
Spiram.	Al Jabori	1989	PC	24 semanas	1,02	0,8	-0,22	>= 7mm	1,54	1,46	-0,08
	Bain	1994	PC	24 semanas	1,58	1,87	0,29	>= 7mm			
Amox.+Met.	Flemmig	1998	PC	1 ano	1,1	1,21	0,11	>= 7mm	1,03	1,41	0,37
	Berglundh	1998	PC	2 anos	0,7	0,9	0,2	>= 6mm	1,5	2,1	0,6
	Berglundh	1998	PC	2 anos	0,8	1,1	0,3	>= 6mm			
Spiram.+Met.	Chin	1987	PC	6 meses	0,6	0,6	0	>= 6mm			
	Loesche	1984	?	15-30 semanas	0,28	0,38	0,1	>= 6mm	0,23	1,42	1,19
	Palmer	1998	PC	24 semanas	0,51	0,67	0,16	>= 6mm			
Met.	Palmer (somente)	1999	PC	6 meses	0,53	0,79	0,26	>= 6mm			
	Palmer	1999	PC	6 meses	0,47	0,43	-0,04	>= 6mm			
	Lindhe	1983	PC	50 semanas	1,6	1,8	0,2	>= 6mm			
Doxic.	Ng.	1998	PC	24 semanas	-0,9	0,4	1,3	>= 6mm			
Amox.+Clav.	Winkel	1999	PC	1 ano	0,5	0,5	0	?6	1,7	1,1	-0,6
	Winkel	1999	PC	1 ano	0,6	0,7	0,1	?6			

* NIC positivo é quando houve ganho e negativo é quando houve perda.

** diferença entre grupo teste e controle. Médias negativas é quando ocorre um melhor resultado no grupo controle.

LEGENDAS

PC Peridontite crônica
? quando não estava claro ou ausência da informação

Tabela 2: PS: médias do início/base, das mudanças e diferença entre grupos para diferentes categorias de bolsas.

Antibiótico	primeiro autor	ano	tipo (doença)	duração do estudo	média PS - inic./ base		média PS* - mudanças		DIF**	categoria da profundidade	média PS - inic./ base rel. doença e cat. da prof.		média PS* - mudanças em rel. doença e cat. da prof.		DIF**	
					am rel. doença		am rel. doença				RAR	RAR+antibiot.	RAR	RAR+antibiot.		
					RAR	RAR+antibiot.	RAR	RAR+antibiot.								
Tetrac.	Al Jabori	1989	PC	24 semanas	5,25	5,12	1,72	1,59	-0,13	>= 7	7,6	7,4	2,85	3,04	0,19	
	Listgarten	1979	PC	25 semanas	7	7,2	2,2	2,4	0,2							
	Hellidén	1979	PC	25 semanas	5,4	5,8	1,8	2,2	0,4							
Spiram.	Lindhe	1979	PC	50 semanas	7,7	7,5	2,3	3,1	0,8							
	Al Jabori	1983	PC	24 semanas	5,25	5,26	1,72	1,32	-0,4	>= 7	7,6	7,49	2,85	2,57	0,28	
	Bain	1994	PC	24 semanas	7,53	7,6	2,4	2,87	0,47							
Amox.+Met.	Berglundh	1998	PC	2 anos	4,5	4,8	1,6	2,1	0,5							
	Joyston-Bechal	1984	PC	22 semanas	3,59	3,43	0,93	1,18	0,25							
	Joyston-Bechal	1986	PC	22 semanas	3,61	3,61	0,9	1,28	0,38							
Met.	Loesche	1984	?	15-30 semanas	na	na	1,05	1,19	0,14	>= 6	na	na	1,55	3,19	1,64	
	Palmer	1998	PC	24 semanas	5,75	5,8	1,7	1,5	-0,2							
	Palmer	1998	PC	6 meses	5,92	6,1	1,98	1,83	-0,15							
	Palmer	1999	PC	6 meses	5,73	5,84	1,12	1,2	0,08							
	Suder	1990	PC	6 meses	2,75	2,81	0,41	0,46	0,05							
	Joyston-Bechal	1986	PC	3 anos	3,61	3,61	0,62	1,03	0,41							
	Doxic.	Ng	1998	PC	24 semanas	4,3	4,3	-0,3	0,3	0,6	>= 6	na	na	2,7	2,4	-0,3
	Amox.+Clav.	Winkel	1999	PC	1 ano	3,8	3,9	1	1	0						

* PS positivo é quando houve redução e negativo é quando houve aumento.

** diferença entre grupo teste e controle. Médias negativas é quando ocorre um melhor resultado no grupo controle.

LEGENDAS

PC Peridontite crônica
? quando não estava claro ou ausência da informação
na não apresentado

Tabela 3: Longa duração, variáveis dos pacientes; adicional perda de NIC

Antibiótico	primeiro autor	ano	tipo (doença)	duração do estudo	variável definida de acordo com	categoria da profundidade	RAR	RAR+antibiot
Tetrac.	Al Jabori	1989	PC	24 semanas	% locais com perda de NIC>2mm	> 7mm	2%	0%
Spiram.	Al Jabori	1989	PC	24 semanas	% locais com perda de NIC>2mm	> 7mm	2%	0%
Amox.+Met.	Berglundh	1998	PC	1 ano	% locais com perda de NIC>2mm	todo	1%	1%

*Limiar foi calculado com o acréscimo de 3 ao PS do NIC mais 0,5mm do acréscimo em provável PS

LEGENDAS

PC Peridontite crônica

Tabela 4: Nível de Inserção Clínica: porcentagem média do número de locais com ganho de NIC

Antibiótico	primeiro autor	ano	tipo (doença)	duração do estudo	ganho definido como	total/ moderadas bolsas			profundidade bolsas		
						categoria	RAR	RAR+antibiot.	categoria	RAR	RAR+antibiot.
Tetrac.	Al Jabori	1989	PC	24 semanas	ganho > 2mm				> 6	43%	51%
Spiram.	Al Jabori	1989	PC	24 semanas	ganho > 2mm				> 6	43%	50%
Amox.+MeL	Barglund	1998	PC	1 ano	ganho > 2mm	4 - 5	22%	25%	> 5	48%	69%

*Limiar foi calculado com o acréscimo de 3 ao PS do NIC mais 0,5mm do acréscimo em provável PS

LEGENDAS

PC Peridontite crônica

Antibiótico sistêmico não tem um significativo efeito sobre a inflamação gengival, com exceção do metronidazol, doxiciclina e metronidazol/ amoxicilina, comparado com placebo. Os pesquisadores Watts et al. demonstrou isto fazendo uso de metronidazol por sete dias¹⁰⁰. Ng e Bissada com doxiciclina por 6 semanas⁶⁰. López e colaboradores mostraram com o metronidazol e amoxicilina e o efeito perdurou por 12 meses após tratamento^{47, 48}, estes resultados se deram devido a susceptibilidade dos microorganismos subgengivais, ocasionando uma diminuição na gengivite.

Já em relação ao impacto que a terapia com antibióticos surte na profundidade de sondagem comparado com o grupo controle, na maioria não tem efeitos significantes, com grande exceção na combinação amoxicilina e metronidazol. Noyan et al.⁶¹ e Elter et al.¹⁹ mostrou uma redução significativa comparado ao controle. Já Winkel et al.¹⁰² mostrou melhores resultados sobre bolsas menores ou iguais a 7mm. Loesche et al.⁴⁶ mostrou melhores resultados em locais com bolsas de 6mm.

No âmbito do ganho de inserção clínica, temos Loesche et al.^{42, 46} e Elter et al.¹⁹ com uso de metronidazol por sete dias, houve ganho de inserção nas bolsas 4-6mm. Flemming et al.²³, López et al.^{47, 48} e Winkel et al.¹⁰² mostraram que a combinação amoxicilina e metronidazol, dado por 7-14 dias, ocasionou um significativo ganho de inserção clínica comparado com o grupo controle. Berglundh et al.⁶ mostrou melhores ganhos em bolsas de 6mm. Aitken et al.² mostrou que terapia feita com doxiciclina por três semanas, seguidos por metronidazol por dez dias, resultou em uma melhora nos níveis de inserção e redução na recorrência da doença, comparado com o tratamento com metronidazol somente.

Antibiótico sistêmico mostrou melhoras também no nível do osso alveolar (visto radiograficamente). Com metronidazol por sete dias¹¹⁵ tem uma significativa diminuição na proporção de locais, demonstrando menos que 25-30% de perda do osso alveolar e a diminuição da proporção de locais que mostraram uma grande quantia de perda óssea.

Söder et al.¹¹⁶ mostrou que sete dias de metronidazol levou a um acréscimo de osso alveolar comparado com os dados iniciais, entretanto somente para os não fumantes.

Há benefícios também na redução da atividade e progressão da doença. Comparado com o pré-antibiótico, clindamicina-HCl por sete dias causou uma diminuição das proporções ativas da doença por paciente e por mês^{28, 29}. Metronidazol/ amoxicilina por um mês tem significativa diminuição comparado com o placebo^{47, 48}.

Outras melhoras nos parâmetros clínicos também ocorrem, significativo decréscimo no número de células epiteliais e proteases salivares ativas nas bolsas periodontais após 14 dias da terapia com minociclina⁴. Com 14 dias de terapia com espiramicina ou tetraciclina, também diminui o grau e fluxo do fluido gengival crevicular³.

CONCLUSÃO

A prescrição de antibióticos à pacientes com periodontite se dá quando o indivíduo não responde a terapia periodontal – mecânica - convencional. Se dá em casos de pacientes acometidos da doença periodontal aguda associada a manifestações sistêmicas, para profilaxia medicamentosa a pacientes imunocomprometido e adjunto a terapia periodontal cirúrgica ou não cirúrgica.

Os estudos avaliados demonstraram que o acréscimo do antibiótico na terapia periodontal ocasiona diferenças significantes em relação a terapia periodontal somente, RAR. Devido a isso, o objetivo deste presente trabalho é demonstrar a efetividade dos antimicrobianos juntamente com a terapia periodontal, mostrando em quais condições são melhores para se utilizar certa droga.

Em relação às penicilinas, mais especificamente a amoxicilina, infelizmente é muito susceptível a bactérias formadoras de β -lactamases, sendo este tipo de bactéria comum nas bolsas periodontais, com isso, a terapia fica limitada⁹⁹. Entretanto, o uso de amoxicilina mais o ácido clavulânico em associação com RAR é relativamente efetivo na erradicação de ambas bactérias patogênicas do periodonto, gram-negativas e gram-positivas e nas produtoras de β -lactamase. Porém o uso de Augmentin® não teve muito apoio quanto ao seu uso clínico.

Devido à insignificância das diferenças entre grupo teste e controle em relação a Azitromicina, não conseguimos um consenso para termos uma definição concreta a respeito da Azitromicina. Entretanto, devido as propriedades farmacocinética e seu espectro de ação, prove um benefício em certas circunstâncias.

Já a terapia com metronidazol sistêmico, é mais efetivo no tratamento de periodontite crônica e apresentando bolsas profundas que contenham uma microbiota anaeróbias gram-negativo.

Em relação a combinação metronidazol/ amoxicilina foi o que mais demonstrou

efetividade nos mais variados tipos de doença periodontal, tendo efeito não somente nos tecidos e bolsas periodontais, houve uma modificação até na quantidade de biofilme presente na cavidade oral após tratamento. Mas tem-se em consenso que metronidazol/ amoxicilina não é uma panacéia para todos os pacientes com doenças periodontais. Metronidazol/ amoxicilina. Deve-se prescrever com os mesmos devidos cuidados que se utiliza para prescrever qualquer medicamento, ainda mais os antibióticos. Portanto cultura e teste de susceptibilidade é recomendado como um importante auxílio na seleção para uma melhor eficácia do antibiótico e lembrando que a combinação metronidazol/ amoxicilina não pode ser administrado em pacientes alérgicos ou sensíveis às penicilinas e nem quando no resultado de sensibilidade apresentar espécies de bactérias produtoras de β -lactamase³⁷.

Resumindo, temos que a antibioticoterapia feita junto com a terapia periodontal, apresenta significantes melhoras em relação a RAR somente. Basta somente fazer a escolha mais apropriada para o caso, para assim atingir os melhores resultados no tratamento da doença periodontal.

O profissional precisa escolher o agente antimicrobiano baseado na microbiota e seguir algumas estratégias como:

- O profissional tem que diagnosticar com precisão, de acordo com os diferentes sintomas apresentados pelo paciente, e proceder de acordo com protocolos baseados em julgamentos de testes clínicos.
- Usar testes microbiológicos para identificar a combinação de espécies consideradas patogênicas e escolher um agente apropriado, caso o teste for positivo.
- As infecções periodontais são uma mistura de patógenos que recolonizam com espécies oportunistas na bolsa inflamada devido a sua favorável retenção, condições locais e de nutrição. O dilema é tentar identificar as espécies alvo para

a supressão.

- O clínico baseia-se em pesquisas que limitam a escolha de poucos agentes sistêmicos e desse modo dentro da questão da utilidade e custo dos testes laboratoriais, ao quais podem ou não ser conclusivos.

O clínico tem que ter em mente que ao prescrever o agente microbiano deve-se basear nas informações já publicadas.

As bases microbiológicas de testes de cultura e sensibilidade têm como objetivo selecionar um agente efetivo, mas com o espectro limitado aos microorganismos patogênicos, de preferência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adriaens PA, De Boever JA, Loesche WJ. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J. Periodontol* 1988; **59**: 222-230.
2. Aitken S, Birek P, Kulkarni GV, Lee WL, McCulloch CA. Serial doxycycline and metronidazole in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients. *J. Periodontol* 1992; **63**: 87-92.
3. Al-Joburi W, Quee TC, Lautar C, Iugovaz I, Bourgooin J, Delorme F, Chan EC. Effects of adjunctive treatment of periodontitis with tetracycline and spiramycin. *J. Periodontol* 1989; **60**: 533-539.
4. Atilla G, Balcan M, Bicakci N, Kazandi A. The effect of non-surgical periodontal and adjunctive minocycline-HCl treatments on the activity of salivary proteases. *J. Periodontol* 1996; **67**: 1-6.
5. Arcieri G, Griffith E, Gruenwaldt G, Heyd A, O'Brien B, Becker N. & August R. Ciprofloxacin: an update on clinical experience. *American Journal of Medicine* 1987; **82** (Suppl.4A): 381-386.
6. Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt ESG, Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 1998; **25**: 354-362.
7. Blandizzi C, Malizia T, Lupetti A, Pesce D, Gabirele M, Giuca MR, Campa M, Del Tacca M, Senesi S. Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J Periodontol* 1999; **70**: 960-966.
8. Britt MR, Pohlod DJ. Serum and crevicular fluid concentrations after a single oral dose of metronidazole. *J Periodontol* 1986; **57**: 104-107.
9. Caffesse R, Sweeney P, Smith B. Scaling and root planning with or without

- periodontal flap surgery. *J. Clin Periodontol* 1996;**13**: 205-210.
10. Cale AE, Freeman PD & Lumerman H. Pigmentation of the jawbone and teeth secondary to minocycline hydrochloride therapy. *Journal of Periodontology* 1988; **59**: 112-114.
 11. Christersson LA, Albini B, Zambon JJ, Wikesjö UM, Genco RJ. Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *J Periodontol* 1987; **58**: 529-539.
 12. Ciancio SG. Tetracyclines and periodontal therapy. *Journal of Periodontology* 1976; **47**: 155-159.
 13. Clay BW, Katherine K. & Pierre B. Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontology 2000* 2004; **36**: 146-165.
 14. Contreras A, Slots J. Mammalian viruses in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1996; **11**: 381-386.
 15. Contreras A, Slots J. Herpesviruses in human periodontal disease. *J Periodontal Res* 2000; **35**: 3-16.
 16. Danser MM, Timmermen MF, van Winkelhoff AJ, van der Velden U. The effect of periodontal treatment on periodontal bacteria on the oral mucous membranes. *J. Periodontol* 1996; **67**: 478-485.
 17. Dzink JL, Gibbons RJ, Childs WC 3rd, Socransky SS. The predominant cultivable microbiota of crevicular epithelial cells. *Oral Microbiol Immunol* 1989; **4**: 1-5.
 18. Edwardsson S, Bing M, Axtelius B, Lindberg B, Söderfeldt B, Attström R. The microbiota of periodontal pockets with different depths in therapy-resistant periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999; **26**: 143-152.
 19. Elter JR, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Meta-analysis of the effect of systemic metronidazole as an adjunct to scaling and root planning for adult

- periodontitis. *J. Periodontol Res* 1997; **32**: 487-496.
20. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS. Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. *J. Clin Periodontol* 2001; **28**: 597-609.
 21. Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Periodontol 2000* 1999; **20**: 136-167.
 22. Fleischer HC, Mellonig JT, Brayer WK, Gray JL, Barnett JD. Scaling and root planning efficacy in multirooted teeth. *J. Periodontol* 1989; **60**: 402-409.
 23. Flemmig TF, Milián E, Karch H, Klaiber B. Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Periodontol* 1998; **25**: 380-387.
 24. Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994; **5**: 142-168.
 25. Goodson JH, Tanner ACR, Haffajee AD. Patterns of progression and remission of advanced destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1992; **9**: 472-481
 26. Gordon JM, Walker CB, Murphy C, et al. Coincentration of tetracycline in human gingival fluid after single doses. *J Clin Periodontol* 1981; **8**: 117-121.
 27. Gordon JM, Walker CB, Goodson JM, Socransky SS. Sensitive assay for measuring tetracycline levels in gingival crevice fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; **17**: 193-198.
 28. Gordon J, Walker C, Holiaras C, Socransky SS. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 24-months results. *J Periodontol* 1990; **61**: 686-691.
 29. Gordon J, Walker C, Lamsterl, West T, Socransky S, Seiger M, Fasciano R. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 12-months results. *J*

- Periodonto* 1985;**56** (Suppl.): 75-80.
30. Gordon JM, Walker CB, Murphy JC, Goodson JM, Socransky SS. Tetracycline levels achievable in gingival crevice fluid and *in vitro* effect on subgingival organisms. Part I. Concentrations in crevicular fluid after repeated doses. *J Periodontol* 1980; **52**: 609-612.
 31. Gusberti FA, Syed SA, Lang NP. Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effects on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1988; **15**: 353-359.
 32. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal disease. *Periodontol 2000* 1994; **5**: 78-111.
 33. Haffajee AD, Diarts S, Kent RJ, Socransky SS. Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. *J Clin Periodontol* 1995; **22**: 618-627.
 34. Helldén LB, Listgarten MA, Lindhe J. The effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1979; **6**: 222-230.
 35. Joyston-Bechal S, Smales FC, Duckworth R. A follow up study 3 years after metronidazole therapy for chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1986; **13**: 944-949.
 36. Kleinfelder JW, Muller RF, Lange DE. Antibiotic susceptibility of putative periodontal pathogens in advanced periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1999; **26**: 347-351.
 37. Lacroix J-M, Walker CB. Characterization of a β -lactamase found in *Eikenella corrodens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; **35**:886-891.
 38. Lekovic V, Kenny EB, Carranza FAJ, Endres B. The effect of metronidazole on human periodontal disease. A clinical and bacteriological study. *J Periodontol* 1983; **54**: 476-480.
 39. Liew V, Mack G, Tseng P, Cvejic M, Hayden M, Buchanan N. Single-dose

- concentrations of tinidazole in gingival crevicular fluid, serum, and gingival tissue in adults with periodontitis. *J Dent Res* 1991; **70**: 910-912.
40. Lindhe J, Liljenberg B, Adielson B. Effect of long-term tetracycline therapy on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1983; **10**: 590-601.
 41. Listgarten MA, Lindhe J, Helldén L. Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1978; **5**: 246-271.
 42. Loesche WJ, Giordano JR, Hujoel P, Schwarcz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis. III. Reduced need for surgery. *J Clin Periodontol* 1992; **19**: 103-112
 43. Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The non-surgical treatment of patients with periodontal disease: results after five years. *J Am Dent Assoc* 2002; **133**: 311-320.
 44. Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujoel PP. Effects of metronidazole on periodontal treatment needs. *J Periodontol* 1991; **62**: 247-257.
 45. Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujoel P. Metronidazole in periodontitis. II. Effect upon treatment needs. *J Periodontol* 1991; **62**: 247-257.
 46. Loesche WJ, Syed SA, Morrison EC, Kerry GA, Higgins T, Stoll J. Metronidazole in periodontitis. I. Clinical and bacteriological results after 15 and 30 weeks. *J Periodontol* 1984; **55**: 325-335
 47. López NJ, Gamonal JA. Effects of metronidazole plus amoxicillin in progressive untreated adult periodontitis: results of a single 1-week course after 2 and 4 months. *J. Periodontol* 1998; **69**: 1291-1298.
 48. López NJ, Gamonal JA, Martínez B. Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis: a follow-up study. *J Periodontol* 2000; **71**: 79-89.
 49. Madinier IM, Fosse TB, Hitzig C, Charbit Y, Hannoun LR. Resistance profile survey of 50 periodontal strains of *Actinobacillus actinomycescomitans*. *J Periodontol* 1999;

- 70: 888-892.
50. Magnusson I, Clark WB, Low SB, Maruniak J, Marks RG, Walker CB. Effect of non-surgical periodontal therapy combined with adjunctive antibiotics in subjects with "refractory" periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1989; **16**: 647-653.
 51. Magnusson I, Clark WB, McArthur WP, Marks RG, Low SB, Walker CB, Maruniak J, Taylor M. Treatment of subjects with refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1994; **21**: 628-637.
 52. Minutello JS, Dimayuga RG & Carter J. Pseudomotor cerebri, a rare adverse reaction to tetracycline therapy: a case report. *Journal of Periodontology* 1988; **59**: 848-851.
 53. Mitchell DA. Metronidazole: its use in clinical dentistry. *Journal of Clinical Periodontology* 1984; **11**: 145-158.
 54. Moore WEC, Moore LVH. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994; **5**: 66-77.
 55. Murray VK & DeFeo CP. Intra-oral fixed drug eruption following tetracycline administration. *Journal of Periodontology* 1982; **53**: 267-268.
 56. Mombelli A, Schmid B, Rutar A, Lang NP. Persistence patterns of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* after mechanical therapy of periodontal disease. *J. Periodontol* 2000; **71**: 14-21
 57. Muller HP, Holderrieth S, Burkhardt U, Hoffler U. *In vitro* antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *J Clin Periodontol* 2002; 736-742.
 58. Muller Hp, Heinecke A, Borneff M, Kiencke C, Knopf A, Pohl S. Eradication of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from the oral cavity in adult periodontitis. *J. Periodontol Res* 1998; **33**: 49-58.
 59. Neuman M. Useful and harmful interactions of antibiotics, pp. 171-176, 230-248. Boca

Raton: CRC Press.

60. Ng, V. W. & Bissada, N. F. Clinical evaluation of systemic doxycycline and ibuprofen administration as an adjunctive treatment for adult periodontitis. *Journal of Periodontology* 1998; **69**:772-776.
61. Noyan Ü, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Büget E. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *J. Clin Periodontol* 1997; **24**:158-165.
62. Ohta Y, Okuda K, Takazoe I. Microbiological and clinical effects of systemic antibiotic administration in advanced periodontitis. *Bull Tokyo Dent Coll* 1986; **27**: 139-148.
63. Pajukanta R. *In vitro* susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* to azithromycin, a novel macrolide. *Oral Microbiol Immunol* 1993; **8**: 325-326.
64. Pajukanta R, Asikainen S, Saarela M, Alaluusua S, Jousimies-Somer H. *In vitro* activity of azithromycin compared with that of erythromycin against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; **36**: 1241-1243.
65. Palmer RM, Matthews JP. & Wilson RF. Non-surgical periodontal treatment with or without adjunctive metronidazole in smoker and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1999; **26**: 158-163.
66. Parra B, Slots J. Detection of human viruses in periodontal pockets using polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol* 1996; **11**: 289-293.
67. Pavicic MJAMP, van Winkelhoff AJ, Douqué NH, Steures RWR, deGraaff J. Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. A 2-year evaluation. *J Clin Periodontol* 1994; **21**: 107-112.
68. Petersilka GJ, Ehmke B, Flemming TF. Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontol* 2000; **28**: 56-71
69. Poulet PP, Duffaut D, Lodter JP. Metronidazole susceptibility testing of anaerobic

- bacteria associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999; **26**: 161-263.
70. Poliak SC, Di Giovanna JJ, Gross EG, Gantt G & Peck GL. Minocycline-associated tooth discoloration in young adults. *Journal of the American Medical Association* 1985;**254**: 2930-2932.
71. Ranney RR. Differential diagnosis in clinical trials of therapy for periodontitis. *J Periodontol* 1992; **63**: 1052-1057.
72. Rudney JD, Chen R, Sedgewick GJ. Intracellular *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in buccal epithelial cells collected from human subjects. *Infect Immun* 2001; **69**:2700-2707.
73. Stambaugh R, Dragoo M, Smith D, Carasali L. The limits of subgingival scaling. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1981; **1(5)**: 31-41.
74. Serino G, Rosling B, Ramberg P, Hellstrom MK, Socransky SS, Lindhe J. The effect of systemic antibiotics in the treatment of patients with recurrent periodontitis. *J Periodontol* 2001; **28**: 411-418.
75. Seymour RA, Heasman PA. Tetracycline in the management of periodontal diseases. A review. *J.Clin Periodontol* 1995; **22**: 22-35.
76. Shiloah J, Patters MR, Dean JW III, Bland P, Toledo G. The prevalence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides forsythus* in human 1 year after 4 randomized treatment modalities. *J. Periodontol* 1998; **69**: 1364-1372.
77. Scopp IW, Froum SJU, Sullivan M, Kazandjian G, Wank D, Fine A. Tetracycline: a clinical study to determine its effectiveness in patients with chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1980; **51**: 328-390.
78. Sefton AM, Marskell P, Beighton D, Whiley A, Shain H, Foyle D, Smith SR, Smales FC, Williams JD. Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. *J Clin Periodontol* 1996; **23**: 998-1003.

79. Slots J, Feik D, Rams TE. *In vitro* antimicrobial sensitivity of enteric rods and pseudomonads from advanced adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1990; **5**: 298-301.
80. Slots J, Feik D, Rams TE. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae and *Acinetobacter* in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1990; **5**: 149-154.
81. Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol* 1990; **17**: 479-493.
82. Slots J, Rams TE. Systemic and topical antimicrobial therapy in periodontics. *Periodontol 2000* 1996; **10**: 5-159.
83. Slots J, Mashimo P, Levine MJ, Genco RJ. Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol* 1979; **50**: 495-509.
84. Slots J, Ting M. Systemic antibiotic in the treatment of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2002; **28**: 106-176.
84. Smith SR, Foyle DM, Daniels J, Joyston-Bechal S, Smales FC, Sefton A, Williams J. A double-blind, placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *J Clin Periodontol* 2002; **29**: 54-61.
86. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilm: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000* 2002; **28**: 12-55.
87. Söder PO, Frithiof L, Wikner S, Wouters FR, Nedlich V, Söder B, Rubin B. The effect of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis. *J Periodontol* 1990; **61**: 281-288.
88. Tenenbaum H, Jehl F, Gallion C, Dahan M. Amoxicillin and clavulanic acid concentrations in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1997; **24**: 804-807.
89. Van Oosten MA, Notten FJ, Mikx FH. Metronidazole concentrations in human

- plasma, saliva and gingival crevice fluid after a single dose. *J Dent Res* 1986; **65**: 1420-1423.
90. van Winkelhoff AJ, Tijnhof CJ, deGraaf J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Periodontol* 1992; **63**: 52-57.
 91. Waerhaug J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II. As observed on extracted teeth. *J Periodontol* 1978; **49(3)**: 119-134.
 92. Walker C, Gordon J. The effect of clindamycin on the microbiota associated with refractory periodontitis. *J Periodontol* 1990; **61**: 692-698.
 93. Walker CB. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontol 2000* 1996; **10**: 79-88.
 94. Walker CB, Gordon JM, Corwall HA, Murphy JC, Socransky SS. Gingival crevicular fluid levels of clindamycin compared with its minimal inhibitory concentration for periodontal bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; **19**: 867-871.
 95. Walker CB, Gordon JM, McQuilkin SJ, Niebloom TA, Socransky SS. Tetracycline: Levels achievable in gingival crevice fluid and *in vitro* effect on subgingival organisms. Part II. Susceptibilities of periodontal bacteria. *J Periodontol* 1981; **52**: 613-616.
 96. Walker CB, Gordon JM, Socransky SS. Antibiotic susceptibility testing of subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol* 1983; **10**: 422-432.
 97. Walker CB, Niebloom TA, Gordon JM, Socransky SS. *In vitro* susceptibilities of bacteria from human periodontal pockets to 13 antimicrobial agents. In: Nelson JD, Grassi C. *Current Chemotherapy and Infectious Disease*, Vol 1. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1980: 508-511.
 98. Walker CB, Pappas JD, Tyler KZ, Cohen S, Gordon JM. Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria. *In vitro* susceptibilities to eight antimicrobial agents. *J Periodontol* 1985; **56**: (Suppl.): 67-74.

99. Walker RC, Tyler KT, Low SB, King CJ. Penicillin-degrading enzyme sites associated with adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1987; **2**: 129-131.
100. Watts T, Palmer R, Floyd P. Metronidazole: a double-blind trial in untreated human periodontal disease. *J. Clin Periodontol* 1986; **13**: 939-943.
101. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Barendregt DS, van der Weijden GA, Timmerman MF, van der Velden U. Clinical and microbial effects of initial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in patients with adult periodontitis. A randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 1999; **26**: 461-468.
102. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, van der Velder U, van der Weijden CA. amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2001; **28**: 296-305.
103. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, van der Velder U. Additional clinical and microbiological effects of amoxicillin and metronidazole after initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1998; **25**: 857-865.
104. Lamont RJ, Jenkinson HF. Subgingival colonization by *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol* 2000; **15**: 341-349.
105. Naito Y, Gibbons RJ. Attachment of *Bacteroides gingivalis* to collagenous substrata. *J Dent Res* 1988; **67**: 1075-1080.
106. Pertuiset JH, Saglie FR, Lofthus J, Rezende M, Sanz M. Recurrent periodontal disease and bacterial presence in the gingiva. *J Periodontol* 1987; **58**: 553-558.
107. Rams TE, Babalola OO, Slots J. Subgingival occurrence of enteric rods, yeasts and staphylococci after systemic doxycycline therapy. *Oral Microbiol Immunol* 1990; **5**: 166-168.
108. Rams TE, Feik D, Listgarten Ma, Slots J. *Peptostreptococcus micros* in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1992; **7**: 1-6

109. Takamatsu N, Yano K, He T, Umeda M, Ishikawa I. Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 1999; **70**: 574-580.
110. Giuliana G, Ammatuna P, Pizzo G, Capone F, D'Angelo M. Occurrence of invading bacteria in radicular dentin of periodontally diseased teeth: microbiological findings. *J Clin Periodontol* 1997; **24**: 478-485.
111. Rabbani GM, Ash MM, Caffesse RG. The effectiveness of subgingival scaling and root planning in calculus removal. *J Periodontol* 1981; **52**: 119-123.
112. Shinn DLS. Metronidazole in acute ulcerative gingivitis (letter to the editor). *Lancet* 1962; **1**: 1191.
113. Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxicillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol* 2002; **29**: 342-350.
114. López NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J. Clin Periodontol* 2006; **33**: 648-660.
115. von Troil-Lindén B, Alaluusua S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Torppa J, Asikainen S. Periodontitis patient and the spouse: periodontal bacteria before and after treatment. *J. Clin Periodontol* 1997; **24**: 893-899.
116. Söder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999; **70**: 761-771.
117. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldán S: A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planning in periodontitis patients. *J. Clin Periodontol* 2002; (**Suppl. 3**): 136-159