

Diretrizes para a utilização adjunta da antibioticoterapia sistêmica no tratamento das doenças periodontais

Guide for adjunct use of systemic antibiotic in the treatment of periodontal disease

Adriana Oliveira BISCARDE¹, Lyla Prates de ANDRADE¹, Sandro BITTENCOURT², Érica Del Peloso RIBEIRO³

RESUMO

O tratamento das doenças periodontais é direcionado para redução ou eliminação de periodontopatógenos por meio da instrumentação periodontal associado a um efetivo controle do biofilme dental. A terapia não cirúrgica é efetiva em resolver a maioria das infecções periodontais. Contudo, em algumas situações clínicas específicas, as técnicas de raspagem e alisamento radicular são ineficazes em estabilizar o processo saúde-doença. Nessas situações as terapias adjuntas podem ser indicadas com a finalidade de potencializar os efeitos da instrumentação mecânica. Vários antibióticos, isolados ou em associação, têm sido usados com essa finalidade, mas as evidências mais fortes favorecem a associação de amoxicilina e metronidazol no tratamento das doenças periodontais. Entretanto, questões importantes sobre o seu uso como para quais casos indicar, o tempo e o momento de administração e a dosagem ideal permanecem controversas. A falta de respostas para esses questionamentos tem gerado dúvidas quanto a sua utilização na prática clínica diária. Além do mais, devido aos efeitos adversos que podem advir com o uso dos antibióticos, a decisão pelo seu emprego deve ser criteriosa e baseada em evidências científicas. Só assim os benefícios clínicos almejados podem sobrepujar os riscos. Portanto, o objetivo deste estudo é, por meio de uma revisão de literatura, apresentar uma análise crítica do papel dos antibióticos no tratamento periodontal com a finalidade de tentar esclarecer dúvidas clinicamente importantes quanto ao seu uso na prática diária.

Palavras-chave: Doenças periodontais. Periodontite. Agentes antibacterianos.

ABSTRACT

Treatment of periodontal disease, with subgingival instrumentation and supragingival plaque control, is directed to the reduction or elimination of periodontal pathogens. However, in some specific clinical situations, scaling and root planing are not effective and adjunct therapies can be indicated to potentize the effects of mechanical instrumentation. Many antibiotics have been used, but there are strong evidence favoring the association of metronidazole and amoxicillin in the treatment of periodontitis. However, important questions about its use, when to indicate, time and moment of administration and ideal dosage, remain controversy. The lack of answers to these questions generates doubts about the use of systemic antibiotic in the clinical practice. Besides, the decision about its use has to be done with caution and based on scientific evidence, since the use of systemic antibiotic can cause many adverse effects. This is the only way that the clinical benefits can overcome the risks. Thus, the aim of the present study is to, with a literature review, present a critical analysis of the systemic antibiotic use in the treatment of periodontal disease and clarify clinical important doubts about its indication in daily practice.

Key words: Periodontal diseases. Periodontitis. Antibacterial agents.

Endereço para correspondência:

Érica Del Peloso Ribeiro
Rua Prof. Jairo Simões 279 - Apto. 1204
41720-375 - Salvador - Bahia - Brasil
E-mail: ericapeloso@yahoo.com.br

Recebido: 29/03/2010

Aceito: 17/06/2010

1. Especialista em Periodontia, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

2. Doutor em Clínica Odontológica, área de concentração Periodontia. Professor do Curso de Odontologia, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

3. Doutora em Clínica Odontológica, área de concentração Periodontia. Professor do Curso de Odontologia, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

INTRODUÇÃO

O tratamento das infecções periodontais baseia-se na supressão dos fatores etiológicos primários³³. As técnicas de raspagem e alisamento radicular são conhecidamente efetivas para tratar as diversas formas de periodontite⁴. Entretanto, existem condições clínicas específicas nas quais somente a terapia mecânica não é capaz de eliminar os periodontopatógenos^{8,18}. Nestes casos, a natureza infecciosa das doenças periodontais, o reconhecimento de que limitado número de microorganismos podem estar associados com a doença e que a permanência e/ou recolonização por esses patógenos está associada à pior resposta ao tratamento periodontal formam as bases para a indicação dos antibióticos sistêmicos no tratamento das doenças periodontais^{18,43,45}.

Diversos antibióticos, isolados ou em associação, têm sido usados localmente ou sistematicamente com essa finalidade. O uso sistêmico, ao contrário do local, promove a penetração da droga nos tecidos periodontais permitindo atingir patógenos inacessíveis à instrumentação mecânica e aos antibióticos locais e suprime patógenos em sítios não relacionados ao dente, prevenindo a reinfecção dos sítios tratados⁸.

Vários trabalhos têm mostrado efeitos benéficos da antibioticoterapia sistêmica adjunta^{6,17,45}. Foi analisada a utilidade dos antibióticos sistêmicos comumente usados no tratamento das doenças periodontais e apesar da grande diversidade entre os estudos concluiu-se que a antibioticoterapia sistêmica adequadamente prescrita pode levar a notável resposta clínica na periodontite agressiva e que esse valor para periodontite crônica não é tão claro. A combinação metronidazol/amoxicilina deve ser a primeira escolha de antibioticoterapia na periodontia, principalmente quando não for possível a realização de teste de suscetibilidade microbiológica³⁶.

Diante da diversidade e heterogeneidade dos estudos, em relação ao tipo e gravidade da doença avaliada, ao modelo do estudo, a droga ou associação de drogas utilizadas, a dosagem, duração, momento de administração, variáveis analisadas e as diferentes respostas clínicas obtidas, muitas dúvidas ainda existem na prática clínica diária a respeito do uso dos antibióticos sistêmicos^{17,19}.

Diante desse contexto, o objetivo do presente estudo é, por meio de uma revisão de literatura, apresentar uma análise crítica do papel dos antibióticos no tratamento periodontal com a finalidade de tentar esclarecer dúvidas clinicamente importantes quanto ao seu uso na prática diária.

REVISÃO DE LITERATURA

O uso de antibióticos sistêmicos como terapia adjunta às técnicas de raspagem e alisamento radicular pode trazer benefícios

ao tratamento das doenças periodontais^{17,19}. O efeito da associação do metronidazol (250 mg) com a amoxicilina (375 mg) foi avaliado no tratamento de pacientes com periodontite crônica avançada. Aleatoriamente 16 pacientes compuseram quatro grupos: 1- antibioticoterapia sem raspagem e alisamento radicular (RAR); 2- antibioticoterapia associada à RAR; 3- placebo sem RAR e 4- placebo associado à RAR. Os grupos 2 e 4 foram acompanhados por 24 meses e, após esse período, os autores concluíram que a RAR associada aos antibióticos foi mais eficiente do que apenas a RAR em promover melhoras clínicas e microbiológicas. O grupo 2 foi mais efetivo do que o grupo 4 em relação ao ganho no nível clínico de inserção em bolsas inicialmente com profundidade de sondagem ≥ 6 mm, sendo esses valores 2,1 mm X 1,5 mm, respectivamente. Os autores também verificaram que somente os grupos 2 e 4 apresentaram alterações significativas do infiltrado inflamatório e que a antibioticoterapia sem raspagem foi menos efetiva do que apenas a raspagem em relação a redução do sangramento a sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) e ganho no nível clínico de inserção (NIC)⁶.

Os efeitos da terapia periodontal inicial foram avaliados e determinaram os efeitos adicionais da antibioticoterapia em 22 pacientes com periodontite crônica associada ao *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf) e/ou *Prevotella intermedia* (Pi). Para mensuração clínica e microbiológica foi selecionado de cada quadrante o sítio com maior PS e SS. Os dados foram coletados inicialmente, 21 dias depois da terapia inicial e depois da antibioticoterapia (35 semanas após o exame inicial). A terapia inicial consistiu de instrução de higiene oral e raspagem supra e subgengival. A terapia antimicrobiana consistiu de amoxicilina (375 mg) e metronidazol (250 mg) a cada 8 horas por 7 dias. A média de redução da PS e ganho NIC após o tratamento inicial foi respectivamente 1,4 mm e 1,1 mm. Após a antibioticoterapia houve redução média adicional de 1,1 mm na PS e um ganho médio adicional de 0,9 mm no NIC. O uso dos antibióticos levou à maior redução de Aa, Pg, Tf e Pi do que a terapia mecânica. Os pacientes foram divididos com base nos resultados microbiológicos em: Grupo A - não apresentaram níveis detectáveis de Aa, Pg e Tf após a antibioticoterapia e Grupo B - apresentaram uma das três espécies após antibioticoterapia. O Grupo B apresentou piores valores de índice de placa, SS, PS e NIC que o Grupo A após antibioticoterapia. O Grupo A foi associado à estabilização periodontal em longo prazo⁴⁵.

Porém, para que os benefícios da utilização desses coadjuvantes sejam prontamente alcançados, a decisão pelo seu emprego, a escolha da droga a ser utilizada, o modo e o tempo de administração devem ser baseados em evidências científicas a fim de que os benefícios alcançados sobrepujem os riscos¹⁶. É sabido que nenhuma droga é totalmente isenta de riscos e que, apesar dos benefícios de sua utilização, efeitos adversos como toxicidade, interações medicamentosas e, principalmente, a ocorrência da indesejável resistência microbiana podem ocorrer^{1,26}. Deste modo a responsabilidade pelo uso da antibioticoterapia é evidente, ainda mais quando questões importantes relacionadas ao seu

uso ainda não estão completamente estabelecidas. Por isso, é de fundamental importância o conhecimento do porquê da utilização dessas drogas, para quais pacientes elas devem ser administradas, qual o melhor antibiótico e/ou associação destes, a duração e o momento de utilização e as possíveis reações adversas que possam advir com o uso adjunto no tratamento das doenças periodontais¹⁶.

POR QUE UTILIZAR?

A maioria das doenças periodontais é prontamente controlada através das técnicas de RAR associadas a um efetivo controle de placa supragengival e adequada manutenção periodontal⁴³. Contudo, algumas limitações inerentes à técnica como habilidade do operador, dificuldades anatômicas, profundidade e largura das bolsas, áreas interproximais, regiões de furca, invasão de periodontopatógenos nos tecidos periodontais e a sua presença em outros nichos da cavidade oral e a recolonização podem reduzir a efetividade da RAR^{28,38}. Isso faz com que, em situações específicas, seja necessária a utilização de meios auxiliares à RAR. Vários benefícios periodontais estão associados com o uso sistêmico de antibióticos, incluindo redução na PS, ganho de NIC, redução em longo prazo de patógenos periodontais, eliminação de patógenos invasivos dos tecidos periodontais e diminuição da extensão e gravidade da cirurgia periodontal¹⁰.

A capacidade profissional individual de melhor remoção de cálculo e biofilme está relacionada à habilidade, mas também é sabido que características anatômicas como presença de pérolas de esmalte, concavidades, ranhuras e depressões nas raízes, assim como a presença de furcas e bolsas periodontais profundas dificultam a instrumentação periodontal, o que torna difícil alcançar a completa remoção de cálculo, mesmo para profissionais habilitados³³.

Na cavidade bucal, além da superfície relacionada ao dente, existem outros nichos microbiológicos, a saber: epitélio bucal, dorso da língua, assoalho da boca, vestibulo, palato e tonsilas. A maioria dos periodontopatógenos tem a capacidade de invadir os tecidos periodontais e de se alojar nesses outros nichos da cavidade oral, escapando deste modo do efeito antibacteriano da RAR²⁸. Isso sugere que os microrganismos não eliminados podem servir de fonte para recolonização de áreas já tratadas, já que os periodontopatógenos são capazes de transitar nos diversos nichos da cavidade oral. Na tentativa de minimizar os efeitos da recolonização os antibióticos sistêmicos podem ser usados, pois penetram na bolsa e nos tecidos periodontais via plasma e, desta forma, podem afetar periodontopatógenos residindo nesses outros nichos da cavidade oral^{32,35}.

Aliado a tudo isso, alguns pacientes exibem uma maior suscetibilidade a doença periodontal e podem responder menos favoravelmente a uma instrumentação mecânica bem feita³⁰. Além disso, tem sido demonstrado que as doenças periodontais podem constituir um fator de risco para outras desordens sistêmicas²⁷, incluindo aterosclerose e baixo peso ao nascer o que pode justificar o uso da antibioticoterapia para que as infecções periodontais sejam efetivamente tratadas.

QUAIS AS INDICAÇÕES?

Pacientes saudáveis com periodontite crônica e que respondem bem ao tratamento convencional não devem se beneficiar da terapia antibiótica adjunta²⁰. O uso dos antibióticos sistêmicos deve então ser indicado em situações específicas onde as técnicas de raspagem e alisamento radicular, isoladamente, não conseguem obter a estabilização do processo saúde-doença. Assim, o uso da antibioticoterapia não deve ser rotina e deve ser reservado para periodontites agressivas e para as que não respondem ao tratamento convencional^{31,33}. São também úteis em combater doenças periodontais avançadas¹⁷.

Em uma meta-análise foram analisados 22 estudos controlados cuja população consistia de pacientes com periodontite agressiva, crônica ou recorrente e abscesso periodontal. Esses estudos compararam a antibioticoterapia adjunta, isolada ou associada à terapia mecânica, com a terapia convencional. Os dados foram analisados de acordo com a droga utilizada, o tipo de terapia adjunta e o tipo da doença. A média da magnitude no ganho de NIC foi de 0,45 mm. Os autores também concluíram que a melhora na média do NIC foi consistente tanto para pacientes com periodontite crônica como para agressiva. Contudo, os pacientes com periodontite agressiva se beneficiaram mais dos antibióticos^{17,36}.

Estudos compararam os efeitos do uso adjunto de metronidazol mais amoxicilina, doxiciclina e metronidazol nos parâmetros clínicos e microbiológicos do tratamento de periodontite agressiva generalizada. Durante o período de avaliação, 6 meses após terapia mecânica e 4 meses após antibioticoterapia, não foram observadas diferenças entre os grupos na PS, NIC, SS e nos parâmetros microbiológicos avaliados pela técnica de DNA-DNA hibridização. Todos os tratamentos resultaram em melhoras nos parâmetros clínicos, porém a associação amoxicilina e metronidazol ou metronidazol resultou numa maior redução, estatisticamente significativa, na proporção de sítios com PS > 6 mm e produziram efeitos significativos nos níveis de importantes patógenos. Os autores concluíram que amoxicilina mais metronidazol e metronidazol somente (quando o Aa não está envolvido) são efetivos em bolsas profundas de pacientes com periodontite agressiva⁴⁶.

Os antibióticos sistêmicos também são particularmente de valor no tratamento de pacientes periodontais que não respondem ao tratamento mecânico convencional, ou seja, exibem continuada perda de inserção periodontal apesar de cuidadosa terapia mecânica convencional^{35,42}. Devem também ser empregados nas periodontites recorrentes ou que podem estar relacionadas à persistência de patógenos subgengivais e talvez resistência diminuída do hospedeiro³⁴.

A administração sistêmica da associação amoxicilina (500 mg) e metronidazol (250 mg), a administração local de tetraciclina nas bolsas com profundidade de sondagem $\geq$ 4 mm adjunta à terapia periodontal convencional e o monitoramento a cada 3 meses por 2 anos foram efetivos em controlar a progressão da doença em 14 pacientes com periodontite "refratária" durante o período do estudo¹⁸. A periodontite refratária ao tratamento convencional

pode ser definida como pacientes não responsivos ao tratamento convencional baseado na média de perda de inserção de toda a boca e/ou > 3 sítios exibindo > 2,5 mm de perda de inserção no primeiro ano após terapia¹¹.

O uso dos antibióticos sistêmicos adjuntos está também indicado para pacientes com infecções periodontais agudas (abscesso periodontal e doenças periodontais necrosantes) associadas com manifestações sistêmicas como febre e linfadenopatia²¹. Existe indicação também para profilaxia em pacientes com comprometimento médico ou com condições médicas que predisponham as doenças periodontais e em fumantes^{16,39}.

O uso dos antibióticos nos fumantes é justificado por causa da resposta diminuída ao tratamento periodontal e devido às evidências sugerindo que patógenos subgengivais são mais difíceis de eliminar em fumantes apenas com instrumentação mecânica¹³. Além do mais, fumantes respondem por uma alta porcentagem de pacientes com periodontites não responsivas e recorrentes²⁴.

Foram avaliados os efeitos da administração sistêmica de amoxicilina e metronidazol associados à terapia mecânica em pacientes com periodontite crônica, subdividindo os pacientes do grupo teste e placebo em fumantes e não fumantes. Foi observado que inicialmente a média de perda de inserção nos fumantes foi significativamente maior do que no grupo dos não fumantes, sendo de 4,3 e 1,2 mm respectivamente. Nos 4 subgrupos formados a redução na PS e ganho de NIC foi significativamente menor no subgrupo placebo-fumantes comparado ao subgrupo teste-fumantes⁴⁴.

QUANDO ADMINISTRAR?

Definido para quais pacientes e em quais situações clínicas o uso da antibioticoterapia sistêmica está indicado, torna-se agora importante conhecer em que momento essa indicação deve ser feita. Com o intuito de avaliar a influência do momento da administração dos antibióticos sistêmicos nos resultados do tratamento periodontal, em um estudo retrospectivo, foram avaliados pacientes envolvidos em dois estudos longitudinais. Foram selecionados pacientes com periodontite agressiva e que tinham sido tratados por RAR, administração sistêmica de amoxicilina (500 mg) e metronidazol (250 mg), por 10 dias. Em um dos estudos longitudinais 17 pacientes utilizaram os antibióticos durante a primeira raspagem e alisamento radicular; já no outro estudo 17 pacientes receberam os antibióticos 3 meses após a raspagem e alisamento radicular, ou seja, na reavaliação durante a terapia de suporte. Aos seis meses de avaliação, eles concluíram que o momento da administração da terapia antibiótica afeta o resultado clínico da terapia periodontal não cirúrgica, pois a administração de amoxicilina e metronidazol, inicialmente, ou seja, imediatamente depois da RAR inicial, levou a uma maior redução da PS e ganho no NIC em sítios inicialmente profundos do que o seu uso na reavaliação após 3 meses (4,09 x 2,80 mm e 2,50 x 1,41 mm respectivamente)²².

Atualmente é bem aceita a necessidade de remoção mecânica

do biofilme subgengival antes do início da terapia antimicrobiana com a finalidade de superar o efeito protetor do biofilme dental^{1,4,6-8,10-11,13,15-22,26-28,30-36,38-39,42-46}. Esta forma de apresentação dos periodontopatógenos dentro do biofilme lhes confere notável resistência a antibióticos, antissépticos e ao sistema de defesa do hospedeiro. Também a difusão limitada dentro do biofilme e o seu fenótipo bacteriano único contribuem para reduzir a efetividade dos antimicrobianos. É sugerido que antimicrobianos não conseguem penetrar nas regiões mais profundas do biofilme o que leva a não obtenção da concentração inibitória mínima (CIM) nessas áreas, diminuindo assim a sua efetividade. Além disso, microorganismos do biofilme são cerca de 1000-1500 vezes mais resistentes a antibióticos do que microorganismos isolados, pois a atividade metabólica reduzida dentro do biofilme limita a assimilação dos antibióticos, a presença da matriz extracelular do biofilme limita a difusão do agente microbiano e, finalmente, as enzimas bacterianas extracelulares são presas e concentradas no biofilme aumentando, desta forma, sua habilidade de neutralizar os antibióticos³⁷.

Foram mostradas que as mudanças clínicas e microbiológicas obtidas com o uso apenas da antibioticoterapia foram similares aos resultados obtidos somente com raspagem e alisamento radicular. Os pacientes avaliados foram aleatoriamente distribuídos em grupos que receberam metronidazol (250 mg) e amoxicilina (500 mg), três vezes ao dia por 7 dias ou raspagem e alisamento radicular mais placebo. A análise de 40 espécies identificadas pelo método de DNA-DNA hibridização revelou, após 1 ano de avaliação, redução significativa na contagem das 40 espécies nos dois grupos sem diferença significativa entre os mesmos e que essa redução se manteve em ambos os grupos até o final do estudo. Aos 12 meses a redução média de PS foi de 0,85 mm no grupo dos antibióticos e de 0,44 mm no grupo placebo. Os valores correspondentes para a média de ganho no NIC foram de 0,30 mm e de 0,17 mm e para a porcentagem de sítios com SS foi de 26,6% e 19,5% respectivamente. Os autores concluíram que as mudanças clínicas e microbiológicas foram similares para os dois tratamentos. Os resultados obtidos pelos autores contradisseram o conceito amplamente aceito que os antibióticos sistêmicos devem ser usados como adjuntos às técnicas de raspagem e alisamento radicular²³.

QUAL UTILIZAR? (TIPO, DOSAGEM, DURAÇÃO)

A análise microbiológica e os testes de susceptibilidade antimicrobiana deveriam, idealmente, formar as bases para a seleção da terapia antimicrobiana³². Isto se deve ao fato da microbiota periodontopatogênica incluir uma variedade de microorganismos e o perfil microbiológico das doenças periodontais apresentar variações individuais e entre diferentes regiões geográficas^{5,41}. Deste modo as características clínicas da doença só podem raramente incriminar a bactéria agressora³⁶. Na verdade, o conhecimento acerca da susceptibilidade dos microorganismos envolvidos seria de maior valor que o simples conhecimento dos patógenos envolvidos. Com essa informação a escolha da droga seria mais apropriada, o que minimizaria

os efeitos adversos, principalmente o desenvolvimento de resistência microbiana.

Contudo, na prática clínica diária, a análise microbiológica e os testes de suscetibilidade ainda não são uma realidade devido aos custos elevados, dificuldades de execução e acesso restrito aos mesmos. Isso faz com que a escolha da droga seja baseada somente no perfil geral dos parâmetros clínicos disponíveis e na presunção dos micro-organismos que possam estar envolvidos na doença.

As características farmacológicas importantes como peso molecular, grau de absorção, taxa de metabolização e duração de níveis antimicrobianos efetivos no sítio de infecção são fundamentais na escolha do tipo, dosagem, via e frequência de administração do antibiótico. Outra coisa a se considerar é o espectro antimicrobiano e as características farmacocinéticas da droga³⁶. O antibiótico escolhido para controlar a infecção subgengival e os vários tipos de doenças periodontais, além de efetivo e seguro, deve ser de fácil disponibilidade e de baixo custo a fim de se conseguir o efeito máximo do seu uso por meio da adesão pelo paciente à proposta terapêutica adjunta³².

Diante dessa realidade, diversos antibióticos, isolados ou em associação, têm sido usados sistemicamente como adjuntos ao tratamento periodontal³⁶. A combinação de drogas e o reconhecimento da vantagem da associação se justificam pela presença de uma variedade de periodontopatógenos nas lesões periodontais e no aumento do espectro de ação pelo sinergismo entre as drogas¹⁰. Isso pode ser útil no tratamento das infecções periodontais que envolvam a combinação de vários patógenos com diferentes suscetibilidades bacterianas diminuindo deste modo o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana e sobrepujando o efeito protetor do biofilme. Além do mais, o sinergismo entre drogas complementares permite que as mesmas sejam usadas em menor concentração, o que diminui a toxicidade e os efeitos adversos de altas dosagens²⁶.

A associação do metronidazol com amoxicilina tem sido bastante estudada. A associação dessas drogas mostra efeito sinérgico contra periodontopatógenos e tem se mostrado como uma terapia adjunta efetiva na eliminação do Aa⁴⁵. Há evidências que essa associação adjunta à terapia periodontal não cirúrgica promove melhores resultados clínicos e microbiológicos do que quando utilizados isoladamente²⁹.

Estudos relataram resultados promissores com o uso da associação metronidazol + amoxicilina como adjunto da terapia periodontal. Apesar da dosagem, duração de uso e a população estudada terem variado nos estudos, parece ser consenso que essa associação + raspagem e alisamento radicular promovem efeito tangível sobre a RAR somente. Assim, os autores sugeriram que a associação metronidazol + amoxicilina é uma escolha apropriada para cerca de 70% dos pacientes com periodontites avançadas³⁶.

Da mesma forma, com o intuito de propor uma estratégia para a seleção de antibióticos específicos contra complexos de periodontopatógenos por meio dos valores publicados de CIM e da concentração da droga no fluido gengival após administração oral, sugeriram que a associação amoxicilina e metronidazol é

efetiva para 55% dos 774 pacientes estudados com diferentes formas de periodontite⁵.

Diante dessas informações, um estudo clínico controlado, duplo-cego e randomizado, demonstraram claramente que a associação de amoxicilina e metronidazol sistêmico em associação com o tratamento não cirúrgico da periodontite agressiva generalizada melhorou significativamente os resultados clínicos do tratamento. Todos os pacientes receberam instrumentação periodontal não cirúrgica da boca toda em 24h e no grupo teste foi administrado amoxicilina (500 mg) e metronidazol (500 mg) a cada 8 horas por 7 dias. Após o tratamento todos os pacientes fizeram uso de bochecho com solução de clorexidina 0,2% duas vezes ao dia por duas semanas. Aos seis meses, no grupo teste, os sítios com PS ≥ 7 mm obtiveram redução na profundidade de sondagem da boca toda em 1,4 mm e ganho de 1,0 mm no nível clínico de inserção; e nos sítios com PS entre 4 e 6 mm a redução na profundidade de sondagem foi de 0,4 mm e o ganho no nível clínico de inserção 0,5 mm. No grupo teste 25% dos sítios obtiveram ganho de NIC ≥ 2 mm contra 21% no grupo controle. Setenta por cento das bolsas com PS ≥ 5 mm reduziram para 4 mm ou menos contra 54% no grupo placebo (redução de sítios com necessidade de intervenção cirúrgica)¹⁵.

EFETOS ADVERSOS

O uso de antibióticos sistêmicos pode levar as várias reações adversas e só devem ser administrados após avaliação criteriosa dos potenciais benefícios e efeitos adversos⁷. Os principais efeitos adversos são: indução de resistência bacteriana, superinfecção por outros microrganismos, toxicidade, interações medicamentosas e reações alérgicas¹.

A resistência bacteriana aos antibióticos se dá por diferentes mecanismos: 1) produção de enzimas bacterianas que hidrolisam o antimicrobiano, como é o caso das bactérias produtoras de b-lactamase que hidrolisam o anel b-lactâmico das penicilinas e cefalosporinas, inativando-as; 2) adição de grupos químicos à molécula do antibiótico; 3) remoção do antibiótico do interior da célula bacteriana através de bombas presentes em sua membrana impedindo sua atuação; 4) modificações genéticas bacterianas que reduzem a afinidade da droga pela célula-alvo³⁷.

Algumas bactérias podem apresentar uma resistência natural a um determinado agente antimicrobiano, resistência intrínseca, que ocorre sem nenhuma exposição prévia à droga. Também, a resistência a antibióticos pode ser adquirida através da aquisição de um gene resistente. Essa aquisição de genes resistentes pode ocorrer seguida a uma mutação genética ou pela transferência de material genético entre células bacterianas através da transformação (captura de fragmentos de DNA expostos no ambiente), conjugação (por meio de plasmídeos) ou transdução (por meio de bacteriófagos)³⁵.

A prevalência da resistência bacteriana está diretamente relacionada ao uso dos antibióticos, ou seja, o principal fator relacionado ao desenvolvimento da resistência é o modo como são utilizados^{7,16}. Isso foi verificado ao avaliar diferenças no uso de antibióticos que influenciam o nível de resistência microbiana

da microbiota subgengival de pacientes com periodontite crônica. Para isso compararam a resistência a antibióticos em espanhóis e holandeses. Observaram que os espanhóis apresentavam níveis estatisticamente maiores de resistência e maior proporção de linhagens resistentes da maioria dos periodontopatógenos. Concluiu-se que o elevado nível de resistência da microbiota subgengival dos espanhóis se deve ao amplo uso dos antibióticos na Espanha quando comparado à Holanda⁴¹.

Foram avaliadas e identificadas a porcentagem de espécies resistente a antibióticos na saliva e no biofilme subgengival de pacientes com periodontite crônica tratados com RAR associada à administração sistêmica de amoxicilina e metronidazol. Vinte pacientes foram aleatoriamente distribuídos em grupos que receberam amoxicilina (500 mg) ou metronidazol (250 mg) 3 x ao dia por 14 dias. A resistência antibiótica foi avaliada inicialmente e após 90 dias, em amostras de biofilme de seis dentes posteriores e também em dois dentes aleatoriamente selecionados no 3º, 7º e 14º dia durante o uso dos antibióticos e no 3º, 7º e 14º após o término da administração dos antibióticos. A identificação das espécies foi feita pelo método DNA-DNA hibridização. Eles verificaram que a porcentagem média de espécies apresentando resistência aumentou durante a administração dos antibióticos, mas aos 90 dias houve um retorno aos níveis iniciais antes da terapia. Espécies resistentes foram detectadas antes e após terapia antimicrobiana¹².

A amoxicilina tem relativamente poucos efeitos adversos além de possíveis reações alérgicas e da sua inativação pelas enzimas β -lactamases produzidas por algumas bactérias⁴³. A alternativa sugerida em caso de alergia conhecida, à amoxicilina é a ciprofloxacina (250-500 mg) 2 x ao dia. Porém, a eficácia baseada em estudos clínicos randomizados não é disponível¹.

Os principais efeitos adversos do uso do metronidazol são os efeitos gastrointestinais que podem variar de náusea, vômito e diarreia. Seu uso não é indicado para gestantes e nutrízes, pois esta droga entra na circulação fetal e é excretado no leite⁴³. Uma interação medicamentosa digna de nota é a associação do metronidazol com o álcool que pode levar ao efeito Antabuse que se caracteriza por alterações cardíacas e vasculares importantes resultantes de alterações na atividade das enzimas hepáticas relacionadas ao metabolismo do álcool²⁶. Atenção especial deve ser dada ao uso do metronidazol associado à anticoagulantes e ao fenobarbital. O metronidazol pode aumentar o efeito dos anticoagulantes e o fenobarbital pode reduzir a efetividade do metronidazol. Em geral, a resistência ao metronidazol é rara⁴³.

Foi proposto em um estudo a terapia antimicrobiana constituída de amoxicilina (375 mg) e metronidazol (250 mg) de 8 em 8h por 7 dias, o que levou a efeitos adversos brandos em 17 pacientes que variaram de diarreia, gosto metálico, dor de cabeça e náusea⁴⁵. Verificou-se que 39,13% dos pacientes do grupo teste relataram intolerância gastrointestinal durante e/ou depois da antibioticoterapia e 7,69% do grupo controle reportaram efeitos adversos⁴⁴. Na primeira semana de acompanhamento, 55% dos pacientes do grupo teste e 19% do grupo placebo relataram efeitos adversos¹⁵. Observou-se que 20% dos pacientes que

fizeram uso da associação amoxicilina e metronidazol relataram desconforto gastrointestinal leve e 10% dos que fizeram uso de metronidazol relataram gosto metálico⁴⁶.

Outro efeito adverso a se considerar é a adesão incerta do paciente ao uso dos antibióticos, o que pode subestimar a real eficácia do antibiótico. Em um estudo retrospectivo, avaliaram o efeito da não adesão completa ao regime antibiótico prescrito no tratamento não cirúrgico da periodontite agressiva generalizada. Dezoito pacientes foram tratados por debridamento de boca toda associado com a amoxicilina (500 mg) e metronidazol (500 mg) 3 x ao dia por 7 dias. A adesão à medicação prescrita foi mensurada pelo relato dos pacientes. Somente 61,1% dos pacientes relataram adesão total à medicação prescrita. A diferença entre aderentes e não parcialmente aderentes em bolsas com PS $\geq$ 7 mm foi de 0,9 mm na redução na profundidade de sondagem e de 0,8 mm no ganho de nível clínico de inserção. Os autores sugeriram que a adesão incompleta aos antibióticos está associada à diminuição dos resultados clínicos obtidos¹⁴.

DISCUSSÃO

Há um conceito geral de que a RAR, em adição ao efetivo controle de placa e manutenção periodontal, leva à melhora dos parâmetros clínicos traduzidos da redução da carga microbiana e mudança em direção a uma microbiota compatível com saúde^{4,33}. Uma parcela da população, cerca de 5 a 20%, apresenta forma severa da doença periodontal que se deve provavelmente à presença de patógenos mais agressivo e/ou à maior suscetibilidade à doença. Como essas doenças são mais difíceis de serem tratadas com a instrumentação mecânica isolada e devido ao potencial destrutivo e possível relação com outras desordens sistêmicas o uso de meios auxiliares ao tratamento convencional de RAR é justificado nestes casos. Apesar dos antibióticos terem sido bastante estudados com esse objetivo e o uso da associação amoxicilina e metronidazol terem apresentado resultados promissores, ainda existem muitas questões a serem esclarecidas acerca de sua utilização^{5-6,15,40,44-46}. Este trabalho teve como objetivo esclarecer algumas dessas dúvidas à luz das evidências científicas.

A enorme variação entre os trabalhos torna difícil uma comparação entre os mesmos pela falta de padronização com relação ao tipo de doença estudada, à metodologia utilizada, à variação na concentração e tempo de uso das drogas utilizadas em momentos distintos, à variação na análise microbiológica e, além de tudo isso, variação na adesão do paciente à terapêutica proposta^{17,19}. Diante dessa heterogeneidade torna-se difícil fazer um guia para uso clínico de antibióticos.

Parece claro que os antibióticos sistêmicos melhoram os resultados da raspagem e alisamento radicular em pacientes com periodontite agressiva^{15,22,46}. Contudo, resultados de estudos não são claros se antibióticos adjuntos provêm

benefício significativo à raspagem e alisamento radicular no tratamento de periodontites crônicas⁴³⁻⁴⁴. Na doença periodontal crônica, antimicrobianos adjuntos devem ser considerados em doenças avançadas (bolsas profundas e envoltórios de furca) e não responsivas. Entretanto, o valor da antibioticoterapia sistêmica na doença periodontal crônica, onde fatores de riscos como fumo e diabetes existem, tem ainda de ser estabelecido para que questões a respeito de segurança e efetividade sejam esclarecidas¹.

A associação amoxicilina e metronidazol foi efetiva respectivamente em 70% e 55% dos casos em que foi usada. Diante da impossibilidade da escolha da droga ser realizada através de exames microbiológicos e, principalmente, com a determinação da suscetibilidade dos patógenos à droga, o resultado apresentado por esses autores indica que esta associação parece ser a melhor opção^{36,5}.

Estudos demonstram que a maior redução da profundidade de sondagem e maior ganho no nível clínico de inserção ocorrem nos sítios inicialmente profundos que fazem uso dos antibióticos quando comparados à RAR isoladamente^{6,15,44}. A progressão da doença ocorreu em 3,3% dos casos após RAR e em 1,5% após RAR + antibióticos. A redução na porcentagem de sítios inicialmente profundos foi de 70% e 69% no grupo dos antibióticos, contra 54% e 48% no grupo da raspagem^{6,15}. Os resultados apresentados indicam que a associação adjunta de amoxicilina + metronidazol melhora significativamente os resultados clínicos da terapia periodontal não cirúrgica quando bem indicado e demonstram ter significância clínica, pois se traduzem em maior estabilização da saúde periodontal a longo prazo com consequente redução da necessidade de retratamento e cirurgias.

A associação dessas drogas também tem se mostrado efetiva contra periodontopatógenos importantes como o Aa^{6,45}. A associação amoxicilina e metronidazol foi o único tratamento adjunto que resultou em redução estatisticamente significativa nos níveis de Aa, Pg, Tf e Td⁴⁶. A redução e ou eliminação de periodontopatógenos está associada à estabilidade em longo prazo da saúde periodontal. Observou-se a estabilização da progressão da lesão em 95% dos casos com 5 anos de acompanhamento⁹ e obtiveram 100% de controle da progressão da doença em dois anos. Esses trabalhos usaram metronidazol + amoxicilina como adjuntos da terapia periodontal mecânica¹⁸.

O reconhecimento de que a placa subgengival existe como biofilme relativamente resistente a agentes quimioterápicos é um conceito importante a se considerar quando do uso de antibióticos no tratamento das doenças periodontais, pois enfatiza a necessidade da desorganização mecânica do biofilme subgengival antes da terapia periodontal antibiótica⁴³. A falta da remoção desse biofilme pode levar à inefetividade do antibiótico e desenvolvimento de resistência bacteriana²⁵.

Apesar desse conceito amplamente aceito, o efeito da associação amoxicilina e metronidazol como monoterapia nos parâmetros clínicos e microbiológicos da periodontite crônica são similares aos obtidos apenas com o uso da raspagem

e alisamento radicular. Porém, apesar de afirmarem que os antibióticos foram a única terapia utilizada, todos os pacientes receberam raspagem supragengival e instrução de higiene oral, inicialmente e nas visitas de acompanhamento²³. Como é sabido, alterações no biofilme supragengival podem ter influência no biofilme subgengival³⁸. As alterações microbiológicas que possam ter ocorrido em virtude de um bom controle de placa podem ter influenciado o resultado clínico e microbiológico obtido por esses autores. Além disso, os pacientes do grupo teste apresentavam inicialmente maior porcentagem de sítios com maior média de PS, o que mais uma vez pode ter influenciado o resultado, pois são esperados melhores resultados em bolsas inicialmente profundas². O pequeno número de pacientes estudados e a falta de instrumentação subgengival durante a manutenção no grupo controle, que é considerado como padrão, também podem ter influenciado os resultados encontrados. Somente a antibioticoterapia foi menos efetiva que a terapia mecânica em relação aos parâmetros clínicos^{6,23}.

O momento da administração dos antibióticos em relação à instrumentação mecânica pode ter influência no resultado do tratamento. Os pacientes tratados com antibióticos imediatamente após a instrumentação periodontal obtiveram melhores resultados do que os pacientes que fizeram uso dos antibióticos na reavaliação²². A redução simultânea da biomassa pela RAR durante a antibioticoterapia é mais efetiva no tratamento da infecção periodontal do que a provida pelo uso de antibióticos antes ou depois da RAR. Apesar de existir na literatura poucos estudos sobre o assunto, o resultado dos estudos acima citados parece indicar que o momento ideal para a administração adjunta dos antibióticos é inicialmente (terapia básica) durante a raspagem e alisamento radicular³.

Em relação à dosagem e tempo ideal de uso, não existe um consenso na literatura. Os estudos têm variado enormemente com dosagens de amoxicilina entre 375-500 mg e de metronidazol entre 250-500mg sendo utilizadas por períodos distintos de 7 a 14 dias^{6,9,15,18,44-46}. Assim, a variação encontrada torna difícil uma recomendação baseada em evidências e mais estudos controlados são necessários para responder essa questão.

Na indicação da antibioticoterapia sistêmica adjunta para tratamento da doença periodontal é preciso também avaliar os riscos de sua utilização. A associação amoxicilina + metronidazol levou a ocorrência de efeitos adversos nos estudos analisados em 77% a 20% dos pacientes, entretanto os efeitos relatados foram brandos e bem tolerados^{15,44-46}. Os dados apresentados também indicam a necessidade de mais estudos para tentar indicar a dosagem e tempo de uso que levem a bons resultados com menores efeitos indesejáveis.

Outro risco está relacionado ao desenvolvimento da resistência bacteriana. Antes do uso por 14 dias da amoxicilina e metronidazol, um grande número de bactérias do biofilme subgengival era resistente aos antibióticos. Apesar de um aumento temporário da resistência durante o uso, uma grande proporção de micro-organismos permaneceu suscetível aos antibióticos e que a resistência voltou aos níveis iniciais 90 dias

após o uso¹². Países que fazem maior consumo dos antibióticos apresentam maior índice de micro-organismos resistentes, o que indica que profissionais de saúde têm grande responsabilidade na contenção do avanço da resistência bacteriana⁴¹.

Tendências importantes para o tratamento das doenças periodontais incluem a busca por fatores de riscos específicos, o que levará ao aumento das ações preventivas e novas modalidades terapêuticas para o tratamento de pacientes com alto risco. Também o aumento do conhecimento acerca da microbiota periodontopatogênica, a viabilidade dos testes microbiológicos e de suscetibilidade e o progresso significativo no desenvolvimento de quimioterápicos, permitirão o aumento no número de pacientes periodontais que receberão terapia antimicrobiana efetiva e segura³³. A busca por essas tendências tornará o futuro promissor para pacientes de risco ou para os que sofrem com as formas agressiva e grave da doença e fará com que a recomendação específica para a antibioticoterapia periodontal seja indiscutivelmente embasada no melhor entendimento de todas as questões relacionadas ao uso dos antibióticos sistêmicos adjuntos no tratamento da doença periodontal através de estudos clínico, controlados, randomizados e de longa duração³⁶.

CONCLUSÃO

A decisão pelo uso dos antibióticos deve ser embasada por um bom entendimento dos princípios da terapia antibiótica, considerando os benefícios e efeitos indesejáveis e limitando seu uso a casos onde a indicação tenha sido completamente validada. Essa indicação parece clara em casos de periodontite agressiva, doenças periodontais não responsivas ao tratamento convencional, associadas aos fatores de risco ou em casos de lesões agudas com envolvimento sistêmico. Há fortes evidências na literatura favorecendo a associação amoxicilina e metronidazol, embora não haja um consenso acerca da melhor dosagem e tempo de uso que levem aos benefícios clínicos e microbiológicos da antibioticoterapia. Entretanto, parece que o melhor momento de administrá-los é na terapia básica durante os procedimentos de RAR. O conhecimento sobre a segurança da terapia antibiótica periodontal está crescendo rapidamente, mas muitos aspectos importantes da escolha da medicação, modo de administração, dosagem e tempo de uso precisam ser determinados para que os benefícios almejados sejam obtidos com diminuição dos efeitos adversos indesejáveis.

REFERÊNCIAS

1. Addy M, Martin MV. Systemic antimicrobials in the treatment of chronic periodontal diseases: a dilemma. *Oral Dis.* 2003;9(Suppl 1):38-44.
2. Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000.* 2004;36:121-45.
3. Arguello EI. Timing of systemic antibiotic usage in periodontal therapy. *J Periodontol.* 2006;77(8):1459.
4. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1984;11(1):63-76.
5. Beikler T, Prior K, Ehme B, Flemmig TF. Specific antibiotics in the treatment of periodontitis - A proposed strategy. *J Periodontol.* 2004;75(1):169-75.
6. Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, 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(5):354-62.
7. Bidault P, Chandad F, Grenier D. Risk of bacterial resistance associated with systemic antibiotic therapy in periodontology. *J Can Dent Assoc.* 2007;73(8):721-5.
8. Bidault P, Chandad F, Grenier D. Systemic antibiotic therapy in the treatment of periodontitis. *J Can Dent Assoc.* 2007;73(6):515-20.
9. Buchmann R, Nunn ME, van Dyke TE, Lange DE. Aggressive periodontitis: 5-year follow-up of treatment. *J Periodontol.* 2002;73(6):675-83.
10. Ciancio SG. Systemic medications: clinical significance in periodontics. *J Clin Periodontol.* 2002;29(Suppl 2):17-21.
11. Colombo AP, Haffajee AD, Dewhirst FE, Pasteur BJ, Smith CM, Cugini MA, et al. Clinical and microbiological features of refractory periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):169-80.
12. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson S, Socransky SS. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol.* 2002;29(8):724-35.
13. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, et al. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *J Am Dent Assoc.* 1997;128(5):599-607.
14. Guerrero A, Echeverría JJ, Tonetti MS. Incomplete adherence to an adjunctive systemic antibiotic regimen decreases clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients: a pilot retrospective study. *J Clin Periodontol.* 2007;34(10):897-902.
15. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2005;32(10):1096-107.
16. Haffajee AD. Systemic antibiotics: to use or not to use in the treatment of periodontal infections. That is the question. *J Clin Periodontol.* 2006;33(5):359-61.
17. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol.*

- 2003;8(1):115-81.
18. Haffajee AD, Uzel NG, Arguello EI, Torresyap G, Guerrero DM, Socransky SS. Clinical and microbiological changes associated with the use of combined antimicrobial therapies to treat "refractory" periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2004;31(10):869-77.
 19. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2002;29(Suppl 3):136-59.
 20. Ishikawa I, Baehni P. Nonsurgical periodontal therapy -- where do we stand now? *Periodontol 2000*. 2004;36:9-13.
 21. Johnson BD, Engel D. Acute necrotizing ulcerative gingivitis: A review of diagnosis, etiology and treatment. *J Periodontol*. 1986;57(3):141-50.
 22. Kaner D, Christian C, Dietrich T, Bernimoulin JP, Kebler BM, Friedmann A. Timing affects the clinical outcome of adjunctive systemic antibiotic therapy for generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2007;78(7):1201-8.
 23. 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(9):648-60.
 24. Magnusson I, Walker CB. Refractory periodontitis or recurrence of disease. *J Clin Periodontol*. 1996;23(3 Pt 2):289-92.
 25. Mombelli A. Heresy? Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotic only. *J Clin Periodontol*. 2006;33(9):661-2.
 26. Mombelli A, Samaranayake LP. Topical and systemic antibiotics in the management of periodontal diseases. *Int Dent J*. 2004;54(1):3-14.
 27. Paquette DW. The periodontal infection-systemic disease link: a review of the truth or myth. *J Int Acad Periodontol*. 2002;4(3):101-9.
 28. Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D. The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. A review of the literature. *J Clin Periodontol*. 2001;28(6):499-507.
 29. 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(4):342-50.
 30. Rosling B, Serino G, Hellstrom MK, Socransky SS, Lindhe J. Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy. Findings from subjects with normal and high susceptibility to periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2001;28(3):241-9.
 31. Schenkein HA, van Dyke TE. Early-onset periodontitis: systemic aspects of etiology and pathogenesis. *Periodontol 2000*. 1994;6:7-25.
 32. Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodont Res*. 2002;37(5):389-98.
 33. Slots J, Jorgensen MG. Effective, safe, practical and affordable periodontal antimicrobial therapy: where are we going, and are we there yet? *Periodontol 2000*. 2002;28:298-312.
 34. Slots J, Rams TE. New views on periodontal microbiota in special patient categories. *J Clin Periodontol*. 1991;18(6):411-20.
 35. Slots J, Research, Science and Therapy Committee. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol*. 2004;75(11):1553-65.
 36. Slots J, Ting M. Systemic antibiotic in the treatment of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2002;28:106-76.
 37. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilm: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*. 2002;28:12-55.
 38. Umeda M, Takeuchi Y, Noguchi K, Huang Y, Koshy G, Ishikawa I. Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. *Periodontol 2000*. 2004;36:98-120.
 39. van Dyke TE. Special patient categories. *Periodontol 2000*. 1994;6:1-124.
 40. van Winkelhoff AJ. Antibiotics in periodontics: are we getting somewhere? *J Clin Periodontol*. 2005;32(10):1094-5.
 41. van Winkelhoff AJ, Herrera Gonzales D, Winkel EG, Dellempijn-Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Sanz M: Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adults periodontitis. A comparison between Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol*. 2000;27(2):79-86.
 42. van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontology 2000*. 1996;10:45-78.
 43. Walker CB, Karpina K, Baehni P. Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontol 2000*. 2004;36:146-65.
 44. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, van der Velden U, van der Weijden GA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2001;28(4):296-305.
 45. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, van der Velden C. Additional clinical and microbiological effects of amoxicillin and metronidazole after initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 1998;25(11 Pt1):857-64.
 46. Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2006;33(4):254-64.