

TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO-CIRÚRGICO ASSOCIADO AO USO SISTÊMICO DE AMOXICILINA E METRONIDAZOL EM PACIENTES COM PERIODONTITE AGRESSIVA. UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.

Nayara Beatriz Dias de Oliveira Pereira, Ana Cristina de Oliveira Solis

UNIVAP/Faculdade de Ciências da Saúde, Av. Shishima Hifumi, 2911, Bairro Urbanova
nayara_bdop@yahoo.com.br, anacristinasolis@uol.com.br

Resumo- Pacientes com periodontite agressiva (PA) exibem uma destruição acentuada dos tecidos periodontais e podem perder seus dentes numa idade precoce. Em situações clínicas características, tais como pacientes com bolsas profundas, com doença progressiva (ativa), ou com um perfil microbiológico específico, o tratamento com antimicrobianos sistêmicos tem mostrado resultados clinicamente relevantes. O objetivo deste estudo foi conduzir uma revisão de literatura para investigar a eficácia clínica do tratamento periodontal não-cirúrgico associado ao uso adjunto de amoxicilina e metronidazol em quadros de PA, no período de 6 meses. Banco de dados: *PubMed* e *Scientific Electronic Library on Line (SciELO)*. Palavras-chave: “aggressive periodontitis”, “amoxicillin”, “metronidazole”. Limites de busca: agosto de 1990 a agosto de 2010. Além da melhora observada nos níveis de inflamação gengival os resultados mostraram que houve um ganho clínico de inserção médio de 0,52 a 1,20 mm e uma redução da profundidade clínica de sondagem média de 1,0 a 1,95 mm. A repercussão clínica da terapia combinada também foi mais evidente que a microbiológica.

Palavras-chave: Periodontite agressiva, raspagem, amoxicilina e metronidazol

Área do Conhecimento: Odontologia

Introdução

A Periodontite Agressiva (PA) tem como característica essencial a destruição acentuada e rápida dos tecidos periodontais. Os pacientes são geralmente saudáveis exceto pela presença da doença. De acordo com a Academia Americana de Periodontia (AAP), existem 2 formas principais, a localizada e a generalizada. Dados epidemiológicos indicam que no Brasil a prevalência da PA é de 5,5% a 9,9%, dependendo da característica da população, urbana ou isolada (SUSIN et al., 2005, CORRAINI et al., 2009). A destruição ocorre devido ao aumento da expressão de mediadores imunológicos e fatores genéticos à infecção bacteriana (KANER et al., 2007).

O diagnóstico da doença é feito pelo registro das medidas de sondagem, presença de sangramento e supuração, grau de mobilidade dos dentes aliado à observação da quantidade de placa e exame radiográfico. Geralmente a quantidade de fatores etiológicos é inconsistente com a destruição observada (TONETTI, MOMBELLI, 1999). Patógenos periodontais geralmente detectados nos sítios de destruição incluem: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*

O tratamento da PA é um desafio para os clínicos, pois não existem protocolos estabelecidos e resultados clínicos duradouros

para o controle da doença, na maioria dos casos (XAJIGEORGIOU et al., 2006). Somando-se a isso, patógenos periodontais podem não ser adequadamente suprimidos a um nível compatível com a saúde periodontal, por causa de sua capacidade de invadir tecidos moles. Johnson et al. (2008) verificaram que células epiteliais invadidas por microrganismos podem ficar protegidas da ação de antimicrobianos sistêmicos. Patógenos periodontais também podem estar localizados em túbulos dentinários, furcas ou defeitos infra-ósseos profundos de difícil acesso, onde estão protegidos da adequada instrumentação mecânica (KANER et al., 2007).

A raspagem combinada com a administração de antibióticos sistêmicos mostrou resultados clínicos animadores, quando comparados à raspagem isoladamente, principalmente em bolsas profundas (GUERRERO et al., 2005, HERRERA et al., 2008). O tratamento mecânico e a associação de amoxicilina e metronidazol (AMOX/MET) promoveu a estabilidade da inserção e melhora do quadro clínico de pacientes com PA no período de 5 anos (BUCHMANN et al., 2002).

O objetivo deste estudo foi conduzir uma revisão de literatura para investigar a eficácia clínica do tratamento de raspagem associado ao uso adjunto de amoxicilina e metronidazol em quadros de PA, no período de 6 meses. Alguns autores sugeriram que as alterações clínicas

obtidas logo após o tratamento podem não permanecer por maiores períodos de acompanhamento, pela recolonização de sítios previamente tratados (JOHNSON et al., 2008). Neste sentido, escolhemos o tempo de 6 meses para determinar de forma mais realista o benefício da terapia combinada. Para responder a esta pergunta foi utilizada a estrutura de uma revisão sistemática, por facilitar a elaboração de diretrizes clínicas.

Metodologia

Pergunta: Qual é o benefício clínico do tratamento periodontal não-cirúrgico associado à amoxicilina e metronidazol em pacientes com periodontite agressiva, no período de 6 meses?

Banco de dados: *PubMed*, *Scientific Electronic Library on Line (Scielo)*

Palavras-chave: *aggressive periodontitis, amoxicillin, metronidazole.*

Limites da busca no PubMed: literatura dos últimos 20 anos (agosto de 1990 a agosto de 2010).

Método detalhado de busca no PubMed:

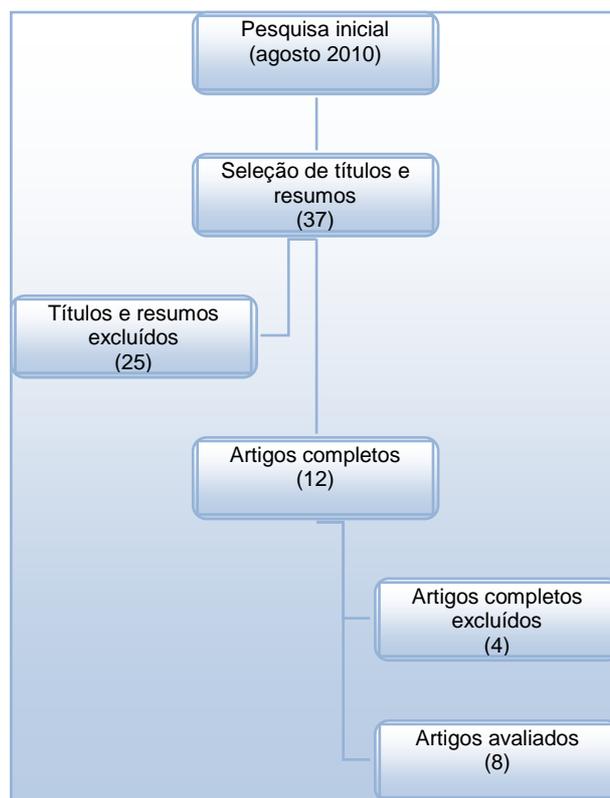
("aggressive periodontitis"[MeSH Terms] OR ("aggressive"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "aggressive periodontitis"[All Fields]) AND ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields]) AND ("metronidazole"[MeSH Terms] OR "metronidazole"[All Fields]) AND ("1960/08/10"[PDAT]: "2010/08/10"[PDAT]) AND ("1990/08/10"[PDAT]: "2010/08/10"[PDAT])

Critérios de exclusão de títulos e resumos no PubMed: artigos sem avaliação clínica da RAP/MET/AMOX após 6 meses, artigos sem resumo na base de dados, relatos de caso clínico, artigos de revisão de literatura, artigo em hebraico, artigos que usaram antimicrobianos sistêmicos na periodontite refratária.

Critérios de exclusão de textos completos no PubMed: artigos sem avaliação clínica após 6 meses do tratamento de RAP/MET/AMOX, artigo com resultados de tratamentos não-cirúrgicos e cirúrgicos combinados.

Não foram encontrados textos relacionados ao tema no *Scielo*, nem restringindo as palavras-chave para *amoxicillin* e *metronidazole*

Figura 1- Estratégia de busca dos textos completos no *PubMed*.



Revisão da literatura

Guerrero et al. (2005) investigaram os efeitos clínicos da RAP, realizada com instrumentos ultra-sônicos e manuais, no período de 24 horas, associada ou não ao uso adjunto de AMOX/MET no tratamento da periodontite agressiva generalizada. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, com acompanhamento de 6 meses. Os pacientes deveriam apresentar boa saúde sistêmica, pelo menos 20 dentes presentes, e idades entre 16 e 35 anos quando realizado o primeiro diagnóstico da doença. Vinte pacientes receberam RAP+AMOX/MET e 21, RAP+medicação placebo. Os dados indicaram que o uso da medicação sistêmica promoveu melhoras significativas especialmente no período de 2 e 6 meses.

Xajigeorgiou et al. (2006) avaliaram e compararam os efeitos do uso adjunto de AMOX/MET, doxiciclina e metronidazol nos parâmetros microbiológicos e clínicos de pacientes com periodontite agressiva generalizada (PAG). Quarenta e três pacientes receberam raspagem e alisamento radicular e, após 6 semanas, foram divididos em 3 grupos experimentais (AMOX/MET, doxiciclina e metronidazol) e um controle (somente raspagem). Um total de 1.610

amostras foi processado para quatro espécies bacterianas (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sorotipo b, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*). A raspagem reduziu os níveis das quatro espécies bacterianas de forma não homogênea. O *A. Actinomycetemcomitans* não foi significativamente reduzido em dois grupos (AMOX/MET e MET). A *P. gingivalis* foi significativamente reduzida nos quatro grupos, seis semanas após a raspagem. Os resultados mostraram que o MET ou a combinação AMOX/MET é efetiva em bolsas profundas em pacientes com periodontite agressiva, desde que o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* não esteja presente.

Kaner et al. (2007) comparam a raspagem (RAP) com *chip* de clorexidina (CLX) e a RAP com o uso sistêmico de AMOX/MET no tratamento da periodontite agressiva generalizada. Foi conduzido um estudo controlado, randomizado, em paralelo, cego, com o período de observação de 6 meses. Foram selecionados pacientes com idades entre 18 e 40 anos, com pelo menos 20 dentes na boca, com NCI e PCS ≥ 6 mm em pelo menos 2 sítios. Pelo menos 3 dentes, além dos primeiros molares e incisivos deveriam estar envolvidos. Após o exame inicial, os pacientes receberam RAP por quadrante em todos os sítios com PCS ≥ 4 mm. A RAP foi finalizada em aproximadamente 10 dias. Dezoito pacientes receberam RAP+CLX e 18 RAP+AMOX/MET. Os parâmetros periodontais foram avaliados no início, no período de 3 e 6 meses após o tratamento. Os resultados mostraram que o ganho clínico obtido com o antimicrobiano sistêmico foi maior, especialmente com relação à redução de PCS, ganho de inserção e redução da proporção de sítios indicados para procedimento cirúrgico.

Kaner et al. (2007) avaliaram o impacto do tempo na terapia adjunta antibiótica com AMOX/MET e raspagem sobre os resultados da terapia periodontal. Foram comparados dois grupos de pacientes com periodontite agressiva generalizada, retrospectivamente, de dois estudos clínicos finalizados. Estes pacientes apresentavam idades entre 18 e 40 anos e 20 dentes na boca (com NCI e PCS ≥ 6 mm em pelo menos 2 sítios). Além disso, 3 dentes, além dos primeiros molares e incisivos deveriam apresentar perda de inserção clínica. Todos os pacientes foram tratados com AMOX/MET, sendo que no corte A (dezessete pacientes) as medicações foram administradas imediatamente após a conclusão da raspagem (RAP) inicial, e no corte B (dezessete pacientes) após 3 meses da raspagem inicial. Os resultados mostraram que o tratamento com antibióticos imediatamente após a raspagem pode resultar em maior redução de PCS e ganho de inserção.

Moreira et al. (2007) verificaram as diferenças dos parâmetros clínicos periodontais em pacientes com periodontite agressiva submetidos à raspagem da boca toda (em 24 h) ou à terapia periodontal básica por quadrante, ambas associadas à clorexidina e antimicrobianos sistêmicos. Pacientes com periodontite agressiva e com idades entre 18 e 35 anos foram selecionados para o estudo. Cada paciente apresentava 20 dentes ou mais e quatro sítios em dentes diferentes com profundidade clínica de sondagem (PCS) ≥ 6 mm e nível clínico de inserção (NCI) ≥ 5 mm. A amostra foi dividida em 2 grupos: o grupo teste (n=17) recebeu raspagem em 24 horas (2 sessões de 2 horas cada), e o grupo controle (n=17) recebeu raspagem por quadrante em 14 dias (uma hora de sessão por quadrante). Os procedimentos de raspagem realizados em 24h ou por quadrante apresentaram efeitos clínicos similares nestes pacientes.

Johnson et al. (2008) realizaram um estudo para verificar se patógenos periodontais associados a periodontite agressiva poderiam persistir em sítios extracreviculares após a raspagem e alisamento radicular, administração sistêmica de antibióticos, e bochechos antimicrobianos. Foram selecionados 18 pacientes com idades entre 16 e 67 anos, com diagnóstico de periodontite agressiva. Foi feita a coleta de placa subgengival e células epiteliais para análise microbiológica e microscopia confocal. O tratamento incluiu a raspagem da boca toda realizado em 2 sessões no espaço de 3 dias. O paciente recebeu AMOX/MET 3 vezes ao dia durante 7 dias e bochecho de clorexidina a 0,12% duas vezes ao dia durante 30 dias. Os resultados mostraram que houve uma melhora significativa nos parâmetros clínicos periodontais nos períodos de 3 a 6 meses. Também foi observado que não houve redução das células epiteliais invadidas por microrganismos com a terapia antimicrobiana. Portanto, foi sugerido que as bactérias intracelulares podem estar protegidas da terapia antimicrobiana sistêmica.

Valenza et al. (2009) investigaram as mudanças da microbiota subgengival de pacientes com periodontite agressiva. Amostras de placa subgengival foram obtidas e as pacientes receberam tratamento periodontal não-cirúrgico no período de 24 h. Logo após, os antimicrobianos sistêmicos foram prescritos. Após 2, 6 e 12 meses, novas amostras de placa foram coletadas (nos mesmos sítios iniciais) e os registros da profundidade clínica de sondagem e sangramento à sondagem foram anotados. Foram observadas mudanças sutis na microbiota tais como a redução temporal da *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola*. O *Treponema sokranskii*

não foi alterado e em 4 pacientes com recolonização de *P. gingivalis*, os clones bacterianos foram idênticos antes e após o tratamento. Houve redução da profundidade clínica de sondagem após o tratamento instituído e os resultados foram considerados favoráveis.

Yek et al. (2010) avaliaram a eficácia do tratamento de amoxicilina e metronidazol nos parâmetros clínicos e microbiológicos de pacientes com periodontite agressiva. Além disso, os autores investigaram a recolonização de patógenos periodontais em sítios previamente tratados. A amostra foi composta por 12 pacientes que receberam RAP+AMOX/MET e 16 controles (receberam RAP). A detecção de patógenos foi realizada através da reação de polimerase em cadeia. A avaliação clínica e microbiológica foi realizada no início e após 3 e 6 meses do tratamento. Houve uma melhora significativa dos parâmetros periodontais nos dois grupos durante o período de acompanhamento e o uso de antimicrobianos preveniu à recolonização de *Tannerella forsythia*.

Os principais achados destes estudos podem ser observados nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Dosagem, número de participantes e tempo de tratamento dos estudos avaliados

Autor	Dosagem	N	t
Guerrero et al., 2005	Met= 500mg Amox=500mg	20	7d
Xajigeorgiou et al., 2006	Met= 500mg Amox=500mg	10	7d
kaner et al., 2007	Met= 250mg Amox=500mg	17 A 17 B	10d
Kaner et al., 2007	Met= 250mg Amox=500mg	18	10d
Moreira et al., 2007	Met= 250mg Amox=500mg	15 (R 24 h) 15 Q	7d
Johnson et al., 2008	Met= 250mg Amox=500mg	18	7d
Valenza et al., 2009	Met=250mg Amox=375mg	12	7d
Yek et al., 2010	Met=500mg Amox=500mg	12	7d

Onde: N: número de participantes que receberam a medicação; t: período de tempo da administração do antimicrobiano; d: dias; A: antimicrobianos imediatamente após raspagem; B: antimicrobianos 3 meses após a raspagem; R 24h: raspagem em 24 h; Q: raspagem quadrante.

Tabela 2. Valores médios de profundidade clínica de sondagem e nível clínico de inserção no início e após 6 meses de tratamento com RAP+AMOX/MET.

Autor	Início		6 meses		Ganho	
	PCS	NCI	PCS	NCI	PCS	NCI
Guerrero et al., 2005	4,1	4,7	NR	NR	1,2	0,8
Xajigeorgiou et al., 2006	4,63	4,97	3,12	4,05	1,51	0,92
Kaner et al., 2007	4,13	4,52	NR	NR	1,91	0,79
Kaner et al., 2007	4,58	NR	NR	NR	1,95	1,01
	5,10	NR	NR	NR	1,64	0,79
Moreira et al., 2007	4,0	4,3	2,6	3,1	1,4	1,2
	4,0	4,3	2,7	3,2	1,3	1,1
Johnson et al., 2008	3,85	3,51	2,85	2,99	1,0	0,52
Valenza et al., 2009	7,6*	NR	4,5*	NR	3,1*	NR

Onde: NR: não registrado, *: registro dos dentes indicadores e não média da PCS da boca toda.

Discussão

Muitos autores têm destacado a importância de associar antimicrobianos sistêmicos ao tratamento mecânico em quadros de periodontite agressiva (GUERRERO et al., 2005, JOHNSON et al., 2008, YEK et al., 2010). Medicamentos tais como doxiciclina, clindamicina, metronidazol, amoxicilina, tetraciclina já foram utilizadas para tratar a doença periodontal (HERRERA et al., 2008). Nesta revisão, procuramos analisar os efeitos clínicos da associação do metronidazol e amoxicilina. O metronidazol é um fármaco bactericida que age no DNA e suprime patógenos bacterianos tais como: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Treponema*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* (KOROLKOVAS et al., 2007). Uma dose de 500 mg (via oral) leva a concentrações plasmáticas de 8 a 13 µg/ml em 0,25 a 4 horas. Sua meia vida é de 8 horas, em média (KOROLKOVAS et al., 2007). A amoxicilina, por sua vez é bactericida e age parede celular bacteriana. Sofre absorção de forma rápida, e sua concentração sérica plasmática máxima ocorre dentro de 2 horas, as concentrações séricas depois de dose única de 500mg são de 3µg/ml

após 45 minutos, 7 a 7,5 µg/ml após 1 a 2 horas e traços após 8 horas, e a meia vida é de 1 hora.

O metronidazol é geralmente bem tolerado, os efeitos colaterais mais comuns consistem em náuseas, anorexia, dor epigástrica, estomatite, língua saburrosa negra, boca seca e gosto metálico, cafáleias, vômitos, diarreia. O uso combinado de AMOX/MET podem causar efeitos adversos como desconforto gastrointestinal, gosto metálico, náusea, vômito e mal-estar em geral.

O uso combinado de AMOX/METRO é utilizado no tratamento de PA, pelo seu efeito sinérgico e amplo espectro de atividade antibacteriana. Em 50% dos estudos incluídos na revisão, foi prescrito AMOX na concentração de 500 mg e METRO na de 250 mg (KANER et al., 2007, MOREIRA et al., 2007, JOHNSON et al., 2008). Com relação ao ganho de inserção e redução da profundidade de sondagem, o aumento da dosagem não interferiu nos resultados clínicos observados. O tempo de tratamento variou de 7 a 10 dias e também não interferiu no ganho clínico alcançado. Sendo assim, sugerimos que a menor quantidade de antimicrobianos, no menor tempo possível, seja prescrita para pacientes com este quadro clínico.

Houve uma redução média da profundidade de sondagem de 1,0 até 1,95 mm e ganho clínico de inserção médio de 0,52 a 1,20 mm. Estes valores expressam medidas da boca toda. Deve ser levado em consideração que a distinção entre sítios rasos e sítios com profundidades de sondagem aumentadas não foi comparada nesta revisão. Alguns autores têm demonstrado que o impacto do tratamento antimicrobiano é mais evidente em bolsas profundas iniciais do que em sítios com profundidades menores (GUERRERO et al., 2005, MOREIRA et al., 2007). Mesmo assim, os valores sumarizados nas tabelas demonstraram benefícios tangíveis quando a associação de AMOX/MET é utilizada.

Certas espécies bacterianas têm sido associadas à doença periodontal. Estes microrganismos incluem: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anteriormente *Actinobacillus actinomycetemcomitans*). A invasão epitelial por estes patógenos pode permitir que bactérias resistam a antibioticoterapia sistêmica. Isto é importante porque a invasão das células epiteliais por patógenos periodontais podem constituir um reservatório intracelular de bactérias em algumas pessoas e pode levar a recolonização da bolsa periodontal após o tratamento (JOHNSON et al., 2008).

Embora os antimicrobianos sistêmicos tenham demonstrado resultados satisfatórios seu uso deve ser restrito às indicações clínicas precisas. O uso

indiscriminado pode levar a resistência bacteriana e efeitos colaterais indesejáveis (HERRERA et al., 2008).

Conclusão

Dentro das limitações desta revisão, observamos que pacientes com periodontite agressiva e que receberam tratamento periodontal não-cirúrgico associado à amoxicilina e metronidazol, no período de 6 meses, exibiram melhoras significativas dos parâmetros clínicos periodontais. Especificamente:

- Houve redução da inflamação gengival
- O ganho clínico de inserção médio foi de 0,52 a 1,20 mm
- A redução da profundidade clínica de sondagem média foi de 1,0 a 1,95 mm

Referências

- ARMITAGE GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann Periodontol.** 1999 Dec;4(1):1-6.
- BUCHMANN R, MÜLLER RF, VAN DYKE TE, LANGE DE. Change of antibiotic susceptibility following periodontal therapy. A pilot study in aggressive periodontal disease. **J Clin Periodontol.** 2003 Mar;30(3):222-9.
- BUCHMANN R, NUNN ME, VAN DYKE TE, LANGE DE. Aggressive periodontitis: 5-year follow-up of treatment. **J Periodontol.** 2002 Jun;73(6):675-83.
- CORRAINI P, PANNUTI CM, PUSTIGLIONI AN, ROMITO GA, PUSTIGLIONI FE. Risk indicators for aggressive periodontitis in an untreated isolated young population from Brazil. **Braz Oral Res.** 2009 Apr-Jun;23(2):209-15.
- 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 Oct;34(10):897-902.
- GUERRERO A, GRIFFITHS GS, NIBALI L, SUVAN J, MOLES DR, LAURELL L, TONETTI MS. 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 Oct;32(10):1096-107.
- HERRERA D, ALONSO B, LEÓN R, ROLDÁN S, SANZ M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the

subgingival biofilm. **J Clin Periodontol.** 2008 Sep;35(8 Suppl):45-66.

- KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F.F.A.C. **Dicionário Terapêutico Guanabara.** Rio de Janeiro. Guanabara koogan, 2007/2008 10.25; 10;26; 18;61; 18.62 p.

- JOHNSON JD, CHEN R, LENTON PA, ZHANG G, HINRICHS JE, RUDNEY JD. Persistence of extracrevicular bacterial reservoirs after treatment of aggressive periodontitis. **J Periodontol.** 2008 Dec;79(12):2305-12.

- MACHTEI EE, YOUNIS MN. THE USE OF 2 Antibiotic regimens in aggressive periodontitis: comparison of changes in clinical parameters and gingival crevicular fluid biomarkers. **Quintessence Int.** 2008 Nov;39(10):811-9.

-KANER D, BERNIMOULIN JP, HOPFENMÜLLER W, KLEBER BM, FRIEDMANN A. Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. **J Clin Periodontol.** 2007 Oct;34(10):880-91.

- KANER D, CHRISTAN C, DIETRICH T, BERNIMOULIN JP, KLEBER BM, FRIEDMANN A. Timing affects the clinical outcome of adjunctive systemic antibiotic therapy for generalized aggressive periodontitis. **J Periodontol.** 2007 Jul;78(7):1201-8.

- MOREIRA RM, FERES-FILHO EJ. Comparison between full-mouth scaling and root planing and quadrant-wise basic therapy of aggressive periodontitis: 6-month clinical results. **J Periodontol.** 2007 Sep;78(9):1683-8.

- SUSIN C, ALBANDAR JM. Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. **J Periodontol.** 2005 Mar;76(3):468-75.

- TONETTI MS, MOMBELLI A. Early-onset periodontitis. **Ann Periodontol.** 1999 Dec;4(1):39-53.

- VALENZA G, VEIHELMANN S, PEPLIES J, TICHY D, ROLDAN-PAREJA MDEL C, SCHLAGENHAUF U, VOGEL U. Microbial changes in periodontitis successfully treated by mechanical plaque removal and systemic amoxicillin and metronidazole. **Int J Med Microbiol.** 2009 Aug;299(6):427-38.

- XAJIGEORGIU C, SAKELLARI D, SLINI T, BAKA A, KONSTANTINIDIS A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on

generalized aggressive periodontitis. **J Clin Periodontol.** 2006 Apr;33(4):254-64.

- YEK EC, CINTAN S, TOPCUOGLU N, KULEKCI G, ISSEVER H, KANTARCI A. Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. **J Periodontol.** 2010 Jul;81(7):964-74.