

ANTIMICROBIANOS LOCAIS COMO ADJUNTOS À TERAPIA PERIODONTAL

LOCAL ANTIMICROBIALS AS AN ADJUNCT TO MECHANICAL THERAPY

Silvia Maria Rodrigues Querido
José Roberto Cortelli

Departamento de Odontologia da Universidade de Taubaté

RESUMO

A doença periodontal é causada pela infecção dos tecidos periodontais decorrente do acúmulo de placa bacteriana, que pode resultar na perda progressiva de inserção conjuntiva e osso alveolar. A terapia mecânica através da raspagem dental e aplainamento radicular é um pré-requisito para o controle das infecções periodontais e, na maioria dos casos, suficiente para o restabelecimento da saúde periodontal. Entretanto, o tratamento mecânico pode não eliminar previsivelmente patógenos putativos da área subgengival, devido à sua habilidade de invadir os tecidos periodontais ou túbulos de dentina. O objetivo deste trabalho foi avaliar, através de revisão da literatura, agentes antimicrobianos de uso local que podem ser utilizados como adjuntos à terapia periodontal. Sob essas circunstâncias, a administração local de agentes antimicrobianos, através da aplicação de diferentes drogas diretamente no interior das bolsas periodontais, pode representar uma alternativa complementar da terapia mecânica. Assim, conclui-se que o uso local de antimicrobianos associados ao tratamento mecânico pode alcançar resultados satisfatórios em sítios que não responderam adequadamente ao tratamento convencional. PALAVRAS-CHAVE: doença periodontal; terapia antimicrobiana; uso local

INTRODUÇÃO

A doença periodontal é causada pela infecção dos tecidos periodontais decorrente do acúmulo de placa bacteriana, que pode resultar na perda progressiva de inserção conjuntiva e osso alveolar (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1999). O caráter destrutivo das doenças periodontais e sua progressão são dependentes da presença da placa bacteriana supra e subgengival. Dentre estas espécies destacam-se *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, espécies de *Selenomonas*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga* e *Eikenella corrodens* (SLOTS; RAMS, 1992). Em resposta a esta infecção, o hospedeiro representa um papel importante na patogenia da doença periodontal através da produção de enzimas e outros mediadores endógenos da resposta inflamatória, sendo responsável por grande parte da destruição tecidual observada através de parâmetros clínicos e histopatológicos (LINDHE, 1999).

A terapia mecânica através da raspagem dental e aplainamento radicular representa um pré – requisito para o controle das infecções periodontais e, na maioria dos casos, suficiente para reestabelecer a saúde periodontal (BADERSTEN et al., 1984). Entretanto, algumas variáveis podem estar presentes e associadas ao insucesso da terapia mecânica. Estas variáveis podem estar relacionadas a falhas na eliminação dos patógenos, devido à dificuldade de acesso dos raspadores periodontais à base da bolsa periodontal, variações anatômicas radiculares, ou ainda, fatores sistêmicos modificadores da resposta do hospedeiro. Alguns patógenos periodontais possuem a capacidade de invadir as células epiteliais gengivais e o tecido conjuntivo subepitelial e podem recolonizar as superfícies dentárias após a terapia, principalmente quando combinado com um controle de placa supragengival deficiente (ADRIAENS et al., 1988).

Para minimizar a ocorrência desses insucessos terapêuticos, a adição de antimicrobianos liberados no interior da bolsa periodontal pode reduzir microrganismos patogênicos ou modular a resposta inflamatória, e

dessa forma, limitar a destruição tecidual. Portanto, o uso desses agentes antimicrobianos deve ser considerado como um adjunto importante aos procedimentos de raspagem e aplainamento radicular em condições clínicas específicas.

Clorexidina, tetraciclina e metronidazol são alguns antimicrobianos de uso local indicados como adjuntos terapêuticos em indivíduos acometidos por doença periodontal (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2000).

OBJETIVO

Avaliar através de revisão da literatura agentes antimicrobianos de uso local em suas características físico-químicas, aspectos clínicos e microbianos, quando utilizados como adjuntos ao tratamento periodontal.

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Chip de Clorexidina

Este produto apresenta uma concentração de 34% de gliconato de clorexidina contidos numa matriz gelatinosa na forma de *chip*. Esta matriz é biodegradável possuindo a capacidade de liberar clorexidina no interior da bolsa periodontal por um período de 7 a 10 dias. A droga é então mantida no interior da bolsa em proporções de até 125mg / mL (SOSKOLNE et al., 1998).

Fibras de Tetraciclina

As fibras de tetraciclina representam um sistema de liberação local da droga, não reabsorvível, constituído de um copolímero plástico biologicamente inerte, impregnado com pó de hidróclorato de tetraciclina 25% (Goodson et al., 1983). A fibra é introduzida subgengivalmente até ocupar completamente o interior da bolsa periodontal e mantida *in situ* com o auxílio de um adesivo a base de cianocrilato por 7 a 10 dias (Goodson et al., 1991). O antibiótico é então liberado através do mecanismo de difusão e osmose. Esse sistema de liberação controlada é capaz de manter concentrações de tetraciclina no fluido gengival excedendo 1.300 mg / mL por um período de sete dias, com concentrações médias de 43 mg / mL nas porções superficiais da parede de tecido mole da bolsa (Ciancio et al., 1992).

Polímero de Doxiciclina

Este polímero apresenta-se também na forma biodegradável contendo 10% de doxiciclina, 33% de poliláctil e 57% de N-metil-2 pirrolidona. Na forma sistêmica, a doxiciclina tem a capacidade de concentrar-se no fluido gengival (2 a 3 mg/ml) demonstrando também um amplo espectro de atividade contra diferentes patógenos periodontais (Walker, 1985). Quando utilizada na forma local, o polímero de doxiciclina se deposita nas superfícies radiculares sendo liberado lentamente (DEMIREL et al., 1991), podendo atingir concentrações superiores a 10 mg/ml no fluido gengival (STOLLER et al., 1998).

Microesferas de Minociclina

A minociclina é um derivado semi-sintético da tetraciclina que apresenta largo espectro de ação associado à atividade bacteriostática. As microesferas de minociclina são polímeros bioabsorvíveis com características próprias de bioadesividade. Um vez colocadas no interior da bolsa periodontal, as microesferas se rompem liberando a droga no interior das bolsas periodontais, por um período mínimo de 14 dias. A administração da minociclina resulta na manutenção no fluido gengival de até 340 mg /mL por um período de até 14 dias (WILLIAMS et al., 2001).

Gel de Metronidazol

Este antimicrobiano, também bioabsorvível, apresenta 25% de benzoato de metronidazol em uma matriz contendo glicerol e óleo. Este gel é aplicado subgingivalmente através de seringa própria. Análises microbiológicas realizadas após a administração local de gel de metronidazol têm observado pouca eficiência deste agente contra patógenos periodontais. Esta característica é atribuída a uma rápida absorção do organismo verificada de 2 a 8 horas após a sua administração, limitando assim sua substantividade (STOLTZE; STELLFELD, 1992).

ASPECTOS CLÍNICOS

Chip de Clorexidina

Dois estudos multicentro randomizados foram realizados para verificar a eficácia do *chip* de clorexidina associado à raspagem dental e aplainamento radicular (SOSKOLNE et al., 1997; JEFFCOAT et al., 1998). Em ambos, o *chip* de clorexidina foi aplicado em bolsas periodontais com 5 a 8 mm de profundidade, em intervalos de zero, 3 e 6 meses. Os resultados clínicos avaliados de profundidade de sondagem e ganho clínico de inserção conjuntiva mostraram-se efetivos quando da associação do *chip* de clorexidina e raspagem dental e aplainamento radicular. A liberação de clorexidina foi avaliada por Soskolne et al. (1998) em um estudo *in vivo*, alcançando concentrações entre 1300-1900 mg/ml nas primeiras 96 horas, decrescendo progressivamente durante os 10 dias de estudo com média de 57 mg/ml, indicando que o *chip* manteve níveis efetivos de clorexidina no fluido gengival.

Jeffcoat et al. (2000) avaliaram a efetividade do *chip* de clorexidina na manutenção do osso alveolar durante um período de 9 meses através de parâmetros clínicos e subtração radiográfica digital. Tanto o grupo teste como o de controle foram tratados com raspagem dental e aplainamento radicular e depois receberam, respectivamente o *chip* de clorexidina ou um *chip* placebo. Neste estudo, o *chip* de clorexidina utilizado como adjunto aos procedimentos mecânicos mostrou-se mais efetivo na redução da profundidade de sondagem, melhora no nível de inserção clínica e na redução da perda óssea alveolar.

Microesferas de Minociclina

As microesferas de minociclina foram avaliadas em estudos conduzidos em 22 Universidades nos Estados Unidos, envolvendo 920 pacientes diagnosticados com periodontite crônica. Esses estudos mostraram que a minociclina como adjunto à raspagem dental e aplainamento radicular foi significativamente mais efetiva na redução da profundidade de sondagem do que a terapia mecânica exclusivamente, sendo que 60% dos sítios tratados apresentaram redução superiores a 2 mm. As microesferas de minociclina também apresentaram-se mais efetivas na redução da profundidade de sondagem em molares e em lesões com envoltimentos de furca. A minociclina microencapsulada apresentou concentrações no fluido gengival superiores à concentração mínima inibitória para a maioria dos patógenos periodontais em torno de 1000mg/ml por um período de 14 dias (ORAPHARMA, INC., 2000).

Um estudo multicentro, randomizado, envolvendo 748 pacientes portadores de periodontite de moderada à severa, realizado para avaliar a eficácia clínica da administração local de minociclina microencapsulada conduzido por Williams et al. (2001), mostrou que a raspagem dental e aplainamento radicular associada a microesferas de minociclina foi mais efetivo na redução da profundidade de sondagem quando comparado à terapia mecânica somente ou associada ao placebo.

ASPECTOS CLÍNICOS E MICROBIOLÓGICOS

Fibras de Tetraciclina

A fibra de tetraciclina, indicada como adjunto aos procedimentos de raspagem dental e aplainamento radicular, tem como propósito reduzir a profundidade de bolsa e o sangramento à sondagem em pacientes portadores de periodontite. Após a sua aplicação Mombelli et al. (1996) observaram redução no número de espécies bacterianas dos tipos *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*.

A fibra de tetraciclina combinada com raspagem dental e aplainamento radicular apresentou resultados significativamente melhores nos parâmetros de profundidade de sondagem e ganho clínico de inserção conjuntiva quando comparado ao tratamento convencional em pacientes incluídos na terapia periodontal de manutenção (NEWMAN et al., 1994; KINANE; RADVAR, 1999).

Um estudo avaliando a utilização da fibra de tetraciclina em lesões de furca classe II associada a sangramento persistente, observou redução significativa na profundidade de sondagem e sangramento à sondagem após 3 meses, entretanto esses resultados não se mostraram significativos após 6 meses (TONETTI et al., 1998).

Polímero de Doxiciclina

Em um estudo *in vivo*, Stoller et al. (1998) estabeleceram que a doxiciclina 10% na forma de gel pode alcançar concentrações superiores a 1200 mg/ml no fluido gengival, permanecendo por sete a oito dias em níveis mais elevados do que a mínima concentração inibitória da maioria dos patógenos periodontais. Segundo Polson et al. (1997), o gel de doxiciclina 10% mostrou-se efetivo na redução da profundidade de sondagem e melhora no nível clínico de inserção conjuntiva. Garrett et al. (1999) relataram que o tratamento de periodontite de moderada à severa associado a doxiciclina 10% subgengival apresentou-se tão efetivo quanto à terapia mecânica de raspagem dental e aplainamento radicular.

Walker et al. (2000) observaram que o tratamento com a doxiciclina reduziu significativamente a população anaeróbica na placa bacteriana subgengival, mas não resultou em mudanças no número de bactérias resistentes presentes ou na aquisição de antibiótico – resistência. De acordo com Garrett et al. (2000), a doxiciclina mostrou-se igualmente efetiva quanto à raspagem dental e aplainamento radicular como terapia periodontal de suporte.

Gel de Metronidazol

O metronidazol é um antibiótico de pequeno espectro de ação e atua especificamente contra microorganismos anaeróbios associados com periodontite, possibilitando que a microbiota não-patogênica permaneça relativamente intacta (LEKOVIC et al., 1983). Estudos microbiológicos têm demonstrado que o metronidazol apresenta efeitos marginais em relação ao decréscimo de unidades formadoras de colônia de bactérias anaeróbias na placa subgengival. Este fato pode ser atribuído ao pequeno número de bactérias susceptíveis ao metronidazol e/ou à presença de biofilmes bacterianos (WALKER et al., 1995). Noyan et al. (1997) relataram que o gel de metronidazol 25% apresentou maior efetividade que o tratamento mecânico somente na redução da profundidade de sondagem e ganho clínico de inserção conjuntiva, e também na redução de microrganismos anaeróbios. O gel de metronidazol 25% mostrou ser tão efetivo quanto os procedimentos de raspagem dental e aplainamento radicular, em pacientes em terapia de manutenção, na redução dos patógenos periodontais e melhora nos parâmetros clínicos (RUDHART et al., 1998). Segundo Needleman et al. (2000) nenhum benefício adicional foi obtido quando o gel de metronidazol 25% foi utilizado durante a cirurgia de retalho de Widman modificado. De acordo com a American Academy of Periodontology (2000), não está claro se o gel de metronidazol promove melhoras clínicas significativas quando utilizado como adjunto à raspagem dental e aplainamento radicular.

DISCUSSÃO

A administração sistêmica ou local de agentes antimicrobianos constitui uma alternativa para complementar a terapia mecânica convencional, no intuito de atuar sobre a microbiota patogênica, assim como na modulação da resposta inflamatória do hospedeiro, limitando a destruição tecidual.

Ambas as formas de aplicação apresentam vantagens e desvantagens. A via sistêmica tem a capacidade de alcançar sítios dentais e não dentais e, além de atuar sobre as bactérias que invadem os tecidos, atua também de forma direta e indireta na resposta do hospedeiro. Por outro lado, esta forma de aplicação pode gerar resistência bacteriana, efeitos colaterais indesejáveis e baixas concentrações no sítio da doença (SOSKOLNE, 1977).

A utilização local de agentes antimicrobianos pode ser baseada no caráter sítio-específico da doença. Desta forma, através da utilização de dispositivos de liberação local, pode-se obter uma alta concentração da droga nesses sítios, com a ocorrência mínima de efeitos sistêmicos (RAMS; SLOTS, 1996). As desvantagens do tratamento antimicrobiano local incluem a dificuldade de se obter concentrações terapêuticas na porção mais apical da bolsa periodontal e em envoltórios de furca. Além disso, os antimicrobianos locais aplicados no interior da bolsa periodontal não afetam marcadamente patógenos periodontais que se localizam dentro do tecido conjuntivo e em superfícies “extra-bolsa”, como língua, tonsilas e mucosa bucal.

De acordo com Goodson (1989), a aplicação local destes agentes farmacológicos deve preencher os seguintes requisitos: o medicamento deve alcançar um apropriado raio de ação, permanecer em adequada concentração no interior da bolsa e por um tempo suficiente. Agentes farmacológicos aplicados localmente na terapia periodontal visam atingir bactérias residentes no interior da bolsa após procedimentos de raspagem dental e aplainamento radicular (SAGLIE, 1991). Experimentos mostraram que algumas formas de liberação local não são efetivas quando utilizadas na forma de bochechos ou irrigação supra-gengival, pois não atingem patógenos subgingivais (PITCHER et al., 1980; EAKLE et al., 1986).

Para que o medicamento se torne efetivo contra microrganismos periodontopatogênicos é necessário que o mesmo atinja o interior da bolsa, mantenha sua concentração e permaneça por um período de tempo suficiente para sua ação.

Um mecanismo de liberação local consiste de um reservatório da droga e de um elemento limitante que controle o padrão de liberação do medicamento. O objetivo é manter concentrações efetivas dos agentes quimioterápicos no sítio por longos períodos, mesmo com a ocorrência de eliminação da droga através do fluxo de fluido gengival. Os mecanismos de liberação local podem ser divididos em liberação sustentada ou controlada de acordo com a duração de liberação do medicamento (LANGER, 1990).

Numa condição bacteriana mista, como nas periodontites, o sucesso do tratamento envolvendo o uso de antibióticos pode não depender da efetividade da droga contra todos os microrganismos presentes. Todavia, se os antibióticos inibem o metabolismo e a multiplicação de bactérias patogênicas predominantes, podem aumentar o potencial dos tecidos periodontais na eliminação de microrganismos residuais, promovendo assim, uma melhora na reparação da ferida periodontal. Dessa forma, antimicrobianos de uso local podem ter um papel importante em sítios que responderam pobremente à terapia mecânica de raspagem dental e aplainamento radicular.

Uma comparação da eficácia relativa da fibra de tetraciclina, gel de metronidazol e minociclina como adjuntos à raspagem dental e aplainamento radicular foi realizada em sítios que não responderam à terapia mecânica (RADVAR et al., 1996; KINANE; RADVAR, 1999). Nesses estudos a raspagem dental e aplainamento radicular foi utilizada como terapia controle. Os três antimicrobianos de liberação local promoveram algum benefício em relação à raspagem dental e aplainamento radicular exclusivamente. Entretanto, apenas a fibra de tetraciclina demonstrou uma vantagem significativa em relação à terapia controle no tratamento de lesões periodontais persistentes.

CONCLUSÕES

Os agentes antimicrobianos de uso local não promovem resultados superiores quando comparados com raspagem dental e aplainamento radicular em bolsas acessíveis à instrumentação periodontal. Todavia, a utilização destes agentes como coadjuvante à terapia mecânica, em sítios que, por diferentes razões, não responderam satisfatoriamente à terapia convencional, pode expressar resultados clínicos e microbiológicos adequados principalmente na terapia de manutenção periodontal.

ABSTRACT

The periodontal disease is caused by infection of the periodontal tissues originated from the increased bacterial plaque, resulting in progressive loss of attachment and alveolar bone destruction. Scaling and root planning is a pre requisite for controlling periodontal infections and, in most cases, it is able to re-establish periodontal healthy. However, scaling and root planning may not eradicate putative periodontal pathogens of the subgingival

area, instead of, these periodontal pathogens were located into periodontal tissues or dentinal tubules. The aim of this study was to evaluate, through a review of literature, local antimicrobials agents that can be associated to scaling and root planning. Then, systemic or local administration of antimicrobials agents may represent an alternative to help mechanical therapy. Local antimicrobial therapy through drugs applied directly into subgingival sites, may minimize adverse reactions from systemic antibiotic administration and also reduces the risk of developing drug-resistant microbial populations. Although drug delivery systems do not provide good results when compared to scaling and root planning, the association of these therapies may enhance the results in sites that do not respond to conventional treatment.

KEY-WORDS: periodontal disease; antimicrobial therapy; local use

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADRIAENS, P. A. et al. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 59, p. 222-230, 1988.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. *Annals of Periodontology*. International Workshop for a classification of periodontal diseases and conditions. v. 4, p. 1-6, 1999.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. The role of controlled drug delivery for periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 71, p. 125-140, 2000.

BADERSTEN, A. et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 11, p. 63-76, 1984.

CIANCIO, S. G. et al. Tissue concentration and localization of tetracycline following site-specific tetracycline fiber therapy. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 63, p. 849-853, 1992.

DEMIREL, K. et al. Topical application of doxycycline in periodontally involved root surfaces in vitro. Comparative analysis of substantivity on cementum and dentin. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 62, p. 312-316, 1991.

EAKLE, W. et al. Depth of penetration in periodontal pockets with oral irrigation. *J. Clin. Periodontol.*, v. 13, p. 39-44, 1986.

GARRETT, S. et al. Two multi-center studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 70, p. 490-503, 1999.

GARRETT, S. et al. The effect of locally delivered controlled release doxycycline or scaling and root planning on periodontal maintenance patients over 9 months. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 71, p. 22-30, 2000.

GOODSON, J. et al. Monolithic tetracycline containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 54, p. 575-579, 1983.

GOODSON, J. Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. *J. Dent. Res.*, Washington, v. 68, p. 1625-1632, 1989.

GOODSON, J. et al. Multi-center evaluation of tetracycline fiber therapy: I. Experimental design, methods and baseline data. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v. 26, p. 361-370, 1991.

JEFFCOAT, M. et al. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depths and improves attachment level compared with scaling and root planning alone. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 69, p. 989-997, 1998.

JEFFCOAT, M. et al. Use of biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adult periodontitis: clinical and radiographic findings. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 71, p. 256-262, 2000.

KINANE, D. F.; RADVAR, M. A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 70, p. 1-7, 1999.

LANGER, R. New methods of drug delivery. *Science*, Washington, v. 249, p. 1527-1533, 1990.

LEKOVIC, R. et al. The effect of metronidazole on human periodontal disease. A clinical and bacteriological study. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 54, p. 476-480, 1983.

LINDHE, J. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

MOMBELLI, A. et al. Topographic distribution of black-pigmenting anaerobes before and after periodontal treatment by local delivery of tetracycline. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 23, p. 906-913, 1996.

NEWMAN, M. et al. A 6-month multicenter study evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planning in maintenance patients: clinical results. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 65, p. 685-691, 1994.

NEEDLEMAN, I. G. et al. Periodontal flap surgery with 25% metronidazole gel (1). Clinical outcomes. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 27, p. 187-192, 2000.

NOYAN, Ü. et al. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 24, p. 158-165, 1997.

ORAPHARMA, INC. Annual Report 2000. p. 4-7, 2000.

PITCHER, G. et al. Access to subgingival plaque by disclosing agents using mouthrinses and direct irrigation. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 7, p. 300-308, 1980.

POLSON, A. M. et al. Multi-center comparative evaluation of subgingivally delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment of periodontitis. II. Clinical results. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 68, p. 119-126, 1997.

RADVAR, M. et al. Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pockets. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 67, p. 860-865, 1996.

RAMS, T. E.; SLOTS, J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 10, p. 139-159, 1996.

RUDHART, A. et al. Local metronidazole application in maintenance patients. Clinical and microbiological evaluation. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 69, p. 1148-1154, 1998.

SAGLIE, R. et al. Bacterial invasion and its role in the pathogenesis of periodontal disease. In: HAMADA, S.; HOLT, S. C.; MCGHEE JUNIOR.; eds. *Periodontal disease: Pathogens and host immune responses*. Tokyo: Quintessence Publishing Co., p. 27-40, 1991.

SLOTS, J.; RAMS, T. E. Microbiology of periodontal disease. In: SLOTS, J.; TAUBMAN, M. A. (ed.). *Contemporary oral microbiology and immunology*. St. Louis: C V Mosby Co., 1992. p. 425-443.

SOSKOLNE, W. A. Subgingival delivery of therapeutic agents in the treatment of periodontal diseases. *Crit. Ver. Oral Biol. Med.*, v. 8, p. 164-174, 1977.

SOSKOLNE, W. et al. Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multi-center study. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 68, p. 32-38, 1997.

SOSKOLNE, W. A. et al. An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the *PerioChip* in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 25, p. 1017-1021, 1998.

STOLLER, N. H. et al. The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery system containing doxycycline compared to systemically delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva, and serum. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 69, p. 1085-1091, 1998.

STOLTZE, K.; STELLFELD, M. Systemic absorption of metronidazole after application of metronidazole 25% dental gel. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 19, p. 693-697, 1992.

TONETTI, M. et al. A controlled multicenter study of adjunctive use of tetracycline periodontal fibers in mandibular class II furcations with persistent bleeding. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 25, p. 737-745, 1998.

WALKER, C. B. Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria: *in vitro* susceptibilities to eight antimicrobial agents. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 56 (suppl.), p. 67-74, 1985.

WALKER, C. B. et al. Effect of metronidazole-containing dental gel on the periodontal microflora. *J. Dent. Res.*, Washington, v. 74 (Spec. Issue), p. 481 (Abstr. 646), 1995.

WALKER, C. B. et al. The effects of sustained release doxyxycline on the anaerobic flora and antibiotic resistant patterns in subgingival plaque and saliva. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 71, p. 768-774, 2000.

WILLIAMS, R. C. et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 72, p. 1535-1544, 2001.