

## CONCEITOS ACTUAIS SOBRE A TERAPIA ANTIMICROBIANA PERIODONTAL

\*CLARA CASTEL-BRANCO, \*\*JORGEN SLOTS,  
\*\*\* GIL ALCOFORADO.

### RESUMO

*A prevenção e o tratamento da periodontite está dependente de um controlo efectivo da microbiota periodontopatogénica. Os agentes patogénicos da doença periodontal estão presentes na região subgingival assim como colonizam a placa supragengival, o dorso da língua e outros locais da cavidade bucal.*

*O controlo da doença periodontal destrutiva exige uma abordagem antimicrobiana que atinja os vários nichos existentes na cavidade oral.*

*O alisamento radicular e a higiene oral adequada constituem uma primeira aproximação para controlar a patologia periodontal.*

*Agentes antimicrobianos administrados sistemicamente ou localmente podem ajudar a suprimir a patologia periodontal seja ela, localizada, ou abrangendo toda a cavidade oral. Testes microbiológicos ajudam o clínico a seleccionar o agente antimicrobiano, ou combinação de agentes, mais eficazes e a verificar o sucesso do tratamento periodontal.*

*Compreender os benefícios e limitações dos vários tipos de antibióticos e terapias anti-sépticas, otimizará a utilidade do tratamento antimicrobiano da periodontite.*

**Palavras chave:** Periodontite, microbiota periodonticopatogénica, agentes anti-microbianos

### ABSTRACT

*Successful prevention and treatment of periodontitis is contingent upon effective control of the periodontopathic microbiota. Periodontal pathogens reside in subgingival sites but also colonize supragingival plaque, tongue dorsum and other oral sites. Controlling destructive periodontal disease warrants a comprehensive antimicrobial approach that targets periodontal pathogens in various microbial niches in the oral cavity. Scaling and root planing along with proper oral hygiene constitute the primary approach to controlling periodontopathogens. Antimicrobial agents administered systemically or locally can help suppress periodontal pathogens in periodontal sites and the entire mouth. Microbiological testing aids the clinician in selecting the most effective antimicrobial agent or combination of agents, and in monitoring effectiveness of periodontal treatment. Understanding the benefits and limitations of systemic and topical antibiotic and antiseptic therapy will optimize the utility of antimicrobial periodontal treatment.*

**Key-words:** Periodontitis, periodontopathic microbiota, antimicrobial agents

### INTRODUÇÃO

A terapia antimicrobiana periodontal é baseada na premissa de que as doenças periodontais

são patologias infecciosas. Desde há mais de 20 anos que os antibióticos sistémicos têm sido usados para suprimir ou erradicar patologias específicas periodontais. Os antisépticos têm uma história de um século na terapia periodontal. Contudo, apesar de recentes resultados prometedores, a utilidade de muitos agentes antimicrobianos no tratamento da periodontite continua incerta. Assim, neste artigo revêm-se os conceitos básicos e abordagens práticas no tratamento antimicrobiano da doença periodontal e tenta-se relatar o conhecimento actualizado a uma comunidade clínica sempre atenta às inovações.

\* DMD. Assistente de Periodontologia da FMDUL

\*\* DDS, DMD, PhD, MS, MBA. Professor de Periodontologia (USC)

Responsável pelo Laboratório de Microbiologia Oral (USC) EUA Vice Reitor para a área de Investigação da Universidade da Califórnia do Sul (USC).USA

\*\*\* DMD, Hd. Professor Associado de Periodontologia da FMDUL Professor Convidado de Periodontologia da Universidade da Califórnia do Sul (USC) EUA

## PATOLOGIAS PERIODONTAIS

A noção de especificidade bacteriana na periodontite é de grande importância no planeamento do tratamento e da prevenção das doenças periodontais. No mínimo, a terapia antimicrobiana periodontal tem de ser capaz de controlar eficazmente os microorganismos patogénicos. *O World Workshop of the American Academy of Periodontology* de 1996 identificou a patogénica significativa de certas bactérias existentes no peridonto <sup>(1)</sup>. Os agentes patogénicos identificados como mais importantes na periodontite são os seguintes: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Bacteroides forsythus*. Os organismos que poderão ter um provável significado patogénico incluem *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, exemplares de *Fusobacterium*, *Eubacterium* e *Treponema* assim como fungos, pseudomonas e vários bastonetes entéricos. Os mesmos agentes patogénicos microbianos têm sido relacionados com a peri-implantite e muitos dos princípios para o tratamento da periodontite são aplicáveis no tratamento dos implantes que falham. Recentes descobertas associaram a doença periodontal destrutiva com algumas viroses (*Cytomegalovirus* e vírus de *Epstein-Barr tipo 1*) <sup>(2)</sup>. Muitas das 400 outras espécies bacterianas que residem nas bolsas periodontais são meros visitantes dos espaços sub-gengivais, tirando vantagem do estado dos tecidos gengivais para aí se estabelecerem e replicarem, não agindo porém como agentes patogénicos responsáveis. Sabe-se que *Streptococcus viridens* têm um papel benéfico na flora microbiana, inibindo o crescimento de agentes patogénicos periodontais.

Aumentando o conhecimento sobre os microorganismos envolvidos na patogénica das doenças periodontais, os clínicos ficarão habilitados a utilizar, com um maior sucesso, terapias antimicrobianas como parte do seu arsenal.

## TRANSMISSÃO DE AGENTES PATOGENICOS PERIODONTAIS

O primeiro passo no processo da doença periodontal é a transmissão de agentes patogénicos

a um hóspede susceptível. A maior parte dos agentes patogénicos periodontais são transmitidos entre os membros de uma família através da saliva <sup>(3)</sup>. Um estudo recente encontrou o mesmo tipo de genotipo de *A. actinomycetemcomitans* em 36% e o mesmo tipo de genotipo de *P. gingivalis* em 20% de casais <sup>(4)</sup>. A transmissão de pais para filhos de *A. actinomycetemcomitans* deu-se em 32% das famílias, ao passo que a transmissão vertical de *P. gingivalis* não foi observada <sup>(4)</sup>. A transmissão intra-familiar de *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* explica em parte o padrão familiar da periodontite e sugere um tratamento periodontal concomitante de toda a família para prevenir a reinfecção. Uma vez que *A. actinomycetemcomitans* pode persistir por mais de 20 anos em locais periodontais não tratados e é o principal agente patogénico nas periodontites de aparecimento precoce e persistente em periodontites adultas <sup>(5)</sup>, seria prudente detectar e erradicar profilacticamente este microorganismo de crianças infectadas.

Os agentes patogénicos periodontais não se localizam apenas na placa bacteriana, mas também no dorso da língua, mucosa jugal e outros espaços orais <sup>(3)</sup>.

Para prevenir a reinfecção de espaços periodontais já tratados, é lógico que se tente erradicar todos os agentes patogénicos de toda a cavidade orofaríngea e não apenas das lesões periodontais.

## ECOLOGIA MICROBIANA PERIODONTAL

A placa bacteriana é um tipo de biofilme, definido como um consórcio de microorganismos, organizado dentro de um exopolímero sobre uma superfície sólida. Os biofilmes são significativos sob o ponto de vista clínico por várias razões, incluindo a própria capacidade de proteger os microorganismos contra o efeito de uma terapia anti-microbiana. Comparados às células planctónicas, os microorganismos dentro de biofilmes multiplicam-se a um ritmo mais lento, o que os torna menos susceptíveis aos agentes antimicrobianos. Devido à difusão restrita, estão menos expostos aos agentes anti-

microbianos, podendo beneficiar de enzimas degradados assim como de outros compostos neutralizantes produzidos pelos microorganismos do biofilme. Podem ainda trocar genes resistentes com outras bactérias do biofilme.

Vários estudos têm descrito diferentes espécies bacterianas que, frequentemente, são sensíveis à Clorhexidina <sup>(6)</sup> e à Iodopovidona <sup>(7)</sup>, já que são capazes de sobreviver por longos períodos de tempo nos biofilmes, expostos a estes agentes. Para vencer o efeito protector dos biofilmes é importante destruir a placa bacteriana subgingival por meios mecânicos (ex. alisamento radicular) coadjuvados por uma terapia antimicrobiana.

A invasão microbiana do tecido gengival constitui outro factor de complicação na terapia tópica. A tetraciclina aplicada subgingivalmente não penetra no tecido conjuntivo subepitelial <sup>(8)</sup>. *A. actinomycetemcomitans* é um organismo que invade o tecido e que não pode ser removido pela tetraciclina ou iodopovidona tópica, mas pode ser erradicado através de um tratamento antibiótico sistémico <sup>(9,10)</sup>.

Os microorganismos patogénicos periodontais localizados nas furcas, demasiado estreitas para serem instrumentadas, dificilmente são atingidos por agentes antimicrobianos tópicos. Além disso os antimicrobianos tópicos também vêm a sua acção muito dificultada nas bolsas periodontais muito profundas.

Pelo contrário, os antibióticos sistémicos que penetram nas bolsas, via fluido gengival, têm potencial para controlar agentes patogénicos nos locais de mais difícil acesso.

É importante reconhecer que a terapia antimicrobiana periodontal induz mudanças na flora microbiana subgingival que poderão perdurar 3, 6 ou mais meses <sup>(11,12)</sup>. Para que os clínicos possam confiar neste tipo de tratamento de curta duração, terá que ser assegurado que os agentes patogénicos subgingivais sejam suprimidos durante os períodos delimitados pelas visitas de manutenção.

## ANTIBIOTICOTERÁPIA PERIODONTAL

Os antibióticos existem naturalmente ou po-

derão ser substâncias orgânicas sintéticas que, a baixa concentração, inibem ou destroem selectivamente os microorganismos. O propósito da terapia antibiótica pode ser terapêutica, profiláctica ou preventiva. O objectivo da antibioticoterapia terapêutica é tratar infecções clínicas já estabelecidas. No tratamento da doença periodontal muitos antibióticos têm indicações terapêuticas.

A terapia profiláctica envolve a administração de agentes antimicrobianos que têm como objectivos uma população de indivíduos susceptíveis a esta doença e cujos critérios de riscos/benefícios e custos/eficácia sejam plenamente satisfeitos.

A prevenção de endocardite bacteriana é o primeiro exemplo da terapia profiláctica antibiótica na nossa clínica. A terapia preventiva envolve terapêutica antimicrobiana a indivíduos com episódios anteriores desta doença, na base de indicações clínicas, epidemiológicas, laboratoriais ou em risco de a contraírem.

Como se descreve acima, a terapia preventiva pode incluir a remoção de *A. actinomycetemcomitans* de adolescentes que sejam irmãos, a quem tenha sido diagnosticada periodontite juvenil localizada ou crianças cujos pais sofrem de periodontite grave.

Prescrever rotineiramente antibióticos para prevenção de complicações infecciosas após cirurgia periodontal não é um uso apropriado da terapia antibiótica preventiva <sup>(13)</sup>.

Na clínica, seleccionar os antibióticos baseados apenas em sinais clínicos, sintomas ou informação epidemiológica é empírica. Devemos basear-nos nos resultados dos testes microbiológicos. Ambas as terapias antimicrobianas, empírica e científica, são utilizadas na prática periodontal. A antibioticoterapia empírica pode ser usada para doenças periodontais, com etiologias microbianas conhecidas, tal como a gengivite necrosante, que é causada por organismos anaeróbios e pode ser tratada com metranidazole. A periodontite juvenil localizada que envolve principalmente *A. actinomycetemcomitans*, pode ser detida pela terapia combinada sistémica de amoxicilina-metranidazole. Contudo, nem mesmo o exame clínico mais

cuidadoso pode descrever os agentes patogénicos prováveis da maior parte das periodontites. Existe uma grande variabilidade de microorganismos capazes de causar destruição periodontal e que apresentam susceptibilidades antimicrobianas diferentes. A complexidade da etiologia microbiana na doença periodontal destrutiva, determina, com muita frequência, a necessidade de recorrer a uma terapêutica antibiótica. Felizmente, a antibioticoterapia na Periodontologia pode ser adiada até que os resultados da cultura, testes de diagnóstico baseados em sondas de DNA e susceptibilidade antimicrobiana, estejam disponíveis. Existem critérios bem definidos para a selecção de antibióticos de acordo com parâmetros percentuais da identificação bacteriana, que nos orienta uma terapêutica esclarecida no tratamento da doença periodontal.

Dispositivos de colocação directa nas bolsas periodontais e de libertação controlada contendo tetraciclina-HCL, doxiciclina, minociclina ou metranidazole estão comercialmente disponíveis em vários países. A utilidade da terapia antibiótica tópica em doentes com periodontite é controversa.

Apesar do eventual benefício em alguns doentes, não é evidente que a terapia antibiótica tópica tenha vantagem sobre o uso de agentes anti-sépticos de largo espectro com um baixo potencial para reacções adversas. Os primeiros poderão causar potenciais problemas como a selectividade da acção antimicrobiana, possível desenvolvimento de resistência e outras reacções adversas.

## TERAPIA ANTI-SÉPTICA PERIODONTAL

Os anti-sépticos são agentes químicos, de largo espectro, que inibem o crescimento de microorganismos nos tecidos vivos. Muitos dos microorganismos orais são altamente susceptíveis aos anti-sépticos comuns, mas as espécies *Pseudomonas*/bacilos entéricos, *Candida*, *Staphylococcus* e *Enterococcus* podem apresentar resistências. Cada um destes grupos de organismos propagam-se 5-30% de pacientes com periodontite do adulto <sup>(16,17)</sup>.

A clorohexidina é provavelmente o anti-séptico mais vulgarmente utilizado no tratamento periodontal. Tem uma eficácia de largo espectro, fixando-se na superfície dos dentes e mucosa oral e apresenta uma baixa irritação; contudo, a sua actividade é dependente do pH e é pouco eficaz na presença de matéria orgânica. Esta última característica pode colocar problemas na utilização em zonas subgingivais contendo altos níveis de proteínas séricas. Alguns organismos periodontais são só moderadamente susceptíveis à clorohexidina <sup>(18)</sup>.

Há mais de 150 anos que as soluções de iodo têm sido usadas como anti-sépticos em variadíssimas áreas da Medicina. Fórmulas recentes têm sido associadas com irritações e colorações. Estes problemas foram ultrapassados com o desenvolvimento de iodofores, sendo o mais usado a iodopovidona (Betadine®). Uma característica significativa do iodo é o extermínio rápido de bactérias e fungos. Há muitas décadas que a iodopovidona é utilizada como um anti-séptico válido no tratamento periodontal <sup>(19)</sup>. Não deve ser administrado a pacientes que demonstrem sensibilidade ao iodo ou que tenham hipertiroidismo, incluindo grávidas ou mães em fase de aleitamento.

Agentes que libertam cloro (hipocloreto de sódio, dióxido de cloro, cloramina-T), flúores, ácidos fénicos e bi-ácidos fénicos (triclosan), compostos quaternários de amónio e peróxido de hidrogénio, têm sido utilizados no tratamento periodontal. Para irrigação subgingival em casa <sup>(19)</sup>, os pacientes podem usar 0.5% de hipocloreto de sódio (Bleach), o qual é aprovado pela *American Dental Association Council on Dental Therapeutics* como um anti-séptico suave <sup>(20)</sup>. Contudo, serão necessários mais dados que determinem a real eficácia destes anti-sépticos no tratamento das doenças periodontais.

## SELECCÃO DOS AGENTES ANTIMICROBIANOS NA TERAPIA PERIODONTAL

Ao decidir qual dos agentes antimicrobianos a usar na terapia periodontal, o clínico deve

consultar informação de várias fontes apoiada em evidência científica. Embora a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos tenha aprovado o valor específico de alguns produtos antimicrobianos, a sua acção no tratamento periodontal poderá não estar completamente esclarecida.

A eficácia do tratamento da periodontite pode ser difícil de determinar e está repleta de dificuldades, ao passo que o sucesso do tratamento da gengivite é relativamente fácil de avaliar. O tratamento periodontal tem como objectivo estabilizar a perda de inserção que poderá ser comprovada através de sondagens seriadas. São necessários valores de sondagem superiores a 2-3 mm para que se possa estabelecer existência de destruição periodontal. No entanto, a redução da inflamação da gengiva, por si só, pode resultar em diminuição dos valores da sondagem mesmo que os níveis de inserção histológica se mantenham inalterados. Esta grande variação no nível de inserção, juntamente com a baixa incidência de recidivas, na maior parte dos indivíduos, implica um tratamento muito prolongado para que se possa determinar a sua eficácia. Infelizmente, muitos estudos sobre o tratamento da doença periodontal têm duração entre um a dois anos, o que é notoriamente insuficiente.

Um potencial risco associado ao uso dos agentes antimicrobianos é o aparecimento da resistência das bactérias patogénicas. A resistência aos agentes antimicrobianos pode ser uma propriedade intrínseca do organismo, adquirida por mutação, aquisição de plasmídeos ou por transposição. A maior parte da resistência antimicrobiana é de natureza intrínseca, mas têm aparecido muitos tipos de resistência adquiridas. A flora microbiana das bolsas periodontais mostram um aumento de resistência a muitos dos antibióticos vulgarmente utilizados<sup>(21)</sup>, podendo colocar problemas no tratamento das infecções orais e na profilaxia da endocardite. Uma das formas de resolver o progressivo aumento da resistência aos antibióticos é fazer a sua prescrição só, e quando, os anti-sépticos comuns e o tratamento mecânico não forem suficientes para controlar a infecção periodontal.

A terapia periodontal antimicrobiana pode levar a uma superinfecção por fungos, pseudomonas e bacilos entéricos, organismos que são frequentemente resistentes aos antibióticos comuns e até alguns agentes anti-sépticos. A terapia antibiótica sistémica pode causar superinfecção, não só na cavidade oral, mas também vaginal e noutras partes do organismo. Quanto mais longa é a terapia, maior o risco de superinfecção. Pacientes com Sida, ou com outras imunodeficiências, têm um risco significativamente maior para a superinfecção. A informação sobre a terapia periodontal antimicrobiana é baseada no estudo sistemático de pacientes periodontais, medicamente saudáveis, já que não pode ser aplicada a pacientes que sejam susceptíveis a superinfecções microbianas.

## ESBOÇO DO TRATAMENTO PERIODONTAL ANTIMICROBIANO

A terapia periodontal antimicrobiana deverá ser de curta duração e utilizando um arsenal de agentes antimicrobianos bem tolerados, cada um demonstrando elevada actividade antimicrobiana, e administrados de forma a afectar simultaneamente os agentes patogénicos que residem nos diferentes nichos orais.

Para desenvolver uma correcta abordagem do tratamento periodontal, é importante ter em consideração uma visão global da doença infecciosa, a partir da comunidade para a família, da família para cavidade oral de um indivíduo e, finalmente, para locais específicos da cavidade oral desse indivíduo.

As recomendações para a utilização do tratamento antimicrobiano como parte integrante da terapia periodontal, que a seguir se descrevem, são baseadas em princípios aceites para terapêuticas anti-infecciosas e em dados resultantes da investigação periodontal. As recomendações deverão ser continuamente revistas, em consonância com o desenvolvimento dos conhecimentos sobre a flora microbiana periodontal e da disponibilidade de novos meios para controlar ou curar as infecções periodontais.

Quadro 1 – Estratégia para a Terapia Antimicrobiana Periodontal

Itens	Terapia Preparatório	Terapia de Intervenção	Terapia de Suporte Periodontal
Diagnóstico	[ ]		[ ]
Tratamento dos familiares	[ ]		
Correcção dos factores contributivos	[ ]		
Instrução de higiene oral	[ ]	[ ]	[ ]
Alisamento radicular	[ ]	[ ]	[ ]
Betadine® subgingival		[ 5 min ] [ 5 min ]	[ 5 min ]
Bochechos com Chlorohexidina		[ 14 dias ]	[ 7 dias ]
Cirurgia periodontal (se necessária)		[ ]	
Antibioticoterápia sistémica (se necessária)		[ 5 - 8 dias ]	
		Dia 0 [ ] Dia 7 [ ] Dia 14 [ ]	Todos 3-4 meses

A tabela 1 propõe um modelo para a terapia antimicrobiana periodontal que atinja os agentes patogénicos periodontais a nível da comunidade (tratamento dos membros da família), de toda a cavidade oral (lavagens com cloro-hexidina, antibióticos sistémicos, e limpeza da língua), da placa supragengival (instruções de higiene oral, lavagens com cloro-hexidina) e do biofilme subgingival (alisamento radicular, irrigação com Betadine®, cirurgia periodontal e antibióticos sistémicos). O modelo permite uma escolha individual para as técnicas cirúrgicas, antibióticos e anti-sépticos.

**Sugestões práticas** <sup>(22)</sup>

- Os factores coadjuvantes da doença periodontal devem ser avaliados num tratamento preparatório; estes incluem correcção de restaurações mal contornadas, margens em excesso, ausência de contactos, oclusão em desarmonia e patologia endodôntica, bem como a implementação de programas anti-tabágicas.
- A destartarização e o alisamento radicular subgingival não deverão ser efectuados em bolsas cujos valores de sondagem sejam iguais ou inferiores a 3 mm, pois provavel-

mente traumatizarão o periodonto e causarão perda de inserção.

- A solução anti-séptica de iodo pode ser usada em conjugação com a destartarização ultra-sónica e na irrigação subgingival. O iodo, usado na destartarização ultra-sónica, é preparado, misturando uma parte de Betadine® com nove partes de água. A solução de iodo para aplicação subgingival por meio de uma seringa de irrigação equipada com uma cânula é preparada em partes iguais de água e Betadine®. A solução subgingival de Betadine® deverá permanecer nas bolsas periodontais pelo menos durante 5 minutos. Aplicações repetidas com seringa, com a eventual colocação prévia de fio de retracção, poderão assegurar a retenção de Betadine® nas bolsas periodontais.
- O hipocloreto de sódio (0.5%), para irrigação subgingival em casa, pode ser preparado adicionando uma parte de 2% de hipocloreto de sódio com três partes de água, sendo aplicado via irrigadores orais, comercialmente disponíveis.
- Os bochechos com 10-15 ml de uma solução de cloro-hexidina a 0.12 – 0.2% poderão ser efectuados durante 30 segundos, duas vezes

por dia, em algumas circunstâncias.

- A terapêutica com um único agente antibiótico inclui metranidazole (500mg/3x ao dia, durante 8 dias), clindamicina (300mg/ 2x ao dia, durante 8 dias) e ciprofloxacina (500mg/2x ao dia, durante 8 dias - dosagem para adulto). Terapêuticas com combinação de agentes antibióticos incluem metranidazole e amoxicilina (250 mg cada / 3x ao dia, durante 8 dias) e metranidazole e ciprofloxacina (500mg cada/ 2x ao dia, durante 8 dias). A ingestão de alimentos não interfere com a actividade destes antibióticos, apenas a azitromicina, quinolonas e tetraciclina devem ser tomados uma hora antes ou duas horas após a ingestão de alimentos. Testes microbiológicos ajudarão a determinar quais das possibilidades, acima mencionadas, deverão ser utilizadas. Por vezes, poderemos ter que optar por outros antibióticos, caso os testes microbiológicos assim o determinem.

## OBSERVAÇÕES FINAIS

É realístico imaginar o desenvolvimento dos tratamentos antimicrobianos não evasivos que efectivamente controlem e, possivelmente curem, todos os tipos de doenças periodontais. Recentemente, a profissão de médico dentista tem testemunhado tentativas para desenvolver terapêuticas antimicrobianas periodontais que são previsivelmente eficazes, seguras e aceites pelos pacientes. O presente artigo sugere o desenvolvimento de terapias periodontais antimicrobianas que tenham em conta o eco-sistema do paciente e a sua cavidade oro-faríngea. A estratégia proposta, depende de um tratamento antimicrobiano a curto prazo, utilizando um conjunto de agentes antimicrobianos bem tolerados e administrados de maneira a afectar simultaneamente agentes patogénicos residindo em diferentes nichos ecológicos orais, seguida de visitas de manutenção regulares, dando ênfase a uma terapia anti-infecciosa. A pesquisa sobre o tipo de drogas, dosagens, duração e modo de administração capazes de eliminar ou suprimir agentes patogénicos periodontais na

cavidade oro-faríngea é muito encorajadora.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zambon JJ. Periodontal diseases: microbial factors. *Ann Periodontol* 1996; 1:879-925.
2. Contreras A, Slots J. Herpesviruses in human periodontal disease. *J Periodontal Res* 2000; 35:2-15.
3. Asikainen S, Chen C. Oral ecology and person-to-person transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000 1999; 20: 65-81.
4. Askainen S, Chen C, Slots J. Likelihood of transmitting *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in families with periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11: 387-94.
5. Slots J, Ting M. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol* 2000 1999; 20: 82-121.
6. Marrie TJ, Costerton JW. Prolonged survival of *Serratia marcescens* in chlorhexidine. *Appl Environ Microbiol* 1981; 42: 1093-1102.
7. Anderson RL, Vess RW, Panlilio AL, Favero MS. Prolonged survival of *Pseudomonas cepacia* in commercially manufactured povidone-iodine. *Appl Environ Microbiol* 1990; 56: 3598-3600.
8. Ciancio SG, Cobb CM, Leung M. Tissue concentration and localization of tetracycline following site-specific tetracycline fiber therapy. *J Periodontol* 1992; 63: 849-853.
9. Slots J, Rosling BG. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 465-486.
10. Van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol* 2000 1996; 10: 45-78.
11. Slots J, Mashimo PA, Levin MJ, Genco RJ. Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol* 1979; 50: 495-509.

12. Socransky SS, Haffeejee AD, Ximenez-Fyvie LA, Feres M, Mager D. Ecological considerations in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* periodontal infections. *Periodontol 2000* 1999; 20: 341-362.
13. Pallasch TJH, Slots J, Antibiotic prophylaxis and medically compromised patient. *Periodontol 2000* 1996; 10: 107-138.
14. Slots J, Van Winkelhoff AJ. Antimicrobial therapy in periodontics. *J Calif Dent Assoc.* 1993; 21: 51-56.
15. Slots J, Systemic antibiotics in periodontics ( Am Acad Periodontol position paper ) *J Periodontol* 1996; 67: 831-838.
16. Slots J, Feik D, Rams TE. Age and sex relationships of superinfecting microorganisms in periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 305-308
17. Rams TE, Feik D, Young V, Hammond BF, Slots J. Enterococci in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7: 249- 252.
18. Slots J, Rams TE, Schonfeld SE. In vitro activity of chlorhexidine against enteric rods, pseudomonads and acinetobacter from human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1991; 6: 62-64
19. Rams TE, Slots J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontol 2000* 1996; 10: 139-270.
20. American Dental Association: Accepted dental therapeutics, 39th edn. Chicago: American Dental Association, 1982: 270.
21. Walker CB. Selected antimicrobial agents: mechanism of action, side effects and drug interactions. *Periodontol 2000* 1996; 10: 12-28.
22. Jorgensen MG, Slots J. Practical antimicrobial periodontal therapy. *Compendium Cont Educ Dent* (in press).