



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA – UEPB  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**RAYANE SOUZA SANTOS**

**EFICÁCIA DA ANTIBIOTICOTERAPIA SISTÊMICA UTILIZADA NO  
TRATAMENTO DA PERIODONTITE REFRATÁRIA - UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**CAMPINA GRANDE – PB**

**2014**

RAYANE SOUZA SANTOS

**EFICÁCIA DA ANTIBIOTICOTERAPIA SISTÊMICA UTILIZADA NO  
TRATAMENTO DA PERIODONTITE REFROTÁRIA - UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Odontologia na Universidade Estadual  
da Paraíba, em cumprimento a exigência  
para obtenção do Grau de Bacharel  
em Odontologia.  
Sob orientação do Professor Dr.  
Carlos Frederico Moraes Sarmento.

**CAMPINA GRANDE – PB**

**2014**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

S237e Santos, Rayane Souza.  
Eficácia da antibioticoterapia sistêmica utilizada no tratamento da periodontite refratária - uma revisão sistemática [manuscrito] / Rayane Sousa Santos. - 2014.  
35 p. : il. color.

Digitado.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.  
"Orientação: Prof. Dr. Carlos Frederico Moraes Sarmento, Departamento de Odontologia".

1. Periodontia. 2. Antibioticoterapia sistêmica. 3. Tratamento periodontal. I. Título.

21. ed. CDD 617.632

RAYANE SOUZA SANTOS

**EFICÁCIA DA ANTIBIOTICOTERAPIA SISTÊMICA UTILIZADA NO  
TRATAMENTO DA PERIODONTITE REFRACTÁRIA - UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

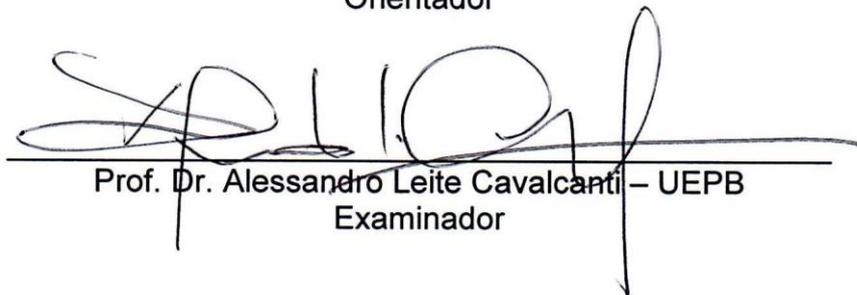
Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Odontologia na Universidade Estadual  
da Paraíba, em cumprimento a exigência  
para obtenção do Grau de Bacharel  
em Odontologia.

APROVADO EM 11/12/2014

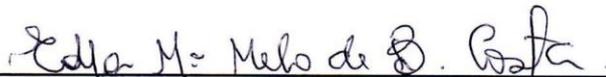
**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Carlos Frederico Moraes Sarmiento – UEPB  
Orientador



Prof. Dr. Alessandro Leite Cavalcanti – UEPB  
Examinador



Profª. Drª Edja Maria Melo de Brito Costa - UEPB  
Examinadora

**CAMPINA GRANDE – PB  
2014**

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor do meu destino, pela força e coragem durante toda esta longa caminhada, aos meus pais, Haroldo e Roseane, e ao meu irmão Haryson.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus que me deu forças e coragem para continuar na caminhada árdua durante esses anos de graduação.

Aos meus pais, Haroldo Santos e Roseane Santos, que em nenhum momento mediram esforços para que eu pudesse continuar no curso, sempre me ajudando e incentivando com atitudes e palavras que me impulsionaram em meu crescimento.

Ao meu professor e orientador Dr. Carlos Frederico Moraes Sarmiento pela paciência, apoio e confiança durante todo esse tempo. E no empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

A minha amiga e dupla de curso, Ingrid Thays de Melo Silveira, a qual sempre se manteve ao meu lado em todos esses anos de caminhada, em momentos de felicidade e de dor, que não contém esforços para fazer o bem a quem está ao seu lado.

Aos meus amigos de curso, Andrea Teles, Cibelle Aleixo, Lillian Macêdo, Mariana Matos, Mateus Medeiros, Rafael Bruno, Rayssa Maia, Kivia Muniz, Renan Montenegro, por terem sido companheiros de trabalhos/clínicas e irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes na minha vida.

Ao meu namorado, Aroldo Júnior, que se manteve paciente nos momentos de estresse, que de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades.

Agradeço a todos os professores por terem me proporcionado o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim e a minha turma, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender e ser uma pessoa melhor.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da identificação, inclusão e exclusão de estudos. Baseado em Moher et al, 2009. ....	18
Figura 2 - Resumo das Características Metodológicas e os Resultados dos Estudos Seleccionados .....	20

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Palavras-chave, sinônimos em português.....	15
Tabela 2 - Sequência de Estratégia de Busca .....	15
Tabela 3 - Risco de Viés .....	17
Tabela 4 - Resultados da Busca nas Bases de Dados.....	19
Tabela 5 - Análise do Risco de Viés.....	23

## LISTA DE SIGLAS / ABREVIATURAS

**AA** - Agregatibacter actinomicetemcomitans

**AAP** - Academia Americana de Periodontia

**DP** - Doença Periodontal

**ECR** - Estudo Clínico Randomizado

**FG** - Fluído Gengival

**IC** - Inserção Clínica

**IG** - Índice Gengival

**IP** – Índice de Placa

**PIC** - Perda de Inserção Clínica

**PS** - Profundidade de Sondagem

**PR** Periodontite Refratária

**SC** - Série de casos

**SS** Sangramento à Sondagem

## SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	13
2 - OBJETIVO .....	14
4 - MATERIAIS E MÉTODOS .....	15
4.1 – Seleção de Estudo.....	15
4.2 – Coleta de Dados e Avaliação de Qualidade .....	16
5 - RESULTADOS.....	18
6 - DISCUSSÃO.....	28
6.1 – Limitações do estudo .....	30
7 – CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	31
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	32

# EFICÁCIA DA ANTIBIOTICOTERAPIA SISTÊMICA UTILIZADA NO TRATAMENTO DA PERIODONTITE REFRACTÁRIA- UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## RESUMO

Periodontite Refratária (PR) não é uma doença específica e sim um termo reconhecido pela Academia Americana de Periodontia (AAP) para descrever qualquer tipo de doença periodontal (DP) destrutiva em um paciente que, quando monitorado longitudinalmente, apresenta perda de inserção adicional, apesar de ter sido submetido a tratamento convencional considerado de padrão adequado. A meta principal do tratamento da Periodontite Refratária é interromper, ou pelo menos retardar a sua progressão, o que tem envolvido a utilização de antibioticoterapia sistêmica junto à terapia mecânica convencional. No entanto, o uso de tais agentes antimicrobianos é baseado em evidências científicas sólidas e se eles de fato contribuem para um maior sucesso ainda não está claro. O objetivo do presente trabalho, portanto, foi avaliar, por meio de uma revisão sistemática, a evidência de que a associação da antibioticoterapia sistêmica ao tratamento mecânico convencional aumenta a eficácia da terapia periodontal na resolução destes casos refratários. Os artigos utilizados para análise foram obtidos a partir de pesquisas nas bases eletrônicas Bireme (Cochrane –Central Register of Controlled Trials, Scielo, BBO e Lilacs), e Medline - PubMed utilizando termos de busca em inglês e português. Para chegar aos artigos que foram analisados na íntegra, estes foram submetidos a uma triagem inicial baseada primeiro, no seu título e, em seguida, no conteúdo do seu resumo, de acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Apenas estudos clínicos de intervenção foram considerados. Uma terceira e última triagem foi então realizada lendo-se os artigos remanescentes na íntegra. A força da evidência científica produzidas por estes foi avaliada seguindo a ferramenta para exame do “risco de vieses” do Cochrane Collaboration Group. Todas as etapas de triagem foram realizadas de forma independente por dois examinadores e o grau de concordância foi baseado no cálculo de Kappa, que teve como resultado por título, resumo e triagem do artigo completo, respectivamente, 0,463 (concordância moderada), 0,859 (concordância quase perfeita) e 0,56 (concordância moderada). A concordância entre os 02 examinadores independentes para o risco de viés nos estudos avaliados foi “perfeita”. Todos os estudos relataram

melhora nos parâmetros periodontais com o uso de antibioticoterapia sistêmica suplementar. Redução adicional em profundidade (PD), perda de inserção clínica (PIC) sondagem e sangramento à sondagem (SS) estavam entre os benefícios identificados. Houve, no entanto, uma variação considerável no desenho do estudo, no agente antibiótico utilizado e no nível de prova produzida. Entre os estudos analisados, 01 apresenta um baixo risco de viés, 03 são de alto risco de viés e em 02 o risco não é claro. Portanto, embora os estudos analisados nesta revisão relataram maior sucesso no tratamento da periodontite refratária com antibioticoterapia sistêmica adjunta, a qualidade geral da prova produzida não permite afirmar, de forma inequívoca, que há um benefício adicional.

**Palavras-chave:** Periodontite refratária; Antibioticoterapia sistêmica; Tratamento periodontal.

## 1- INTRODUÇÃO

A chamada Periodontite Refratária não é uma doença específica e sim um termo que pode ser aplicado para descrever qualquer tipo de periodontite em que perda de inserção continua ocorrendo mesmo depois de tratamento periodontal convencional bem realizado (KARIMBUX, 2012). A terapia periodontal convencional frequentemente inclui um ou mais dos seguintes procedimentos: Educação do paciente sobre a doença e instrução sobre controle pessoal do biofilme; Raspagem e alisamento radicular; Uso de agentes antimicrobianos locais e/ou sistêmicos, eliminação ou correção de restaurações defeituosas e outros fatores de retenção do biofilme; Terapia cirúrgica, extração de dentes não recuperáveis, terapia oclusal, controle e manutenção periodontal.

A terapia convencional é eficaz no tratamento de uma grande maioria de indivíduos com periodontite (CARRANZA, 2004). No entanto, reconhece-se agora que, num pequeno número de casos (0,5 - 4%) indivíduos que se submetem ao tratamento convencional não eliminam ou controlam a doença (Kornman et al, 1996). Apesar de não ser considerada como uma doença específica pela Academia Americana de Periodontia (AAP, 2000) Classificação e Condições de Doenças Periodontais, a AAP definiu pacientes com periodontite que respondem mal ao tratamento convencional como tendo "Periodontite refratária".

Tem sido proposto que a periodontite refratária pode ocorrer como uma consequência da não eliminação de reservatórios microbianos intraorais de infecção, como resultado da ação ou superinfecção por patógenos oportunistas ou ainda como resultado de uma queda na resistência dos mecanismos de defesa do hospedeiro por razões desconhecidas (AAP, 2000).

O diagnóstico de Periodontite Refratária só deve ser feito após um tempo apropriado para avaliação dos resultados da terapia ativa (4-8 semanas), em pacientes que executam de forma satisfatória os procedimentos de higiene oral recomendados e que seguem um programa de controle e manutenção rigoroso. O diagnóstico de Periodontite Refratária não deve ser dado a pacientes que receberam terapia convencional incompleta ou inadequada ou que são portadores de condições

sistêmicas que aumentam a susceptibilidade a infecções tais como diabetes mellitus, desordens imunossupressoras, algumas discrasias sanguíneas e gravidez. Também não é apropriado na presença de áreas localizadas de rápida perda de inserção associada a fatores como fraturas radiculares, doenças pulpares retrógradas, impacção de corpos estranhos ou anomalias radiculares. Por último, também não se aplica naqueles casos em que há recorrência da doença após vários anos de manutenção de um estado de saúde periodontal (AAP, 2000).

Um aspecto chave do tratamento parece ser a administração de antibioticoterapia sistêmica. Isto tem sido sugerido por um número de estudos que parecem indicar que o controle da doença é frequentemente conseguido com o uso coadjuvante de antibióticos (HAFAJEE et al, 2004; WINKEL ETA al, 1997). Embora um número de antibióticos diferentes tenha sido utilizado empiricamente no tratamento da PR com resultados variáveis, um regime antibiótico padrão, no entanto, ainda não foi identificado. Isto parece ser explicado por uma grande heterogeneidade no perfil microbiológico dos pacientes com Periodontite Refratária. Embora patógenos putativos da DP geralmente estejam presentes em altos números, espécies não usuais também podem ser encontradas em níveis significativos (COLOMBO et al, 2013) A escolha de um antibiótico eficaz é complicado adicionalmente pelo fato destes pacientes terem frequentemente uma história de várias tentativas de controlar a doença com diferentes antibióticos, o que pode resultar na emergência de resistência bacteriana (KARIMBUX, 2012). É por esta razão que diferentemente do que ocorre no uso de antibioticoterapia sistêmica no tratamento de outras formas de DP, tem sido recomendado que testes microbiológicos e de sensibilidade a antibióticos sejam realizados para a seleção de um agente antimicrobiano adequado (SHADDOX e WALKER, 2009; SLOTS, 2004).

## **2 - OBJETIVO**

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a evidência científica que suporta o uso de antibióticos sistêmicos no tratamento da periodontite refratária. Durante o processo, a eficácia de agentes específicos e da utilização de antibiograma para a escolha do antibiótico também foi investigada.

## 4 - MATERIAIS E MÉTODOS

Uma busca de artigos foi realizada utilizando as bases eletrônicas Bireme (Cochrane – Central Register of Controlled Trials e Database of Systematic Reviews, Scielo, BBO e Lilacs), Medline - PubMed para identificação de artigos de interesse publicados até outubro de 2013. As palavras chaves (em inglês e português) que foram utilizadas, assim como, a estratégia de busca aplicada está indicada abaixo, nas tabelas 01 e 02.

**Tabela 1 - Palavras-chave, sinônimos em português.**

<b>PALAVRAS-CHAVE EM INGLÊS</b>	<b>SIGNIFICADO EM PORTUGUÊS</b>
“Chronic Refractory Periodontitis”	“Periodontite Crônica Refratária”
“Aggressive Refractory Periodontitis”	“Periodontite Agressiva Refratária”
“Refractory Periodontitis”	“Periodontite Refratária”
“Systemic Antibiotics”	“Antibióticos Sistêmicos”
“Microbial testing”	“Teste Microbiológico”

**Tabela 2 - Sequência de Estratégia de Busca**

Busca #1 “Chronic Refractory Periodontitis” / “Periodontite Crônica Refratária”	Busca #5: “Systemic Antibiotics” AND #2 / “Antibióticos Sistêmicos” e #2
Busca #2: “Aggressive Refractory Periodontitis” / “Periodontite Agressiva Refratária”	Busca #6: “Systemic Antibiotics” AND #3 / “Antibióticos Sistêmicos” e #3
Busca #3: “Refractory Periodontitis” / “Periodontite Refratária”	Busca #7: “Microbial Testing” AND #1 OR #4 / “Teste Microbiológico” e #1 ou #4
Busca #4: “Systemic Antibiotics” AND #1 / “Antibióticos Sistêmicos” e #1	Busca #8: “Microbial Testing” AND #2 OR #5 / “Teste Microbiológico” e #2 ou #5
	Busca #9: “Microbial Testing” AND #3 OR #6 / “Teste Microbiológico” e #3 ou #6

### 4.1 – Seleção de Estudo

Critérios de inclusão gerais que quando identificáveis foram levados em consideração em todas as etapas de triagem/seleção dos estudos foram: 1) Serem estudos clínicos de intervenção em humanos e 2) A população estudada incluir pacientes explicitamente diagnosticado como portadores de periodontite refratária 3) Em pelo menos um dos grupos experimentais o paciente recebeu como droga apenas o antibiótico sistêmico. 4) apresentarem resultados do efeito da intervenção sobre parâmetros clínicos relevantes à periodontite e 5) estudo com acompanhamento de no mínimo 06 (seis) meses.

Usando um protocolo pré-definido, todas as etapas descritas a seguir foram realizadas de forma independente por 02 (dois) examinadores previamente calibrados (RS e RM). Após a identificação e eliminação de artigos duplicados nas diferentes bases de dados, a triagem dos artigos foi iniciada levando-se em consideração o título de cada artigo. Para o artigo não ser excluído este deveria ter no seu título uma das palavras chaves ou combinações de palavras chaves indicadas acima ou algum sinônimo ou termo que tivesse relevância para o assunto de interesse. O grau de concordância inter-examinador foi determinado pelo cálculo do coeficiente de Kappa. Em seguida os examinadores discutiram sobre os títulos em que não houve concordância e um consenso foi alcançado em relação à eliminação ou consideração adicional do artigo na etapa seguinte. Foi procedida então uma triagem de artigos remanescentes baseados nos seus resumos, de acordo com os critérios de inclusão gerais já expostos no início. Estudos *in vitro* ou em animais foram descartados, assim como estudos em que nenhuma forma de tratamento foi administrada. O nível de concordância inter-examinador e resolução de casos em que não houve concordância também foram calculados e resolvidos como já descritos acima. A etapa seguinte foi então a seleção/eliminação de artigos após suas leituras na íntegra. Tanto os artigos que não satisfizeram os critérios de inclusão gerais foram eliminados, quanto novos artigos identificados para avaliação também através de leitura na íntegra. Estes últimos foram artigos mencionados nos textos lidos na íntegra e que não tinham sido identificados previamente nas buscas iniciais das bases eletrônicas.

#### **4.2 – Coleta de Dados e Avaliação de Qualidade**

Dois investigadores independentes (RS e RM) realizaram a coleta de dados e avaliação da qualidade. De cada artigo a seguinte informação foi coletada: a) Nome dos autores; b) ano de publicação; c) desenho do estudo; d) participantes (número, idade e história de tratamento anterior); e) intervenções aplicadas; f) método de avaliação (incluindo o período de acompanhamento) e g) resultados obtidos. A avaliação de qualidade metodológica de cada estudo foi realizado utilizando a ferramenta Colaboração Cochrane para avaliar o risco de viés de ensaios clínicos randomizados (HIGGINS & GREEN, 2011).

Assim, a avaliação levou em conta:

- Geração de seqüência randômica;
- Ocultação da alocação;
- Mascaramento adequado de todos os envolvidos;
- Integridade de dados sobre resultados;
- Relatório seletivo e outras fontes de viés.

O risco global de viés fornecido para cada artigo e através dos estudos baseou-se nas seguintes diretrizes recomendadas no Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas (2011):

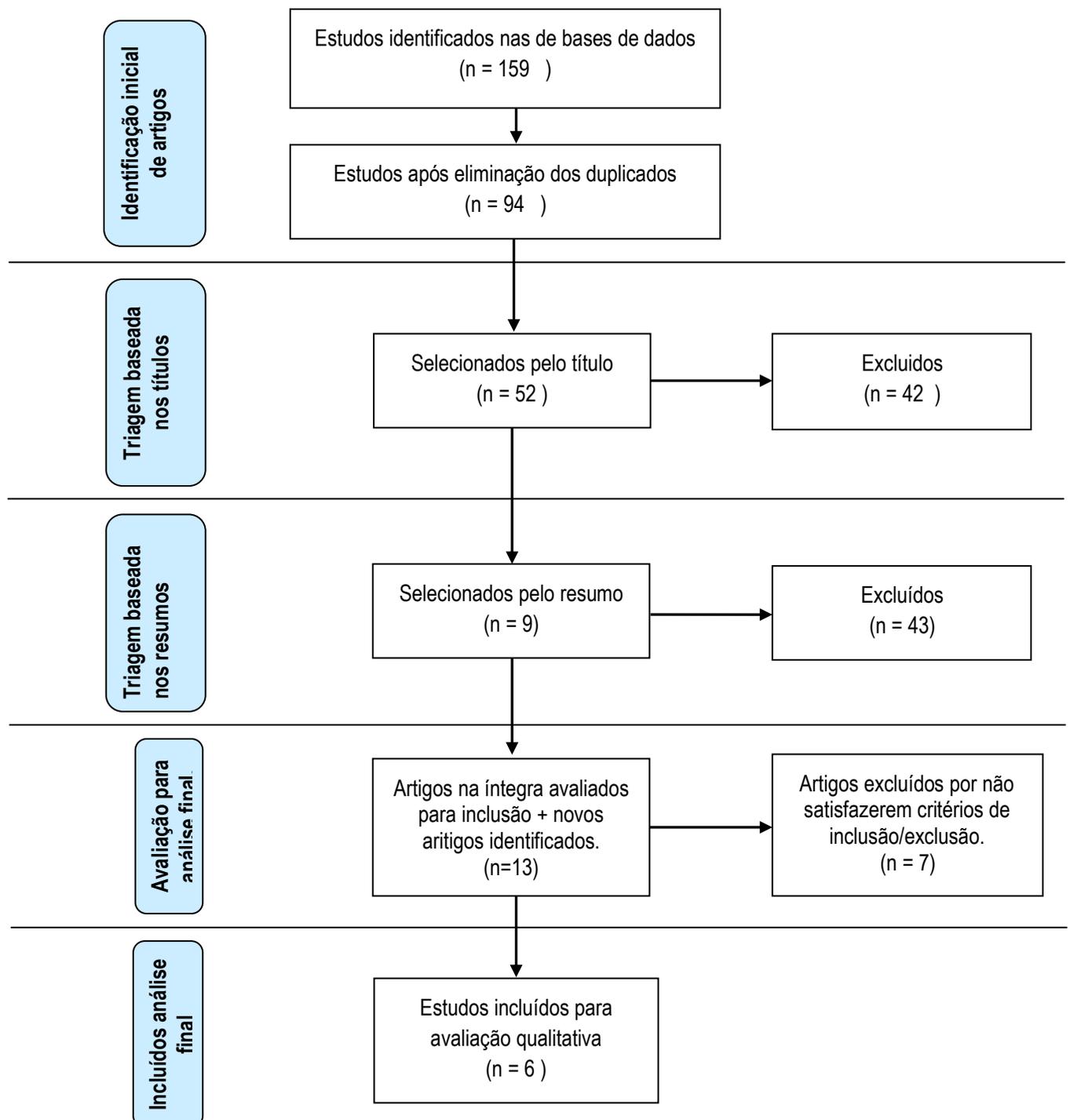
**Tabela 3 - Risco de Viés**

Risco de Viés	Interpretação	Dentro do Estudo	Conjunto dos Estudos
Baixo Risco de Viés	Viés é plausível, mas que provavelmente não afetam os resultados de forma significativa.	Risco baixo de viés em todos os parâmetros chave.	Maior parte da informação é de estudos de baixo risco de vieses.
Risco não Claro de viés	Viés plausível que levanta dúvidas sobre os resultados.	Risco de viés não claro em um ou mais parâmetros chaves.	Maior parte da informação é de estudos de baixo risco, ou risco não claro de vieses.
Alto Risco de Viés.	Viés plausível que diminui a confiança nos resultados.	Risco alto de viés em um ou mais parâmetros chaves.	A proporção de informação de estudos de alto risco de viés é suficiente para afetar a interpretação dos resultados.

## 5 - RESULTADOS

O processo geral utilizado para a seleção dos artigos utilizados na análise final é mostrado na Figura 01.

**Figura 1 - Fluxograma da identificação, inclusão e exclusão de estudos. Baseado em Moher et al, 2009.**



Usando a estratégia de busca estabelecida, artigos de importante relevância foram identificados em todas as bases de dados investigadas (Tabela 4). A maioria dos artigos foram identificados utilizando a base de dados Pubmed (n = 89) e a base de dados que rendeu o menor número de artigos foi a Scielo (01). Quanto ao uso de palavras-chave ou combinações específicas um maior número de artigos foi identificado por meio de protocolos de busca # 2, # 6 e # 3, enquanto protocolos # 7 e # 8 foram os menos efetivos.

**Tabela 4 - Resultados da Busca nas Bases de Dados**

	<b>Cochrane</b>	<b>Scielo</b>	<b>BBO</b>	<b>Lilacs</b>	<b>Pubmed</b>	<b>Total</b>
Busca# 1	10		03	02	06	21
Busca# 2	04		03	02	29	38
Busca# 3	20	01	05	05	20	51
Busca# 4	03		01	01	03	08
Busca# 5			01	01	05	
Busca# 6	05		01	01	24	31
Busca# 7						
Busca# 8						
Busca# 9				01	02	03
<b>TOTAL</b>	<b>42</b>	<b>01</b>	<b>14</b>	<b>13</b>	<b>89</b>	<b>159</b>

Após a eliminação de estudos identificados como duplicados 94 estudos foram submetidos à triagem baseada por título. Destes, 42 foram eliminados por não preencherem os critérios de inclusão estabelecidos. Assim, 52 artigos foram submetidos à triagem baseada por resumo resultando na seleção de 09 (nove) artigos para análise baseada em texto completo. Os coeficientes de Kappa usados para medir os níveis de concordância interexaminadores para o título e triagem por resumo foram 0,46 e 0,85, respectivamente.

Na fase seguinte, uma nova análise dos critérios de inclusão foi realizada por consideração ao artigo completo, resultando na eliminação de quatro artigos. Durante esta investigação foram identificados mais 04 (quatro) artigos, que também foram avaliados quanto à realização dos critérios de inclusão. Destes, 02 não preencheram os critérios mínimos estabelecidos e outro estudo (Gordon et AL, 1985) foi eliminado, pois seus dados foram incluídos em um artigo posterior selecionados para avaliação final (Gordon et AL, 1990). Assim, apenas 06 estudos chegaram à fase final de análise - avaliação metodológica.

De forma resumida, os 06 (seis) artigos avaliados na íntegra consistiram de um ensaio clínico randomizado, um estudo antes-depois controlado, um antes-depois não controlado, dois estudos do tipo “time-series” e um estudo de séries de casos.

A Figura 02 resume os principais aspectos de cada estudo, ao passo que a avaliação da qualidade da sua respectiva metodologia é apresentada na Tabela 05.

**Figura 2 - Resumo das Características Metodológicas e os Resultados dos Estudos Selecionados**

<b>Estudo</b>	<b>Projeto</b>	<b>Participantes</b>	<b>Intervenções</b>	<b>Método de Avaliação</b>	<b>Resultados</b>
Gordon et al 1990	A comparação dos parâmetros clínicos pré e pós-intervenção (2 anos de acompanhamento).	30 pacientes com periodontite adulta com histórico de tratamento sem sucesso com a raspagem, a	Apenas raspagem ou raspagem + administração de 150 mg de clindamicina por 7 dias. O antibiograma	Avaliação da perda de inserção e sangramento à sondagem. Estatística após a realização da análise.	Reduções de perda de inserção média e no percentual de sítios com sangramento à sondagem. Aumento do

	Inicialmente, os pacientes foram submetidos a raspagem, servindo assim como seus próprios controles.	cirurgia periodontal e uso de tetraciclina	foi realizado na pré-intervenção.		período para detectar nova doença ativa.
Winkel et al 1997	Avaliação de parâmetros clínicos e microbiológicos pré-e pós-intervenção. Os pacientes que não foram tratados com raspagem.	27 adultos com periodontite crônica que não respondem ao tratamento com raspagem supra convencional / raspagem subgingival e instruções de higiene oral, mostrando presença subgingival de <i>B.forsythus</i> e ausência de <i>Agregatibacter Actinomycetem comitans</i> (AA).	Raspagem supra e subgingival + metronidazol 500 mg por 7 dias no início do estudo e após 6 meses.	Avaliação no início do estudo e após 6 meses dos sítios com a bolsa mais profunda, sangramento em cada quadrante, índice de placa, profundidade de sondagem (PS), sangramento à sondagem (SS), presença PIC e de anaeróbios obrigatórios e AA. Estatística: análise realizada	Redução de todos os parâmetros clínicos e microbiológicos na maioria dos pacientes, exceto PI. Maior redução de PS e ganho de PIC observada em pacientes que no início do estudo foram simultaneamente <i>B.forsythus</i> , <i>P.gingivalis</i> e <i>P.intermedia</i> positivo.
Soder et al, 1999	Comparação dos parâmetros radiográficos, microbiológicos e resposta clínica do hospedeiro entre os grupos de intervenção e placebo em fumantes e	98 adultos (fumantes e não fumantes) com periodontite que não respondiam a raspagem e alisamento radicular e tratamento não-cirúrgico anterior.	Raspagem e alisamento radicular apenas ou suplementado com metronidazol 400 mg 3 x / dia durante 7 dias	No início, depois de 6 meses e 1, 3 e 5 anos de avaliação do IP, IG, IC, SS, PS, PIC, altura óssea. De FG, células hospedeiras, AA e anaeróbios	Melhoras adicionais em quase tudo (altura óssea) parâmetros clínicos e radiográficos entre os não fumantes. No entanto, na duração do estudo, um

	não-fumantes (5 anos de acompanhamento).			obrigatórios (no início e depois de 05 anos). Estatística: Análise realizada. não há estatísticas	índice de desistência superior a 50%.
Fine DH, 1994	Série de casos relatando três casos em que antibiograma foi realizado antes da prescrição de antibióticos para o tratamento da periodontite refratária.	3 pacientes adultos previamente submetidos à terapia periodontal mecânica não-cirúrgica e cirúrgica incluindo identificação microbiana empírica ou método de prescrição com base de antibióticos. Antibiograma não havia sido realizado.	Não cirúrgico; Raspagem supra + subgingival + cultura e antibiograma de amostras + prescrição de antibióticos (amoxicilina, temafloxa e doxiciclina, respectivamente)	Avaliação do SS, PS, altura óssea e formação de abscesso. Acompanhamento em estudos variou de 2 a 2,5 anos.	Melhoria de todos os parâmetros estudados. Formação de abscesso não se repetiu em nenhum dos casos.
Papli & Lewis, 1989	Relatório da resposta à intervenção fornecida para o tratamento de periodontite crônica refratária ao longo de um período de vários anos.	16 pacientes (35-50 anos que se refere a uma prática especializada para o controle da periodontite crônica).	Alisamento radicular subgingival + prescrição de cloridrato de tetratraccilina a 250mg, 1h antes do alisamento radicular e, em seguida, 1000mg / dia, durante 6 dias	Avaliação da profundidade e da recessão à sondagem em: 1) visita inicial, 2) quando a terapia antibiótica era iniciada e 3) última visita (variando de 6 meses a 2 anos). A análise estatística foi realizada.	Intervenção resultou na redução de PS na maioria dos sítios. Reduções nos dentes unirradiculares foram maiores.
Magnuson et	Avaliação de parâmetros	10 pacientes previamente	Após a detecção de	Avaliação do IG, IP,	Intervenção resultou em

al, 1989	clínicos pós-intervenção em sítios com doença ativa e locais de controle (locais adjacentes, sem evidência de atividade da doença)	submetidos a raspagem, cirurgia periodontal, terapia com tetraciclina e manutenção regular remete quais foram posteriormente e diagnosticados com a progressão da doença	atividade da doença (perda de inserção), foi feito raspagem / alisamento completo da raiz + cultura e antibiograma de amostras + prescrição de Augmentin (250 mg de amoxicilina e clavulanato de potássio 125g 3x / dia por 14dias)	supuração, SS, PS, PIC aos 3, 6, 9 e 12 meses de pós-tratamento. Nenhuma análise estatística apresentada.	aumento da porcentagem de sítios com ganho de inserção e diminuiu a porcentagem dos sítios com perda de inserção. Pequenas melhorias sobre o percentual de sítios com supuração e os valores de IG inferiores. SS e IP se mantiveram praticamente inalterados.
----------	--	--	---	---	--

Legenda: AA (Agregatibacter Actinomycetemcomitans ); FG (Fluído Gengival); IC (Inserção Clínica); IG(Índice Gengival); IP ( Índice de Placa); PIC(Perda de Inserção Clínica); PS (Profundidade de Sondagem); SS (Sangramento a Sondagem).

Em todos os estudos, os resultados foram fornecidos em relação à melhora dos parâmetros clínicos relacionados com a perda de inserção clínica. Os antibióticos testados incluem metronidazol, clindamicina, cloridrato de tetraciclina, amoxicilina, amoxicilina + clavulanato de potássio, a doxiciclina e temafloxicina. A análise microbiológica foi realizada em três estudos.

**Tabela 5 - Análise do Risco de Viés**

ARTIGO	REGISTRO	JULGAMENTO	AUXÍLIO PARA JULGAMENTO
Soder <i>et al</i> , 1999. Estudo Clínico Randomizado (ECR).	GERAÇÃO DE SEQUÊNCIA RANDÔMICA	Baixo risco	Citação: "Em seguida eles foram randomizados". Comentário: Provavelmente realizado.
	ALOCAÇÃO SIGILOSA	Baixo risco	Frase: "Indivíduos foram randomizados utilizando

ARTIGO	REGISTRO	JULGAMENTO	AUXÍLIO PARA JULGAMENTO
			envelopes selados de acordo com a lista de randomização gerada por computador". Comentário: Provavelmente realizado.
	MASCARAMENTO ADEQUADO	Baixo risco	Citação: "Neste estudo duplo-cego." Comentário: Provavelmente realizado.
	INTEGRIDADE DE DADOS SOBRE RESULTADOS (Curto Prazo – 6-12meses)	Baixo risco	Frase: "06 pacientes desistiram durante os primeiros 06 meses e 03 não compareceram segundo controle". Comentário: representa apenas 9,1% da amostra inicial
	INTEGRIDADE DE DADOS SOBRE RESULTADOS (Longo prazo – 1,3 e 5 anos).	Risco não-claro	Frase: "28 desistências entre 01-05 anos, devido à falta de tempo e as longas viagens." Comentário: Representa 34,6% da amostra inicial. Além disso, poucos ou nenhuns dados são reportados em relação a exames de 01 e 03 anos, respectivamente.
	RELATÓRIO SELETIVO	Baixo risco	Comentário: Todas as medidas inicialmente propostas foram devidamente comunicadas.
	OUTRAS FONTES DE VIÉS	Baixo risco	Comentário: Não identificado.
	RISCO GERAL	Baixo risco	Comentário: Baixo risco de viés para todos os domínios-chave
FINE, 1994. Série de Casos (SC)	GERAÇÃO DE SEQUÊNCIA RANDÔMICA	Risco não-claro	Comentário: Não é aplicável a estudos de séries de casos.
	ALOCAÇÃO	Risco não-claro	Comentário: Não aplicável a

ARTIGO	REGISTRO	JULGAMENTO	AUXÍLIO PARA JULGAMENTO
	SIGILOSA		estudos de séries de casos
	MASCARAMENTO ADEQUADO	Alto risco	Comentário: Provavelmente não feito. O estudo não aborda a questão.
	INTEGRIDADE DE DADOS SOBRE RESULTADOS	Baixo risco	Feito.
	RELATÓRIO SELETIVO	Baixo risco	Frase: "Cada um desses casos demonstraram uma remissão dramática de progressão da doença" Comentário: embora as "melhorias" não foram testadas estatisticamente eles parecem ser dramáticos o suficiente para fazer a afirmação.
	OUTRAS FONTES DE VIÉS	Alto risco	Comentário: Típico de séries de casos. (Por exemplo, falta de controles.)
	RISCO GERAL	Alto risco	Comentário: Alto risco de viés para um ou mais domínios-chave.
Papli and Lewis, 1989. Estudo do tipo "Time-Series" Interrompido	GERAÇÃO DE SEQUÊNCIA RANDÔMICA	Risco não-claro	Comentário: Não é aplicável a este projeto de estudo de "time-séries".
	ALOCAÇÃO SIGILOSA	Risco não-claro	Comentário: Não se aplica a este estudo de "time-séries".
	MASCARAMENTO ADEQUADO	Alto risco	Comentário: Provavelmente não feito. O estudo não aborda a questão.
	INTEGRIDADE DE DADOS SOBRE RESULTADOS	Risco não-claro	Comentário: Com uma única exceção parece ser completo (as taxas de abandono não são reportadas).
	RELATÓRIO SELETIVO	Baixo risco	Feito.
	OUTRAS FONTES DE VIÉS	Alto risco	Comentário: Não houve grupo controle, que recebeu

ARTIGO	REGISTRO	JULGAMENTO	AUXÍLIO PARA JULGAMENTO
			nenhuma intervenção ou alternativa. Pequenas amostras (n = 3).
	RISCO GERAL	Alto risco	Comentário: Alto risco de viés para um ou mais domínios-chave.
Winkel et al, 1997. Estudo Antes-Depois não Controlado	GERAÇÃO DE SEQUÊNCIA RANDÔMICA	Risco não-claro	Comentário: Não aplicável ao desenho do estudo "Antes e Depois" não controlado.
	ALOCAÇÃO SIGILOSA	Risco não-claro	Comentário: Não se aplica ao desenho do estudo.
	MASCARAMENTO ADEQUADO	Alto risco	Comentário: O estudo não aborda a questão. Provavelmente não feito.
	INTEGRIDADE DE DADOS SOBRE RESULTADOS	Risco não-claro	Comentário: Com uma única exceção parece ser completamente relatado e com pormenor suficiente. No entanto, as taxas de abandono não são relatadas.
	RELATÓRIO SELETIVO	Baixo risco	Feito.
	OUTRAS FONTES DE VIÉS	Alto risco	Comentário: Não houve grupo controle, recebendo, por exemplo, nenhuma intervenção ou alternativa.
	RISCO GERAL	Alto risco	Comentário: Alto risco de viés para um ou mais domínios-chave.
Gordon et AL, 1990. Estudo Antes-Depois Controlado	GERAÇÃO DE SEQUÊNCIA RANDÔMICA	Risco não-claro	Comentário: Não se aplica a este desenho do estudo "Antes e Depois".
	ALOCAÇÃO SIGILOSA	Risco não-claro	Comentário: Não se aplica a este desenho do estudo "Antes e Depois".
	MASCARAMENTO ADEQUADO	Baixo risco	Frase: "A fim de reduzir o viés do examinador havia restringido o acesso a medidas previamente

ARTIGO	REGISTRO	JULGAMENTO	AUXÍLIO PARA JULGAMENTO
			gravadas". Comentário: Provavelmente feito
	INTEGRIDADE DE DADOS SOBRE RESULTADOS	Baixo risco	Comentário: Concluído
	RELATÓRIO SELETIVO	Baixo risco	Comentário: Concluído
	OUTRAS FONTES DE VIÉS	Risco não-claro	Comentário: Controle e teste de intervenções não foram realizados simultaneamente.
	RISCO GERAL	Risco não-claro	Comentário: Risco obscuro de viés para um ou mais domínios-chave.
Magnusson et AL, 1989. "Time-series" interrompido	GERAÇÃO DE SEQUÊNCIA RANDÔMICA	Risco não-claro	Comentário: Não é aplicável a este estudo de "time-series" interrompido.
	ALOCAÇÃO SIGILOSA	Risco não-claro	Comentário: Não é aplicável a este estudo de "time-series" interrompido.
	MASCARAMENTO ADEQUADO	Alto risco	Provavelmente não feito. O estudo não aborda a questão.
	INTEGRIDADE DE DADOS SOBRE RESULTADOS	Risco não-claro	Comentário: Com base nos critérios de avaliação selecionados, todos os dados relevantes foram apresentados. No entanto, a análise estatística não foi relatada e, portanto, a relevância dos resultados é claro.
	OUTRAS FONTES DE VIÉS	Risco não-claro	Comentário: pequeno tamanho da amostra.
	RISCO GERAL	Risco não-claro	Comentário: risco Obscuro de viés para um ou mais domínios-chave

Embora houvessem raros desentendimentos (02 no total) entre os dois examinadores na avaliação de domínios específicos, houve um acordo total para o risco global de viés em todos os artigos avaliados. Como indicado acima, um estudo é considerado como tendo um baixo risco de viés, três apresentam um alto risco de viés, e, em dois, o risco não é claro. Assim, o risco geral de viés (ver Tabela 3) entre os estudos é alto.

## 6 - DISCUSSÃO

Esta avaliação foi realizada para responder à pergunta se uso de antibióticos sistêmicos adjuvantes no tratamento de periodontite refratária (uma prática atualmente recomendada pela AAP) é de qualquer benefício adicional quando comparado com as formas convencionais de terapia periodontal. Embora seja de salientar que todos os estudos inclusos na análise final relatam que essa estratégia produz uma melhora significativa dos parâmetros periodontais relevantes, a presente avaliação parece indicar claramente que ainda não há evidência científica forte para recomendar de forma inequívoca a prática. Os estudos disponíveis são em pequeno número e basicamente ensaios clínicos de pequena escala ou como em um caso, um relato de série de casos, que no seu conjunto apresentam um alto risco de viés. Além disso, uma análise mais aprofundada dos benefícios reais é dificultada pelas várias maneiras diferentes pelas quais as avaliações quantitativas foram relatadas. Por exemplo, enquanto em WINKEL et al (1997) os resultados em relação à redução de PS foram relatados em termos de redução média em milímetros pós- tratamento, em SODER et al (1999), a melhora foi avaliada com base na ausência de locais inflamados com um PS <5 mm. Em Fine (1994), um exemplo de um resultado reportado é encontrado nessa citação "Após o término do tratamento não demonstraram formação de abscesso, não houve presença de exudato purulento, apenas duas bolsas de 5 milímetros e apenas 3 pontos de sangramento".

Que o corpo de evidência não é conclusivo não é surpreendente quando se considera o número e tipos de estudo que obtivemos para a fase final de avaliação. Embora em um "mundo perfeito" apenas ensaios clínicos randomizados seriam incluídos na revisão sistemática, a literatura consultada antes da concepção do

estudo, principalmente revisões tradicionais, livros e artigos de recomendações da AAP, indicaram que o número de ensaios clínicos randomizados sobre o assunto era escasso. Assim, a decisão de incluir outros tipos de estudos de intervenção, embora não fosse o desejável é, em alguns casos, aceitável. (REEVES et al, 2011). No momento, a alternativa para não considerar tais estudos seria a de não investigar o problema.

Apesar desta constatação um tanto esperada de falta de evidência conclusiva, o processo de proceder a essa revisão, por si só, levanta uma série de questões que incentiva novas pesquisas. Em primeiro lugar, o fato de que há um ECR bem projetado (embora pequeno) que mostra uma vantagem de usar metronidazol coadjuvante no tratamento da PR merece uma investigação mais aprofundada. Em segundo lugar, a observação de que os estudos analisados relataram uma melhora significativa e não há consequências negativas da antibioticoterapia suplementar não deve ser descartada, mesmo com uma possível tendência de tanto autores e revistas para atribuir maior valor para "efeitos positivos" (DWAN et AL, 2013). Em terceiro lugar, é interessante notar que os benefícios adicionais em termos de parâmetros periodontais foram obtidos utilizando-se diferentes antibióticos. Isto é consistente com os dados que indicam que a microbiota associada a periodontite refratária, parece ser específica para cada caso, ou seja, de natureza heterogênea (COLOMBO et AL, 2009). Confirmação disto com evidência mais forte indicaria que o teste de sensibilidade aos antibióticos pode ser fundamental para um êxito terapêutico mais previsível. Embora, tal procedimento é atualmente recomendado pela AAP, a frequência com que este é rotineiramente realizado por pacientes periodontais é desconhecida. Pode-se especular, no entanto, que é baixa e, que os custos adicionais e dificuldades em realizar os testes no biofilme subgengival, especialmente em algumas partes do mundo, podem constituir fatores importantes.

Em uma tentativa de reduzir o risco de viés de seleção, o nível de concordância interexaminador foi avaliado em todo o processo de revisão e os cálculos do coeficiente Kappa de 0,46, 0,85 e 0,55, respectivamente, para os níveis correspondem, concordância "moderada", "quase perfeita" e "moderada" de acordo com LANDIS & KOCH, 1977. Embora na opinião dos presentes autores tais cálculos representam um nível global satisfatório, se não ideal, o nível moderado de

concordância observada durante a fase de triagem com base em título pode ter sido devido a uma interpretação mais rigorosa dos critérios de inclusão por um dos examinadores (posteriormente discutido na reunião de consenso). Quanto ao nível moderado de concordância observado durante a fase de análise baseada na leitura na íntegra dos artigos pode, potencialmente, ser explicado pelo pequeno número de artigos que foram avaliados, o que tende a ampliar o significado numérico de qualquer discordância.

A avaliação da qualidade metodológica de artigos de intervenção não é um processo simples. Na verdade, segundo os autores desta revisão, não existe uma abordagem padronizada amplamente aceita para a avaliação de ensaios clínicos de intervenção não randomizados. Nesta revisão, a avaliação foi realizada com a ferramenta da avaliação do risco de viés do Cochrane Collaboration Group, que se tornou popular para avaliar ensaios clínicos randomizados (embora não tenha sido formalmente validada e, como mostrado por Hartling et AL (2009), os níveis de concordância dos examinadores pode, por vezes, variar amplamente entre os 6 domínios considerados). Embora não seja especificamente concebido para tal fim, a utilização desta ferramenta para ensaios clínicos não-randomizados tem sido recomendada (Reeves et al, 2011) e de uma certa forma destaca as deficiências destes estudos. E de fato, a utilização desta no presente estudo parece reforçar a ideia de que o risco de viés de um ECR bem desenhado é menor do que os de outros tipos de estudos de intervenção (ex. “Time-séries”, série de casos).

### **6.1 – Limitações do estudo**

A limitação principal desta revisão foi o pequeno número de estudos disponíveis para avaliação. Isto é ainda amplificado pelo fato de que apenas um estudo foi um estudo clínico randomizado e que cada estudo avaliou tipicamente os efeitos de um único antibiótico. Embora na maioria dos estudos diferenças estatisticamente significativas foram demonstradas pós-tratamento, o número de participantes eram invariavelmente pequeno. Vale salientar também que os estudos considerados suficientemente importantes para a avaliação foram realizados há mais de 13 anos. A razão pela qual os estudos mais recentes frequentemente (eg.

COLOMBO et AL, 2012) não eram elegíveis para análise nesta revisão foi a de que, ao mesmo tempo que mostravam mudanças favoráveis nos perfis microbianos após o tratamento com antibióticos, eles não forneciam dados sobre os efeitos sobre parâmetros clínicos.

Tendo em vista as limitações acima, parece claro que são necessários mais ensaios clínicos randomizados controlados com maiores números de participantes. Considerando-se que a periodontite refratária é um diagnóstico relativamente raro, tais ECRs poderiam ser obtidos através de estudos multicêntricos com desenhos e procedimentos idênticos. Estudos testando a eficácia de diferentes antibióticos também parecem relevantes. Nestes, os possíveis benefícios de antibiograma poderiam ser melhor avaliados e utilizados para otimizar o processo de seleção de antibióticos. Além disso, os ensaios clínicos randomizados utilizando avanços tecnológicos disponíveis atualmente, tais como técnicas moleculares microbiológicas modernas ou da resposta do hospedeiro, também deve sempre incluir dados sobre os efeitos correspondentes do antimicrobiano testado em parâmetros clínicos relevantes. O uso de ferramentas avançadas existentes para a medição de parâmetros clínicos, bem como procedimentos padronizados para a comunicação de tais efeitos também devem ser essenciais.

Por fim, a implicação clínica dos resultados aqui relatados é que, por enquanto, o uso de antibioticoterapia suplementar para o tratamento de periodontite refratária permanecerá algo meio empírico. No entanto, é da opinião dos presentes autores que as recomendações da AAP, para usar o antibiograma (teste de sensibilidade aos antibióticos) para a seleção dos agentes específicos, devem provavelmente ser seguidas.

## **7 – CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Embora a melhor evidência científica disponível no momento sugere benefícios adicionais no tratamento da periodontite refratária quando a antibioticoterapia sistêmica é administrada, esta evidência não é confiável o suficiente para suportar de forma inequívoca a sua utilização.

## ABSTRACT

Rather than a single disease entity, Refractory Periodontitis (RF) is a term recognized by the American Academy of Periodontology (AAP) used to describe any type of destructive periodontal disease that when is monitored longitudinally shows additional loss of attachment even after conventional therapy of an adequate standard. The main goal in the treatment of RF is to arrest or slow disease progression and this has usually included the use of systemic antibiotics adjunct to conventional mechanical therapy.. However, whether the use of such antimicrobials are based on sound scientific evidence and if they in fact contribute to greater success is still not clear. The aim of this study therefore was to evaluate, via a systematic review, the evidence that the association of systemic antibiotics with conventional mechanical debridement increases the efficacy of periodontal therapy in the treatment of RF.

The search for studies of interest was initiated in the Bireme, Cochrane Central (Register of Controlled Trials), Scielo, BBO, Lilacs and Medline-PubMed electronic databases using selected keywords. Identified studies were firstly subjected to a two- step screening process for selection or elimination based first on the content their titles and then of their abstract according to preestablished inclusion criteria. Only clinical intervention studies were eligible for selection. In a third and final screening stage the full text of articles not previously eliminated were analysed and again the study was either selected for quality evaluation analysis or eliminated based on inclusion criteria compliance. The quality of evidence produced by each study was evaluated with the Cochrane Collaboration Group Risk of Bias tool. All stages of the screening process, as well as, the risk of bias analysis were carried out independently by two investigators. Kappa coefficients, relative to the level of interexaminer agreement, for title, abstract and full-text screening were respectively 0.463(moderate agreement), 0.859 (almost perfect agreement) and 0.56 (moderate agreement). All studies reported improvement in periodontal parameters with the use of adjunct systemic antibiotic therapy. Additional reduction in probing depth (PD), loss of clinical attachment (CAL) and bleeding on probing (BP) were among the benefits identified. There was, however,

considerable variation in study design, antibiotic agent evaluated and level of evidence produced. The 6 studies analysed in greater detail 1 were a Random Controlled Trial (RCT), 1 uncontrolled before and after study (UBA), 1 controlled before and after study (CBA), 2 interrupted time-series studies (ITS) and 1 case series study. Of these, 1 presents a low risk of bias, 3 a high risk and in 2 the risk is unclear. Therefore, although the studies evaluated in this review reported greater success in the treatment of refractory periodontitis with adjunct systemic antibiotic therapy, the overall quality of evidence produced does not unequivocally demonstrate that they are of additional benefit.

**Keywords:** Refractory Periodontitis; Systemic antibiotic therapy; Periodontal treatment.

## 8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Parameter on "refractory" periodontitis. **J Periodontol.** 71(5 Suppl):859-60. May, 2000
02. CARRANZA Jr., F.A.; NEWMAN M.G.; TAKEI H.H. **Periodontia Clínica**, 9º ed., Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, 2004. p.497
03. CATON J. G, et al. Sub antimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling, root planing, post treatment effects. **J Clin Periodontol.** v.28: 782–8. 2001.
04. CATON J. G. Evaluation of periostat for patient management. **Compendium.** v.20: 451–62. 1999.
05. COLOMBO APV, et al. Impact of Periodontal Therapy on the Subgingival Microbiota of Severe Periodontitis: Comparison Between Good Responders and Individuals With Refractory Periodontitis Using the Human Oral Microbe Identification Microarray. **J Periodontology** v.83 p.1279-1287. 2012.
06. COLOMBO, A. P, et al. Clinical and microbiological features of refractory periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology.** v.25, p.169–180. 1998.
07. Colombo AP, et al. Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. **J Periodontol.** v.80, n.9, 1421-32. Sep/2009.
08. DWAN K<sup>1</sup>, GAMBLE C, WILLIAMSON PR, KIRKHAM JJ; REPORTING BIAS GROUP. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review. **PLoS One.** v.5, n.8(7): p.1-37. Julho/2013.
09. FINE DH: *Microbial Identification and antibiotic sensitivity testing, an aid for patients refractory to periodontal therapy. A report of 3 cases.* **J Clin Periodontol.** v.21: p.98-106. 1994.
10. GOLDMAN RA, et al. Photo incorporation of tetracycline into Escherichia coli ribosomes. Identification of the major problems photo labelled by nature tetracycline and tetracycline photoproducts and implications for the inhibitory action of tetracycline on protein synthesis. **Biochemistry.** v.22:359–68. 1983.
11. GORDON Jeffrey, et al. Efficacy of Clindamycin Hydrochloride in Refractory Periodontitis: 24-Month Results. **J Periodontol.** v.61:686-691. 1990.

12. HAFFAJEE A. D, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective therapy: Pharmacological agents. A systematic review. **Ann Periodontol.** v.8 p.115-181. 2003.
13. HAFFAJEE AD; UZEL ND et al. Clinical and microbiological changes associated with the use of combined antimicrobial therapies to treat “refractory periodontitis”. **J. Clin Periodontol.** v.31:869-877. 2004.
14. HANES PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: Pharmacological agents. A systematic review. **Ann Periodontol.** v.8, p.79-98, 2003.
15. HARTLING L, et al. Risk of bias versus quality assessment of randomized controlled trials: cross sectional study. **BMJ.** v.19, p.339. Oct 2009
16. HIGGINS JPT, GREEN S. Manual Cochrane De Revisões Sistemáticas De Intervenção. Versão 5.1.0 [Atualizado em Março 2011]. **The Cochrane Collaboration**; 2011. Disponível em: [<http://www.cochrane-handbook.org>] Acessado em Março/2014.
17. KARIMBUX N. Non-surgical Periodontal Therapy. In **Clinical Cases in Periodontics** 2012. John Wiley and Sons. West Sussex, UK.
18. KORNMAN KS. Refractory periodontitis: critical questions in clinical management. **J Clin Periodontol** v.23, p.293-298, 1996.
19. LANDIS JR, KOCH GG. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics.** v.33(1):159-74. 1977.
20. LOESCHE WJ, Syed SA, Morrison EC, et al. Metronidazole in periodontitis. I. Clinical and bacteriological results after 15 to 30 weeks. **J Periodontol** v.55, p.325-335, 1984.
21. MAGNUSSON I, Marks RG, Clark WB, et al. Clinical, microbiological and immunological characteristics of subjects with “refractory” periodontal disease. **J Clin Periodontol** v.18, p.291-299. 1991.
22. MOHER, D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **Plos Medicine**, v.6, n.7, 2009.
23. PAI M; McCULLOCH M; GORMAN JD et al. Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. **The National Journal of India** v.17, p.86-96, 2004.
24. PAPLI, Rain. LEWIS, Jenny M. Refractory chronic periodontitis: effect of oral tetracycline hydrochloride and root planing. **Australian Dental Journal.** v.34, n.1, p.8-60, 1989.
25. SHADDOX LM; WALKER C. Microbial testing in periodontics: value limitations and future directions. **Periodontology 2000.** v.50, p.25-38, 2009.

26. SLOTS J, van Winkelhoff AJ. Antimicrobial therapy in periodontics. **J Calif Dent Assoc.** v.21, p.51-56, 1993.
27. SLOTS J. Systemic antibiotics in periodontics. **J Periodontol.** v.75:1553–65. 2004.
28. SOCRANSKY S. S, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. **J Periodontol.** v.63, p.322-331, 1992.
29. SOCRANSKY S. S, et al. Microbial complexes in subgingival plaque. **J Clin Periodontol.** v.25, p.134-144. 1998.
30. SODER Birgitta, NEDLICH Ulla, JIN Li Jian. Longitudinal Effect of Non-Surgical Treatment and Systemic Metronidazole for 1 Week in Smokers and Non-Smokers With Refractory Periodontitis: A 5-Year Study. **J Periodontol**, 1999.
31. WINKEL EG, et al. Effects of metronidazole in patients with "refractory" periodontitis associated with *Bacteroides forsythus*. **Clin Periodontol** v.24, p.573-579, 1997.