

AZITROMICINA EM MEDICINA DENTÁRIA: UMA ALTERNATIVA?

MIGUEL ÂNGELO GOUVEIA*, PATRÍCIA FONSECA**, LAURA GARCIA GARCIA***,
JOÃO F.C. CARVALHO ****

RESUMO

A azitromicina é um antibiótico semi-sintético, ácido-estável, que representa um protótipo de uma nova classe de macrólidos designada por azalida. A sua utilização em Medicina Dentária tem sido documentada, sendo descritos resultados variáveis em termos de eficácia comparativa com outros antibióticos.

Neste trabalho são abordadas as propriedades farmacocinéticas, espectro de ação, resistências farmacológicas e principais indicações da utilização da azitromicina ao nível do tratamento da patologia infecciosa da cavidade oral. Foi realizada uma profunda pesquisa bibliográfica onde todas as propriedades do fármaco são revistas, sendo dada especial atenção a estudos de eficácia comparativos da azitromicina com fármacos da mesma família e outros antibióticos de uso corrente na Medicina Dentária.

Pela sua biodisponibilidade comparativa na saliva e tecidos periodontais, a azitromicina poderá ser uma opção válida no tratamento farmacológico das infeções odontogénicas e periodontais. No entanto estão descritas algumas resistências e efeitos secundários que poderão limitar a sua utilização como fármaco de eleição na patologia infecciosa da cavidade oral.

Palavras-chave: Azitromicina, Macrolidos, Oral

ABSTRACT

The azithromycin is a half-synthetic, acid-stable antibiotic, that represents a prototype of a new class of macrolides called azalide. Its use in Dental Medicine has been documented, being described a variety of results in terms of comparative efficacy with other antibiotics.

In this work the pharmacokinetic properties are boarded, spectrum activity, pharmacologic resistencies and the principal indications of the use of azithromycin to the treatment level of the infectious pathology of the oral cavity. For such, it has been done a deep bibliographical research where all the drug properties are reviewed, given special attention to the comparative efficacy studies of the azithromycin with the same family drug and other current use antibiotics in Dental Medicine.

For its comparative biodisposition in the saliva and periodontal tissues, the azithromycin could be a valid option in the treatment of odontogenic and periodontal infections. However some resistencies and adverse effects are described that could limit its use as drug of election in the infectious pathology of the oral cavity.

Key-words: Azithromycin, Macrolides, Oral

*Médico Dentista licenciado pela Faculdade de Medicina Dentária, Universidade do Porto. Assistente de Fisiologia Humana no Instituto Superior de Ciências da Saúde - Norte. Aluno do Doutoramento na Faculdade de Medicina, Universidade de Barcelona.

**Médica Dentista licenciada pela Faculdade de Medicina Dentária, Universidade do Porto. Aluna do Mestrado de Reabilitação Oral na Faculdade de Medicina Dentária, Universidade do Porto.

***Médica Dentista licenciada pela Facultad de Odontologia, Universidad Complutense de Madrid.

****Professor Catedrático de Cirurgia Oral da Faculdade de Medicina Dentária, Universidade do Porto.

INTRODUÇÃO

Macrólidos

Os macrólidos são um grupo de antibióticos que se caracteriza por ter na sua estrutura química um anel macrocíclico lactâmico^{1,2,3,4}. O primeiro representante dos macrólidos é a eritromicina, obtida nas Filipinas a partir de *Streptomyces erythreus*, actualmente *Saccharopolyspora erythraea*, e utilizada pela pri-

meira vez em 1952^{1,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12},

Os principais inconvenientes encontrados na eritromicina são a sua absorção variável, a instabilidade em pH ácido, uma curta semi-vida, efeitos gastrointestinais indesejáveis, assim como a interação com outros fármacos de metabolização hepática, ao que se acrescenta um espectro antimicrobiano reduzido. Como consequência nos anos oitenta desenvolveram-se novos macrólidos (como a azitromicina) com o objectivo de reduzir as desvantagens assinaladas^{5,7,9,13,14}. As diferentes estruturas químicas existentes nesta grande família de antibióticos, no que se refere ao número de átomos de carbono, condiciona a sua classificação em três grandes grupos como se apresenta no quadro 1^{10,15,16}.

Fármacos de 14 átomos de carbono	Eritromicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina, oleandomicina, fluritromicina
Fármacos de 15 átomos de carbono	Azitromicina
Fármacos de 16 átomos de carbono	Josamicina, miocamicina, espiramicina, medicamicina, roquitamicina

Quadro 1 – Classificação dos macrólidos

AZITROMICINA

Definição e Estrutura Química

Em 1982¹⁵, surgiu a azitromicina, um antibiótico semi-sintético que representa um protótipo de uma nova classe de macrólidos designada por azalida¹⁷. No entanto, só em 1991 é que é concedida a aprovação para o seu uso clínico². Quimicamente, este fármaco de 15 carbonos resulta da expansão do anel lactâmico da eritromicina, através da substituição do grupo carbonil por um grupo metil ligado a um átomo de azoto na posição 9a, e pela introdução de um átomo de carbono adicional, no anel de lactona^{2,18,19,20}, como se pode observar na fórmula estrutural representada na figura 1¹⁵. Quimicamente a azitromicina é conhecida por (2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S,

14R)-13-[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3, 4, 10-trihidroxi-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-heptametil-11-[[3, 4, 6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecano-15-ona. A fórmula molecular é C₃₈H₇₂N₂O₁₂ e o seu peso molecular é de 749¹⁵.

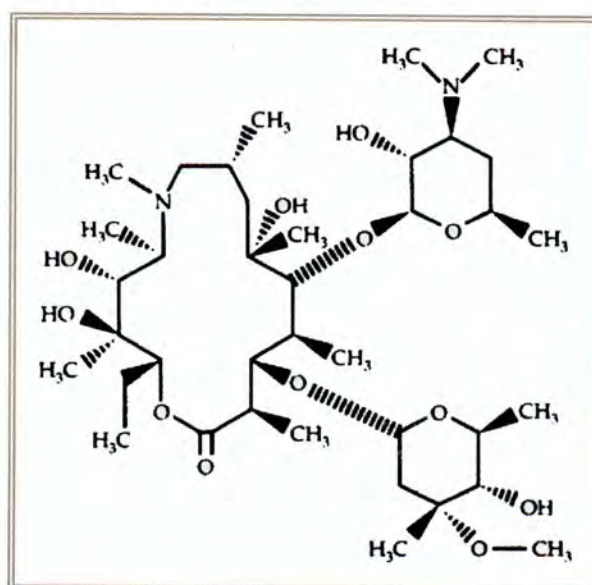


Figura 1 – Fórmula estrutural

Propriedades Farmacocinéticas

A azitromicina é ácido-estável e consequentemente absorvida rapidamente², não se verificando relação dessa absorção com a idade do paciente²¹. Apresenta uma rápida e ampla distribuição sendo a sua ligação às proteínas plasmáticas reduzida, comparativamente com outros macrólidos, como é o caso da eritromicina (gráfico 1)²².

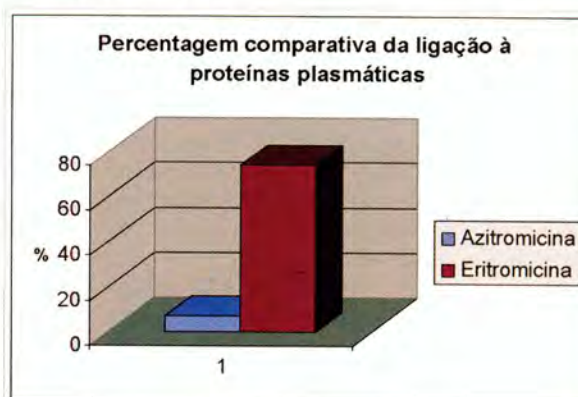


Gráfico 1 - % ligação às proteínas plasmáticas

Apesar de atingir concentrações elevadas e persistentes a nível tecidual e intracelular, as concentrações séricas são reduzidas (gráfico 2)^{23,24}.

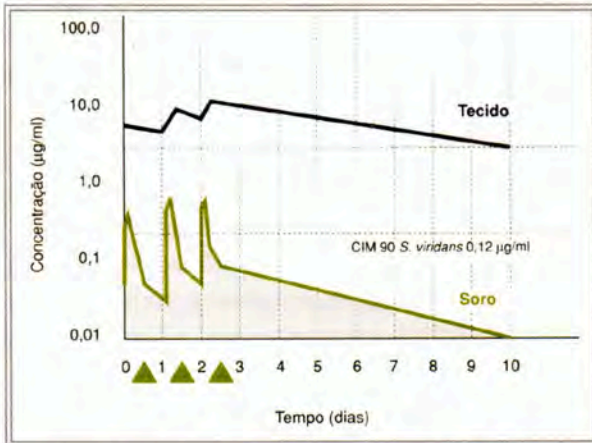


Gráfico 2 – Concentrações séricas e tecidulares

Observam-se níveis de concentração elevados em determinados tipos celulares como neutrófilos^{25,26}, macrófagos^{26,27}, fibroblastos²⁸, monócitos²⁹ e células epiteliais³⁰ que podem ter um importante papel no transporte da azitromicina para os tecidos infectados^{2,31,32,33,22,34}.

Após a administração, foi encontrada na cavidade oral uma biodisponibilidade favorável de azitromicina na saliva, mucosa, tecido ósseo, tecido glandular, amígdalas e tecidos periodontais^{35,36,37,38,39}.

Assim como os restantes macrólidos, a azitromicina actua inibindo a síntese proteica ao unir-se à subunidade 50S do ribossoma da bactéria, pelo que são geralmente bacteriostáticos. Em alternativa podem ser bactericidas dependendo da concentração e do local de acção do fármaco, da classe e/ou número de microorganismos e da sua sensibilidade^{1,4,5,6,12,15,16,19,31,40,41,42}.

A semi-vida do fármaco está consideravelmente aumentada (11 a 14 horas) em comparação com a eritromicina (2 horas)¹⁵. A semi-vida plasmática de eliminação terminal da azitromicina depende da dose administrada e reflecte a semi-vida de depleção tecidual de 2 a 4 dias. Num estudo realizado por Amsdem GW⁴³, em doze voluntários saudáveis, após a administração de azitromicina 500 mg, pos, 1 x dia, durante 3 dias, a semi-vida de eliminação

terminal sérica foi de 66 horas. Grande parte da azitromicina é eliminada inalterada sobretudo através da bile e das secreções intestinais. A urina é uma via de eliminação menor^{2,27}.

ESTUDOS COMPARATIVOS DE EFICÁCIA

A Azitromicina tem sido utilizada principalmente no tratamento de um conjunto de situações infecciosas do aparelho respiratório (superior e inferior), da pele e tecidos moles e de algumas doenças bacterianas de transmissão sexual⁴⁴. Em Medicina Dentária e na opinião de alguns autores, este novo antibiótico está indicado como principal alternativa às penicilinas no tratamento de infecções odontogénicas agudas como a pulpíte, abcesso periodontal, pericoronarite, osteíte⁴⁵, sinusite maxilar e profilaxia da endocardite bacteriana⁴².

Nos seus estudos Bascones et al.^{46,47} concluíram que a azitromicina tem uma excelente eficácia e segurança no tratamento das infecções odontogénicas e no tratamento da pericoronarite, quando comparada com a espiramicina/metronidazol e claritromicina, respectivamente.

Apesar de ser menos activa contra bactérias Gram-positivas, quando comparada com a espiramicina, eritromicina e claritromicina, a azitromicina é mais efectiva contra as bactérias Gram-negativas, incluindo grande número de anaeróbios que causam infecções oro-dentárias como *Fusobacterium spp*, *Bacteroides spp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Seelenomonas spp*^{42,48,49}. Este antibiótico, mostrou ser igualmente eficaz contra outros microorganismos anaeróbios da flora oral, designadamente *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermédia*, *Eikenella corrodens* e *Peptostreptococcus micros*^{50,51}.

Herrera e col.⁵² realizaram um estudo longitudinal onde compararam a eficácia clínica e microbiológica de dois antibióticos diferentes (azitromicina e amoxicilina/ácido clavulânico) no tratamento do abcesso periodontal agudo. Concluíram que ambos os regimes antibióticos foram efectivos no tratamento do abcesso peri-

odontal nos pacientes com periodontite. Não foram registadas resistências bacterianas para a amoxicilina/ácido clavulânico, sendo, no entanto, registados dois tipos bacterianos resistentes à azitromicina, embora não tenha sido especificado o mecanismo de resistência exacto. Este achado não se traduziu numa diferença em termos de eficácia clínica.

A azitromicina foi também testada como coadjuvante na curetagem e alisamento radicular no tratamento da periodontite no adulto^{53,54}. Quando comparada com um placebo, verificou-se que a azitromicina apresentava os melhores resultados clínicos e microbiológicos. Devido às concentrações atingidas no fluido gengival, a azitromicina torna-se capaz de inibir os principais patogénicos orais, nomeadamente o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*⁵⁵.

O tratamento com azitromicina resulta numa diminuição significativa do número de microorganismos geralmente envolvidos na patologia periodontal crónica, quando comparado com a utilização de um placebo⁵⁶. Os níveis de *Prevotella intermedia* foram significativamente reduzidos bem como as contagens de *Actinomyces spp* e de *Porphyromonas gingivalis* e Espiroquetas. Os autores concluíram que o tratamento com azitromicina, altera não só a proporção de espécies resistentes presentes na cavidade oral, como também a natureza de toda a população bacteriana⁵⁶.

Bue e col.⁵⁷ compararam a eficácia da azitromicina e da espiramicina no tratamento das infecções orais agudas em conjugação com a cirurgia. A azitromicina revelou-se mais rápida na resolução dos sintomas e mostrou maior actividade^{in vivo} contra bactérias anaeróbias.

DISCUSSÃO

Os antibióticos são utilizados na Medicina Dentária no tratamento de situações infecciosas agudas e doença periodontal, bem como na profilaxia da endocardite bacteriana⁵⁶.

Devido às suas propriedades farmacocinéticas,

espectro de acção e concentrações atingidas no local de infecção, a azitromicina tem-se mostrado útil no tratamento de alguns destes processos infecciosos que afectam a cavidade oral^{49,57,58}.

A azitromicina é bem tolerada e apresenta uma incidência de efeitos secundários inferior a alguns antibióticos convencionais^{49,59}. No entanto, surgem reacções adversas em alguns dos pacientes tratados com azitromicina. Os mais frequentes envolvem o aparelho gastrointestinal como diarreia/fezes moles (4-5%) e dor abdominal (2-3%), e os sistemas nervosos central e periférico como náuseas, cefaleias e tonturas (3%). Excepcionalmente estes fármacos promovem a elevação reversível das transaminases e hiperbilirrubinémia^{2,8,10,16,52}. Nenhuma outra reacção adversa foi descrita com uma frequência superior a 1%.

A azitromicina não interage com o sistema citocromo hepático P-450, não apresentando interacção com fármacos que dele dependam para a sua metabolização. O mesmo não se aplica à maioria dos macrólidos^{8,47,59}, que interfere com a metabolização hepática dos glicocorticoides, carbamazepina, teofilina, terfenadina^{8,16,60}, entre outros.

Com o aumento da utilização desta azalida nos últimos anos, surgiram resistências que têm aumentado de incidência⁶⁰. Tendo sido descritas resistências em espécies de estreptococos após a administração de azitromicina⁵⁶.

A resistência de determinadas bactérias à acção da azitromicina tem sido observada e pode desenvolver-se de várias formas. Poderá ocorrer por impermeabilidade da parede celular desses microorganismos (*enterobacterias* e *Pseudomonas spp*)^{1,16}, por bombeamento activo do fármaco para o exterior, por inactivação da droga por enzimas bacterianas que hidrolizam o anel lactâmico (*Escherichia coli*)¹⁶ ou por alteração do local de união do antibiótico (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y *Campylobacter spp*)^{1,16}. Para além do que foi referido, podemos ter resistências cruzadas entre os diferentes constituintes deste grupo de antibióticos. Deste modo, não devemos esquecer que algumas das bactérias

que são resistentes à eritromicina também o são à azitromicina¹⁶.

Alguns autores atribuem o aparecimento de resistências à elevada semi-vida da azitromicina, que origina a manutenção de níveis subinibitórios do fármaco por longos períodos de tempo em contacto com as bactérias⁶². No entanto ainda não existem provas concretas que assim seja¹.

Como forma de minimizar o número de microorganismos resistentes à azitromicina, especial atenção deve ser atribuída a tratamentos prolongados e à utilização indiscriminada tanto deste como de qualquer outro antibiótico¹.

Os derivados da penicilina demonstraram uma boa eficácia, mas os fenómenos de resistências bacterianas bem como a indução de reacções de hipersensibilidade representam um sério limite à utilização destes fármacos. Os antibióticos macrólidos são bem tolerados e são considerados uma boa alternativa para o tratamento das infecções odontogénicas⁴⁹.

CONCLUSÃO

Pela sua semi-vida e biodisponibilidade comparativa na saliva e tecidos periodontais, a azitromicina poderá ser uma opção válida no tratamento farmacológico das infecções odontogénicas e periodontais. Os efeitos secundários descritos com azitromicina não são superiores aos observados em outros antibióticos usados nas mesmas indicações.

BIBLIOGRAFIA

1. Velázquez, B.L. Farmacología y su proyección a la Clínica. 15ª edição. Editorial Oteo. 1987, 835-838.
2. Stein, G.E.; Havlichek, D.H.. The new macrolide antibiotics – Azithromycin ad clarithromy. Postgraduate Medicine. Julho 1992, 92:269 - 282
3. Reynolds, J.E.F. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 28ª edição. London. The pharmaceutical press, 1982.
4. Periti, P.; Mazzei, T.; Mini, E.; Novelli, A.. Clinical Pharmacokinetic Properties of the Macrolide Antibiotics. Clinical Pharmacokinetics. 1989, 16:193-214.
5. Almirante, B.. Macrólidos: viejos antibióticos para nuevas indicaciones terapéuticas. Med Clin (Barc) 1995, 104:139-141.
6. Washington, J. E.; Wilson, W. R.. Erythromycin, a microbiological and clinical perspective after 30 years of clinical use. Mayo Clin Proc. 1985, 60:189-203.
7. Moore, P.A.. Dental Therapeutic indications for the newer long-acting macrolide antibiotics. JADA. 1999, 30:1341-1343.
8. Rincón, J.M.R.; Roblas, R.F.. Aspectos microbiológicos, farmacocinéticos y clínicos de los nuevos macrólidos de 14 y 15 átomos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1998, 16: 474-482.
9. Bahal, N.; Nahata M.C.. The new macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin and roxithromycin. Ann Pharmacother. 1992, 26: 46-55.
10. Perea, J.R.A.; Rada, B.S.D.; Quetglas, E.G.; Jurado, M.E.. Macrólidos: revisión de su papel en la antibioterapia actual. Rev Clin Esp. 1998, 198:66-72.
11. Bellido, J.L.M.; García-Sáenz, J.A.; Manzanares, M.A.A.; Zufiaurre, M.N.G.; García-Rodríguez J.A.. Resistencia a los macrólidos en Streptococcus pyogenes. Rev. Esp. Quimioterapia. 1998, 11:196-204.
12. Neidle, E.A.; Kroeger, D.C.; Yagiela, J.A.. Pharmacology and therapeutics for dentistry. 2ª edição. 1985, 560-563.
13. Charles, L.; Segreti, J.. Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. Drugs. 1997, 53:349-357.
14. Piscitelli, S.C.; Danziger, L.H.; Rodvold, K.A.. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. Clin Pharm. 1992, 11:137-152.
15. Velázquez; Valesco, A.; Lorenzo, P.; Serrano, J.S.; Andres-Trelles, F.. Farmacología. 16ª edição. Interamericana McGraw Hill. 1993, 987-991.
16. Flórez, J.. Farmacología Humana. 3ª edição. Masson. 1997, 11231-130.
17. Peters, D.H.; Friedel, H.A.; Mc Tavish, D.. Azithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs. 1992, 44:750-799.
18. Kirst, H.A.; Sides, G.D.. New directions for macrolide antibiotics: structural modifications and in vitro activity. Antimicrob Agents Chemother. 1989, 33: 1413-1418.
19. Retsema, J.A., et al. Spectrum and mode of action of azithromycin, a new 15-Membered-

- Ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.*. 1987, 31:1939-1947.
20. Farmer, S.; Li, Z.; Hancock, R.E.W.. Influence of outer membrane mutations on susceptibility of *Escherichia coli* to the dibasic macrolide azithromycin. *J Antimicrob Chemother.* 1992, 29:27-33.
 21. Coates, P. et al.. An open study to compare the pharmacokinetics, safety and tolerability of a multiple dose regimen of azithromycin in young and elderly volunteers. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis.* 1991, 10 :850-852.
 22. Foulds, G. et al. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother.* 1990, 25:73-82.
 23. Pechère, J.C.. The activity of azithromycin in animal models of infection. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis.* 1991, 10 :821-827.
 24. Foulds, G. ; Johnson, R.B.. Selection of dose regimens of azithromycin. *J Antimicrob Chemother.* 1993, 31:39-50.
 25. Rodríguez-Bano, J.; Pascoal, A.; Ballesta, S.; García, I.; Perea, E.J.. Penetración de azitromicina en neutrófilos humanos: influencia en la producción de peróxido de hidrógeno. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1997, 15:196-199.
 26. McDonald, P.; Pruul, H.. Phagocyte uptake and transport of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis.* 1991, 10 :828-833.
 27. Lode, H.. The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis.* 1991, 10 :807-812.
 28. Glaude, R.P. ; Snide, M.E.. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990, 34:1056-1060.
 29. Wildfeuer, A.; Laufen, H.; Müller-Wening, D.; Haferkamp, O.. Interaction of azithromycin and human phagocytic cells. *Drugs res.* 1989, 39:755-758.
 30. Raulston, J.E.. Pharmacokinetics of azithromycin and erythromycin in human endometrial apitheial cells and in cells infected with *Chlamydia trachomatis*. *J Antimicrob Chemother.* 1994, 34:765-776.
 31. Ballow, C.H.; Amsden, G.W.. Azithromycin: the first azalide antibiotic. *Ann Pharmacother.* 1992, 26:1253-1261.
 32. Baughman, R.P. ; De Sante, K.A.; Lanier, T.L.; et al. The penetration of dirithromycin into bronchoalveolar lavage fluid and alveolar macrophages. *J Antimicrob Chemother.* 1994, 33:1045-1050.
 33. Mor, M.; Vanderkolk, J.; Heifets, L.. Accumulation of clarithromycin in macrophages infected with *Mycobacterium avium*. *Pharmacotherapy.* 1994, 14:100-104.
 34. Schentag, J.J.; Ballow, C.H..Tissue-directed pharmacokinetics. *A J Med.* 1991, 91:5S-11S.
 35. Rotzetter, P.A.; Cimasoni, G.. Passage d'antibiotiques dans le fluide gingival humain. *Rev Mens Suisse Odontomatol.* 1993, 103 :401-408.
 36. Gordon, J.M. ; Walker, C.B.. Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease. *J Periodontol.* 1993, 64:760-771.
 37. Hakkarainen, H.H.; et al. Changes in the prevalence of subgingival enteric rods staphylococci and after treatment with penicillin and erythromycin. *Oral Microbiol Immunol.* 1993, 8:75-79.
 38. Del Tacca, M.; Danesi, R.; Bernadini N.; et al. Roxithromycin penetration into gingiva and alveolar bone of odontoiatric patients. *Chemotherapy.* 1990, 44:750-799.
 39. Malizia, T.; Tejada, M.R.; et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin. *J Periodontol.* 1997, 68:1206-1209.
 40. Smilack, J.D.; Wilson,W.R.; Cockerill III, F.R.. Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin and metronidazole. *Mayo Clin Proc.* 1991, 66: 1.270-1.280.
 41. Bowman y Rand. *Farmacologia: Bases Bioquímicas y Patológicas.* 2ª edição. Interamericana. 1985, 34.37-34.38.
 42. Bascones, A.; Bullón, P.; Castillo, J.R.; Machuca, G.; Manso, F.J.; Serrano, J.S.. *Bases farmacológicas de la terapéutica odontológica.* Ediciones Avances. 2000, 264-267.
 43. Amsdem GW et al. Pharmacokinetics in serum and leukocyte exposures of oral azithromycin, 1.500 milligrams given over a 3- or a 5-day period in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43 (1): 163-5.
 44. Santiago, E. B.. Indicaciones menos comunes para el uso de macrólidos. *Res Clin Esp.* 1998, 198 :51-58.
 45. Sasaki, J.; Kaneko, A.; Karakida, K.; Sakamoto, H.. Comparative clinical study of azithromycin with tosufloxacin tosilate in the treatment of acute odontogenic infections. *Jpn J Antibiot.* 1995, 48:1093-1118.
 46. Bascones, A.; Manso, F.J.; Vadillo, J.M.. A randomized, comparative clinical study of

- azithromycin vs spiramycin/metronidazole in the treatment of acute odontogenic infections. Faculty of Odontology, Complutense University, Madrid, Spain.
47. Manso, F.J.; Bascones, A.; Vadillo, J.M.. A randomized clinical trial of azithromycin vs clarithromycin in the treatment of pericoronitis. Faculty of Odontology, Complutense University, Madrid, Spain.
 48. Kitzis, M.D.; Goldstein, F.W.; Miégi, M.; Acar, J.F.. In vitro activity against various Gram-negative bacilli and anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemotherapy*. 1990, 25:15-18.
 49. Williams, J.D.; Maskell, J.P.; Shain, H.; et al. Comparative in vitro activity of azithromycin, macrolidos (erythromycin, clarithromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 against oral organisms. *J Antimicrob Chemother*. 1992, 30:27-37.
 50. Pajukanta, R.. In vitro antimicrobial susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* to azithromycin, a novel macrolide. *Oral Microbiol Immunol*. 1993, 8:325-326.
 51. Filatova, N.A.; et al. Prospects in the use of a new macrolide antibiotic azithromycin in combined therapy of periodontitis. *Stomalogiia (Mosk)*. 1995, 74:12-15.
 52. Herrera, D.; Roldán, S.; O'Conner, A.; Sanz, M.. The periodontal abscess (II). Short-term clinical and microbiological efficacy of 2 systemic antibiotic regimes. *J Clin Periodontol*. 2000, 27:395-404.
 53. Sefton, A.; Willians, J.D.; Smith, S.; Foyle, D.; Daniels, J.; Joyston-Bechal, S.; Smales, F.. Estudio doble ciego y controlado con placebo sobre azitromicina como coadyuvante del tratamiento no quirúrgico de la periodontitis del adulto (b). 1996. Madrid. Pfizer.
 54. Sefton, A.; Maskell, J.P.; Beignton, D.; Whiley, A.; Shain, H.; Foyle, D.; Smith, S.; Smales, F.; Willians, J.D.. Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. *J Clin Periodontology (a)*. 1996, 23:998-1003.
 55. Pajukanta, R. Et al. In vitro activity of azithromycin compared with that of erithromicin against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Antimicrob Chemother*. 1992, 36:1242-1243.
 56. Sefton, A.M.. Macrolides and Changes in the oral flora. *Int Jour Antimicrobial Agents*. 1999, 11-1 :S23-S29.
 57. Lo Bue, A.M.; Sammartino, R.; Gismondo, M.R.; Nicoletti, G.. Efficacy of azithromycin compared with spiramycin in the treatment of odontogenic infections. *J Antimicrob Chemother*. 1993, 31:119-127.
 58. Markham, A.; Faulds, D.. Roxithromycin. An update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1994, 48:297-325.
 59. Hopkins, S.. Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J Med*. 1991, 91:40S-45S.
 60. von Rosenstiel, N-A; Adam, D.. Macrolide antibacterials: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1995, 13:105-122.
 61. Amsden, G.W.. Pneumococcal macrolide resistance – myth or reality? *J Antimicrob Chemotherapy*. 1999, 44:1-6.
 62. Retsema, J.A.. Susceptibility and resistance emergence studies with macrolides. *Int J Antimicrob Agents*. 1999, 11:S15-S21.