

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
NÍVEL MESTRADO  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS  
ÊNFASE EM PERIODONTIA**

*Linha de Pesquisa*

Epidemiologia, etiopatogenia e manejo clínico  
das doenças periodontais.

*Dissertação*

**EFEITO DA AZITROMICINA COMO  
COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA  
PERIODONTITE EM INDIVÍDUOS JOVENS –  
DESFECHOS CLÍNICOS PRELIMINARES**

*Autor:*

**Alex Nogueira Haas**

*Orientador:*

**Cassiano Kuchenbecker Rösing**

Porto Alegre, agosto de 2003.

**ALEX NOGUEIRA HAAS**

**EFEITO DA AZITROMICINA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA  
PERIODONTITE EM INDIVÍDUOS JOVENS – DESFECHOS CLÍNICOS  
PRELIMINARES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia, Nível Mestrado, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como pré-requisito final para a obtenção do título de Mestre em Clínicas Odontológicas, ênfase em Periodontia.

**Orientador: Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing**

Porto Alegre, agosto de 2003.

Dedico este trabalho aos meus pais, Claiton Haas e Eleonora Nogueira Haas, meus verdadeiros professores e mestres da vida, que acreditaram, incentivaram e apoiaram minha trajetória, e sempre abdicaram de tudo por mim e por meus irmãos.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço, de forma especial, às pessoas que participaram de maneira decisiva no meu crescimento como mestre:

Ao meu professor orientador, Dr. **Cassiano** Kuchenbecker Rösing, que me ensinou como nunca a ser crítico e a pensar cientificamente, sempre como um amigo que acreditou na minha capacidade;

À pessoa mais importante da minha vida, **Adriela** Azevedo Souza Mariath, a quem amo imensuravelmente, com quem dividi todos os momentos alegres e tristes desta caminhada, e com quem aprendi e sigo aprendendo muito mais do que odontologia e ciência;

Ao meu amigo e mentor intelectual, Cristiano **Susin**, a quem devo muito a conquista deste título, os conhecimentos sobre bioestatística e periodontia, a dedicação em me auxiliar na análise desta tese, e a vivência indescritível em um trabalho epidemiológico de campo com risadas, bom humor e muita ciência;

Às minhas amigas e parceiras de trailer, **Caroline** Dalla Vecchia e **Patrícia** Valle, pela amizade, apoio, companheirismo e incentivo, nascidos neste mestrado e presentes para a vida toda.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Rui Vicente Oppermann, quem sempre admirei, pelo exemplo na odontologia, verdadeiro norte na profissão, pelo conhecimento passado nesses anos e por ter acreditado que eu poderia chegar até aqui.

Ao Gabriel Dias de Castro, meu colega, amigo e companheiro de todos os dias nesses dois anos, por ter se dedicado como ninguém na realização deste trabalho, na tarefa árdua de tratar os pacientes, sempre disponível com sua tranquilidade e carisma, com os quais muito aprendi.

Aos bolsistas da periodontia, Ivana Vargas e Silva e Rodrigo Winter, amigos sem os quais este trabalho certamente não teria sido realizado, que dedicaram seu tempo tendo de ouvir minha voz cerca de 1008 vezes a cada exame, quando poderiam estar estudando ou divertindo-se com seus colegas de faculdade.

A todos os meus familiares, irmãos, primos, tios e avós por terem entendido minha ausência em alguns eventos da família e por sempre demonstrarem atenção e interesse na minha trajetória.

À família de Azevedo e Souza, Joseila (minha querida sogra), Thiago e Melissa (cunhados) por me acolherem no seu lar por mais esses dois anos; tia Jonice, por ter que me aturar, emprestando a chave da sua casa e seu freezer para congelar amostras de placa, até nos finais de tarde de domingo; seu José e dona Redila, por serem pessoas maravilhosas e sempre me receberem com alegria em sua casa e por terem me alimentado nos meios-dias destes dois anos.

Ao Celso Orth e Fifa, com quem aprendi muito sobre a prática odontológica, por terem confiado no meu trabalho e pela amizade que sempre demonstraram.

À amiga Mariane Ponzio de Azevedo, por ter aberto as portas do seu consultório, e por ter colaborado de forma decisiva na minha vida clínica.

Aos colegas de mestrado, pelas aflições, angústias e conquistas divididas durante esses anos.

A Ana Eliza Bressani e Fernando Farias Araújo, pela amizade que guardarei para sempre no coração, pelo companheirismo em todas as horas e pelos ensinamentos sobre a vida (amizade, amor, família...) nos jantares em sua casa após boas partidas de tênis.

Aos amigos do Curso de Especialização em Periodontia da UFRGS, por me acolherem como colega e dividirem comigo os conhecimentos a eles passados; em especial ao Eduardo Gigante, companheiro de churras e de festa, sempre me recebendo como um ótimo anfitrião em sua casa.

Aos professores do Curso de Especialização em Periodontia da UFRGS, Ana Chapper, Hugo Gigante, Marilene Fernandes e Sabrina Gomes, por terem-me passado muito de sua experiência clínica, que foi indispensável na minha formação.

À Susana Andrés, pela disposição em ajudar em tudo que fosse preciso, do jeito Susi querido de ser, mesmo com todo o trabalho que o curso de especialização e a disciplina de periodontia lhe exige.

Às funcionárias Edinete e Heloísa, por terem tornado possível o trabalho na clínica de periodontia e pelo carinho nesses anos de convivência intensa.

À professora Maria Antonieta Lopes de Souza, minha mãe na odontologia, por ter me gratificado com sua convivência, pelos ensinamentos no Grupo PET-Odonto-UFRGS e por ter acreditado em mim, até mesmo quando eu não acreditei.

À professora Susana Maria Werner Samuel, pela continuidade dada no Grupo PET-Odonto-UFRGS e por ter contribuído na minha formação acadêmica.

Às professoras Marisa Maltz e Clarissa Parolo, por terem disponibilizado prontamente o laboratório de microbiologia.

Ao Universo Colorido (André, Jú, Érico, Diniz, Celo, Biba e Slap), meus amigos de adolescência e companheiros de banda, pelas tantas alegrias e pelos momentos de descontração nas madrugadas desses anos de intenso estudo e dedicação.

À equipe do Laboratório de Desenvolvimento Galênico da UFRGS, em especial ao professor Dr. Pedro Ross Petrovick, Angélica Garcia Couto e Cristián Jesús Velasques, pelo empenho na confecção da medicação placebo utilizada neste estudo.

A Ana Luiza Homem de Carvalho, Helena Carracho, Maurício Hammes, entre outros, por terem lembrado de mim no seu dia-a-dia de cirurgiões-dentistas e pelo encaminhamento dos pacientes para participação neste estudo.

Aos pacientes, pois, sem eles, meu sonho não teria se realizado.

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), por ter financiado parte deste estudo.

## SUMÁRIO

RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
APRESENTAÇÃO.....	11
INTRODUÇÃO GERAL.....	13
ARTIGO – REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	17
Introdução.....	18
Revisão da literatura.....	19
Discussão.....	25
Conclusão.....	27
Referências bibliográficas do artigo.....	28
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.....	31
Objetivo.....	32
Sujeitos e métodos.....	33
Resultados.....	42
Discussão.....	49
Conclusão.....	60
Referências bibliográficas.....	61
ANEXOS.....	67



## RESUMO

O presente ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em paralelo, controlado por placebo, teve como objetivo comparar, a curto prazo, raspagem e alisamento radiculares subgingivais (RASUB) com e sem o uso de azitromicina no tratamento da periodontite em indivíduos jovens. Foram convidados 20 indivíduos (13-26 anos de idade) com profundidade de sondagem (PS)  $\geq 4$  mm e perda de inserção clínica (PI)  $\geq 4$  mm, associados a sangramento à sondagem periodontal (SS), em pelo menos um primeiro molar e/ou incisivo permanente após o tratamento da gengivite. Os indivíduos foram aleatoriamente distribuídos, após estratificação para fumo e extensão de doença, em um grupo teste (azitromicina 500 mg, 24/24 horas por três dias) e um controle (placebo). O exame foi realizado após 14 dias de controle de placa supragengival. RASUB foi realizada por um único periodontista num período máximo de duas semanas. A medicação foi iniciada no primeiro dia de raspagem subgingival. Um examinador calibrado avaliou os Índices de Placa Visível (IPV) e de Sangramento Gengival (ISG), cálculo (C), PS, recessão gengival (RG) e SS, no início e após três meses do término da RASUB. O nível de inserção clínica (NIC) foi obtido com o somatório de PS e RG. A análise foi realizada apenas com os sítios com PS  $\geq 4$  mm e PI  $\geq 4$  mm. PS e NIC foram comparados entre os grupos através de teste t não-pareado e de análise de covariância, tendo placa como covariável. IPV, ISG, C e SS foram comparados utilizando a Prova U de Mann-Whitney. A unidade analítica foi o indivíduo (alfa=5%). 16 indivíduos finalizaram o estudo (8 por grupo). Foram observadas reduções significativas no IPV, ISG e C nos dois grupos, não havendo diferenças significativas entre eles ao final do estudo. Ambos os grupos apresentaram reduções significativas na PS, porém o grupo teste apresentou redução significativamente maior do que o controle nas bolsas com PS  $\geq 7$  mm, mesmo após ajuste para placa ( $3,33 \pm 0,30$  mm e  $2,14 \pm 0,35$  mm, respectivamente). Considerando todas as bolsas e apenas bolsas de 4-6 mm, não houve diferenças significativas entre os grupos. Também não houve diferenças entre os grupos em relação ao ganho de inserção clínica, embora apenas o grupo teste tenha demonstrado ganho significativo de inserção de  $2,09 \pm 0,15$  mm em bolsas profundas. Pode-se concluir que, a curto prazo, o uso coadjuvante de azitromicina, comparado ao placebo, na terapia mecânica subgingival precedida de controle de placa supragengival em indivíduos jovens, resultou em maiores reduções de profundidade de sondagem em bolsas profundas.

**PALAVRAS-CHAVE:** antibióticos, azitromicina, raspagem e alisamento radicular subgingival, periodontite.

## ABSTRACT

The aim of the present randomized, double-blind, placebo controlled, parallel design clinical trial was to compare scaling and root planning (SRP) with and without azithromycin in the treatment of periodontitis in young individuals. 20 individuals were invited (13-26 years-old), presenting probing pocket depth (PD)  $\geq 4$  mm and clinical attachment loss  $\geq 4$  mm, with bleeding on probing (BOP), in at least one permanent first molar and/or incisor after the treatment of gingivitis. Individuals were randomly assigned, after stratification for smoke and disease extension, in a test group (500 mg azithromycin, 24/24 hours for 3 days) and a control group (placebo). After 14 days of supragingival plaque control, baseline examination was conducted and SRP performed by one experienced periodontist not exceeding two weeks. Medication was started at the first day of SRP. One calibrated examiner assessed the presence or absence of visible plaque (VP), gingival bleeding (GB) and calculus (C), PD, gingival recession (GR) and BOP at baseline and three months after termination of SRP. Clinical attachment levels (CAL) were obtained with the sum of PD and GR. Statistical analysis was conducted only with sites with PD  $\geq 4$  mm and CAL  $\geq 4$  mm. Alterations in PD and CAL were compared between groups using independent t test and analysis of covariance, with plaque as a covariant. VP, GB, C and BOP were compared with Mann-Whitney U test. The analytical unit was the individual, and alpha level set at 5%. 16 individuals finished the study (8 in each group). Significant reductions in plaque levels, GB and C were observed in both groups, with no differences between them at the end of the study. It was observed significant reductions in PD in both groups. However, the test group demonstrated significantly higher reductions in PD than the control group in pockets initially  $\geq 7$  mm, even after adjusting for plaque ( $3.33 \pm 0.30$  mm and  $2.14 \pm 0.35$  mm, respectively). When all pockets and pockets 4-6 mm were considered, there were no significant differences between groups. There were also no significant differences between test and control groups in clinical attachment gain, however the test group demonstrated a significant gain in attachment level of  $2.09 \pm 0.15$  mm in deep pockets. It can be concluded that azithromycin, compared to placebo, as an adjunct to the subgingival mechanical treatment preceded by supragingival plaque control in young individuals resulted in greater reductions in probing pocket depths in deep pockets.

KEY-WORDS: antibiotics, azithromycin, scaling and root planning, periodontitis.

## **APRESENTAÇÃO**

O presente trabalho teve como objetivo estudar os possíveis efeitos do uso coadjuvante de antibióticos, em particular da azitromicina, no tratamento da periodontite em indivíduos jovens. Para tanto, procurou-se realizar uma revisão sistemática da literatura até o presente sobre o tópico, que gerou o artigo “Antibióticos sistêmicos como coadjuvantes no tratamento das periodontites agressivas: uma revisão da literatura”, submetido à Revista da ABO Nacional em 31 de agosto de 2002.

Além do trabalho de revisão de literatura, realizou-se um ensaio clínico randomizado que será reportado mais detalhadamente nesta tese. Assim, a introdução geral e o artigo de revisão de literatura são os elementos justificadores do presente trabalho.

## **INTRODUÇÃO GERAL**

O uso de antibióticos em periodontia tem recebido bastante atenção nas últimas décadas. A etiologia de natureza infecciosa das periodontites (LINDHE et al., 1975), as evidências cada vez maiores de que bactérias ou grupos bacterianos específicos estão associados com o estabelecimento e desenvolvimento das doenças (SOCRANSKY et al., 1998) e o entendimento da placa bacteriana como um biofilme dental (DARVEAU et al., 1997) têm fortalecido a antibioticoterapia coadjuvante ao tratamento mecânico subgingival. Associado a isto, estudos demonstraram que alguns pacientes ou sítios continuam a apresentar progressão de doença, mesmo após a terapia padrão de raspagem e alisamento radiculares subgingivais (HAFFAJEE et al., 1997; ROSLING et al., 2001), o que tem instigado uma busca por novas alternativas terapêuticas, entre elas os antibióticos, com o objetivo de melhorar a eficácia da terapia periodontal.

As periodontites em indivíduos jovens, particularmente, são abordadas na literatura como condições em que o uso de antibióticos sistêmicos coadjuvantes estaria indicado. Tal recomendação baseia-se em estudos que sugerem uma pobre resposta dessas doenças à terapia mecânica convencional (SLOTS; ROSLING, 1983; CHRISTERSSON et al., 1985; MANDELL et al., 1986), principalmente pelo fato de elas terem forte associação com o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*Aa*) (SLOTS et al., 1980; MANDELL; SOCRANSKY, 1981; ZAMBON et al., 1983; ASIKAINEN et al., 1987; TINOCO et al., 1997), capaz de invadir os tecidos periodontais (SAGLIE et al., 1982; CHRISTERSSON et al., 1987) e de permanecer no sítio após a terapia mecânica (SLOTS; ROSLING, 1983; FLEMMIG et al., 1998).

Neste sentido, o uso de tetraciclina, metronidazol e amoxicilina já foi avaliado (SLOTS; ROSLING, 1983; LINDHE; LILJENBERG, 1984; KORNMAN; ROBERTSON, 1985; ASIKAINEN et al., 1990; SAXÉN et al., 1990; VAN WINKELHOFF et al., 1992; CHRISTERSSON; ZAMBON, 1993; SAXÉN; ASIKAINEN, 1993; PALMER et al., 1996; TINOCO et al., 1998). Existem, porém, poucos ensaios clínicos randomizados controlados (SAXÉN et al., 1990; SAXÉN; ASIKAINEN, 1993; PALMER et al., 1996; TINOCO et al., 1998) comparando raspagem e alisamento radiculares subgingivais com e sem o uso de antibióticos sistêmicos coadjuvantes. A maioria dos estudos publicados até o momento é caracterizada como séries de casos (SLOTS; ROSLING, 1983; LINDHE; LILJENBERG, 1984; KORNMAN; ROBERTSON, 1985; VAN WINKELHOFF et al., 1992; CHRISTERSSON e ZAMBON, 1993), gerando evidência científica limitada.

Os estudos publicados a respeito do uso coadjuvante de antibióticos no tratamento de periodontites em jovens são inconclusivos a respeito do seu efeito adicional. Isso leva a que, até o presente momento, se considere a terapêutica mecânica subgingival como o tratamento padrão (HAAS et al., submetido).

Desde a descoberta das penicilinas, acreditou-se que a maioria das infecções, se não sua totalidade, teria resolução com o desenvolvimento dos antibióticos. Dado, porém, o uso indiscriminado de antibióticos ao longo das décadas, o surgimento de microrganismos resistentes a diferentes antimicrobianos tem sido cada vez maior, o que tem gerado dificuldades na resolução de infecções diversas e aumentado o risco das chamadas superinfecções. Na periodontia, o desenvolvimento de cepas resistentes também tem aumentado (WALKER, 1996). Neste sentido, estudos bem delineados e controlados tornam-se necessários para que o uso de antibióticos no tratamento das periodontites seja baseado em evidência científica, evitando o uso indiscriminado e, conseqüentemente, o desenvolvimento de microrganismos resistentes.

A azitromicina (9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A) faz parte de uma nova geração de antibióticos macrolídeos, chamada azalídeos (BRIGHT et al., 1988). A azitromicina apresenta vantagens em relação à eritromicina, antibiótico macrolídeo de referência, e a outros antibióticos. Possui longa meia-vida e boa penetração tecidual (GIRARD et al., 1987), além de maior espectro de ação, potência e melhor atividade *in vitro* dos macrolídeos contra bactérias aeróbias e anaeróbias gram-negativas (RETSEMA et al., 1987). Sua rápida distribuição pelos tecidos e sua alta concentração nas células resultam em maiores concentrações nos tecidos, do que no plasma ou soro, mantendo-se altas por um período de 7-10 dias (FOULDS et al., 1990). Tais características possibilitam uma posologia de 500 mg em dose única diária por um período de três dias, com maior comodidade de uso, o que facilita a adesão dos pacientes ao tratamento.

Em relação à atividade antimicrobiana da azitromicina contra microrganismos orais, foi demonstrada atividade *in vitro* contra algumas espécies (WILLIAMS et al., 1992), entre elas *Aa* (PAJUKANTA et al., 1992) e *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) (PAJUKANTA, 1993), potenciais periodontopatógenos. A azitromicina também apresentou ação *in vivo* contra espiroquetas e *Pg* (SEFTON et al., 1996). Além disso, a azitromicina é capaz de alcançar

concentrações no tecido gengival sadio e doente acima das concentrações inibitórias mínimas de diferentes patógenos periodontais (BLANDIZZI, 1999). Clinicamente, azitromicina demonstrou-se mais eficaz na redução da profundidade de sondagem em bolsas profundas, quando comparada a placebo no tratamento da periodontite em adultos (SMITH et al., 2002).

Frente à limitada evidência sobre o uso coadjuvante de antibióticos sistêmicos no tratamento mecânico subgengival das periodontites em indivíduos jovens e às propriedades da azitromicina, como comodidade de uso e atividade antimicrobiana contra periodontopatógenos, justifica-se a realização do presente ensaio clínico randomizado para que se obtenha evidência científica de melhor qualidade para o problema em questão.



**ARTIGO – REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

**“Antibióticos sistêmicos como coadjuvantes no tratamento das periodontites agressivas:  
uma revisão da literatura.”**

HAAS, Alex Nogueira; RÖSING, Cassiano Kuchenbecker; OPPERMANN, Rui Vicente.

*Revista da ABO Nacional*, aceito para publicação.

(As normas técnicas respeitadas neste artigo são aquelas contidas nas instruções para os  
autores da Revista da ABO Nacional, ISSN 0104-3072)

## 1. INTRODUÇÃO

As Periodontites Agressivas (PA) caracterizam-se pela rápida perda de inserção e destruição óssea, acometendo indivíduos saudáveis.<sup>1</sup> Outras nomenclaturas já foram utilizadas para descrever formas avançadas de doença periodontal em indivíduos jovens. Periodontites de Estabelecimento Precoce (PEP) foi um termo utilizado para englobar diversas formas de periodontites em indivíduos com menos de 35 anos de idade. As Periodontites Juvenil Localizada (PJL) e Generalizada (PJG) são consideradas tipos de PEP.<sup>19</sup> Devido à diversidade de termos utilizados para descrever periodontites em indivíduos jovens e à recente mudança de nomenclatura proposta pela Academia Americana de Periodontia,<sup>1</sup> as denominações utilizadas pelos autores dos estudos citados nesta revisão de literatura serão preservadas.

A prevalência das PA em países desenvolvidos é pequena, estimada em torno de 0,1%.<sup>12</sup> Já nos países em desenvolvimento, estima-se que a prevalência seja mais elevada,<sup>13</sup> apesar da escassez de estudos com amostras representativas.

Muitos são os fatores envolvidos na etiopatogenia das PA. Há uma forte associação com uma bactéria específica, o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A.a.*).<sup>6,14</sup> Além disso, foi relatada uma disfunção de neutrófilos<sup>28</sup> e uma agregação familiar.<sup>20</sup>

Quanto a aspectos terapêuticos, estudos demonstraram uma pobre resposta ao tratamento mecânico não-cirúrgico.<sup>15,23</sup> A justificativa para o insucesso do tratamento seria a presença e o envolvimento do *A.a.* no estabelecimento e na progressão da doença. Associado a isto, a capacidade do *A.a.* de invadir os tecidos periodontais<sup>5</sup> resultaria na sua permanência após raspagem, sendo capaz de repovoar o sítio periodontal e de levar a nova perda de inserção.

Com o reconhecimento de uma possível associação bacteriana específica do *A.a.* com as PA, agravada por deficiências imunológicas e por fatores genéticos predisponentes, o uso de antibióticos sistêmicos tem surgido como um possível coadjuvante no tratamento destas periodontites. A antibioticoterapia conjunta com a terapia mecânica tem sido aplicada objetivando uma eliminação mais eficaz do *A.a.*, buscando maior sucesso a longo prazo.

O objetivo desta revisão de literatura foi avaliar as evidências existentes para o uso de antibióticos sistêmicos como coadjuvantes no tratamento mecânico das Periodontites Agressivas.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Metodologia para a busca de estudos

Foi consultado o banco de dados em literatura médica e odontológica internacional (MEDLINE). As palavras-chave utilizadas foram *aggressive periodontitis*, *early onset periodontitis*, *juvenile periodontitis*, *antibiotics* e *clinical trial*. Obteve-se um total de 121 referências bibliográficas, com os mais variados tipos de estudo. Além do MEDLINE, utilizou-se a lista de referências bibliográficas dos artigos selecionados para revisão.

O maior nível de evidência para a aplicação de algum tratamento provém de estudos do tipo ensaios clínicos randomizados.<sup>25</sup> Nesse sentido, pretendia-se analisar apenas estudos que fornecessem a melhor evidência científica em relação ao uso de antibióticos no tratamento das PA. Entretanto, a literatura periodontal é escassa, principalmente em relação a esse tipo de periodontite. Assim, foram estabelecidos alguns critérios de inclusão dos estudos para análise, possibilitando que mais estudos fossem analisados e colocados hierarquicamente de acordo com o poder da evidência gerada (Quadro 1). Estudos com randomização, cegamento e controle por placebo foram considerados os mais adequados para o propósito desta revisão.

Foram analisados estudos publicados a partir do ano de 1980 e que incluíssem indivíduos com até 35 anos de idade. Deveriam ser ensaios clínicos ou séries de casos com uso de antibióticos sistêmicos coadjuvantes ao tratamento periodontal mecânico, representado por raspagem e alisamento radiculares subgengivais (RASUB). Dessa forma, obtiveram-se 9 estudos para análise. O Quadro 2 resume as características metodológicas e desfechos dos estudos.

### 2.2. Análise dos estudos

O primeiro antibiótico a ser utilizado no tratamento das PA foi a tetraciclina, principalmente por apresentar atividade antimicrobiana *in vitro* contra o *A.a.*<sup>31</sup> e atingir altas concentrações no fluido crevicular gengival.<sup>7</sup> SLOTS e ROSLING<sup>23</sup> avaliaram o efeito de RASUB e tetraciclina em 6 indivíduos com PJJ. Dois meses após as raspagens, foi prescrita tetraciclina hidrocloreata 250 mg, quatro doses diárias durante 14 dias. Após RASUB, todos os pacientes ainda possuíam *A.a.*, porém em quantidades significativamente menores. Imediatamente após o uso de tetraciclina, apenas 1 indivíduo apresentou cultura positiva para *A.a.* Após 3 e 9 meses, 3 pacientes apresentavam a bactéria. No início do estudo, a profundidade de sondagem (PS) média

era de 2,8 mm. Um mês após RASUB, observou-se redução da PS de 0,3 mm e perda de inserção clínica de 0,05 mm, em média. Após 9 meses do uso do antibiótico, a PS manteve-se inalterada, havendo ganho clínico de inserção médio de 0,37 mm.

KORNMAN e ROBERTSON<sup>11</sup> relataram os resultados microbiológicos e clínicos após três estágios de terapia em 8 pacientes com PJJ: apenas RASUB; tetraciclina por 28 dias; e cirurgia com tetraciclina 28 dias. A análise de 11 sítios demonstrou que RASUB não foi capaz de eliminar *A.a.* em nenhum sítio após 1-2 meses, sem obter melhoras clínicas. Dois meses após uso de tetraciclina, 5 sítios ainda apresentavam *A.a.* e, três meses após a fase cirúrgica, nenhum apresentou cultivo do microrganismo.

PALMER et al.<sup>17</sup> publicaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliando clinicamente tetraciclina no tratamento mecânico e cirúrgico de 30 pacientes com PJJ e 8 com PJG. Após tratamento mecânico, foi prescrito tetraciclina 250 mg, quatro doses diárias durante 14 dias, ou placebo. Após 3 meses, a PS reduziu, em média, de 4,40 mm para 3,10 mm no grupo teste e de 4,44 mm para 3,63 mm no grupo controle. Os ganhos médios de inserção clínica foram de 0,81 mm e 0,35 mm nos grupos teste e controle, respectivamente. Apesar de as melhoras clínicas terem sido semelhantes, aquelas obtidas com tetraciclina apresentaram diferenças significativas em relação ao placebo. Foi realizada uma segunda fase cirúrgica e nova administração de tetraciclina ou placebo em 26 pacientes (PS residual >5mm e sangramento à sondagem). Avaliação dos níveis de inserção clínica (NIC) e PS foi realizada após 3 e 9 meses, sem haver diferenças significativas, com melhora clínica em ambos os grupos. Os autores concluíram que tetraciclina é um importante coadjuvante no tratamento das periodontites juvenis, principalmente na fase não-cirúrgica. Porém, enfatizaram que o tratamento não-cirúrgico beneficia grande parte dos pacientes, diminuindo a necessidade de cirurgia e, em alguns casos, produzindo um resultado final satisfatório.

ASIKAINEN et al.<sup>3</sup> e SAXÉN et al.<sup>21</sup> realizaram avaliações clínicas e microbiológicas imediatas e a longo prazo, respectivamente, de um ensaio clínico randomizado utilizando doxiciclina em 14 pacientes com PJJ. Após 2 meses, ambos os grupos demonstraram melhoras clínicas, sem diferenças significativas.<sup>3</sup> A longo prazo, os resultados também demonstraram melhora clínica em ambos os grupos, sem diferirem estatisticamente (6,3% e 3,4% dos sítios apresentavam PS>4 mm nos grupos teste e controle, respectivamente). Maiores reduções na quantidade de *A.a.* foram

observadas no grupo com doxiciclina aos 8 meses. Ao final de 20 meses, contudo, os níveis cultiváveis de *A.a.* foram semelhantes nos dois grupos, sugerindo a recolonização dos sítios pela bactéria. Dos 11 pacientes *A.a.*-positivos no início do estudo, 2 no grupo teste e 3 no controle não apresentaram o microrganismo ao final dos 20 meses.<sup>21</sup>

Além das tetraciclinas, metronidazol e amoxicilina têm sido objeto de investigação no tratamento das PA. Apesar de o *A.a.* não ter-se demonstrado suscetível ao metronidazol *in vitro*, seu hidroximetabólito exerceu um efeito sinérgico *in vitro* contra a bactéria,<sup>8</sup> assim como amoxicilina associada ao metronidazol e amoxicilina mais hidroximetronidazol.<sup>18</sup>

Van WINKELHOFF et al.<sup>29</sup> publicaram uma série de casos com tratamento mecânico conjunto com metronidazol associado à amoxicilina em 118 pacientes com periodontite associada ao *A.a.* (28 pacientes com PJJ). A antibioticoterapia consistiu em três doses diárias de metronidazol 250 mg e amoxicilina 375 mg, durante sete dias. As avaliações pós-terapia foram realizadas entre 3 a 9 meses (média de 4,9 meses). 7% dos indivíduos com PJJ apresentaram *A.a.* após o tratamento. As reduções na PS e NIC foram estatisticamente significantes, de 8,0 mm para 5,8 mm e 7,4 mm para 6,1 mm, respectivamente

SAXÉN e ASIKAINEN<sup>22</sup> compararam RASUB associada a metronidazol ou tetraciclina em um ensaio clínico com 27 pacientes com PJJ. Os indivíduos foram aleatoriamente divididos em três grupos: metronidazol 200 mg, três vezes ao dia por 10 dias; tetraciclina 250 mg, quatro doses diárias por 12 dias; e RASUB sem medicação. O tratamento mecânico foi realizado por estudantes de graduação. Foram realizadas avaliações radiográficas, clínicas e microbiológicas após 6 e 18 meses. Seis pacientes (bolsas PS>6 mm e sangramento à sondagem) receberam cirurgia periodontal aos 6 meses. Nos três grupos, houve formação óssea na maioria dos sítios mente *A.a.*-positivos, além de não ter sido observada perda óssea ao longo do tempo. No grupo do metronidazol, todos os sítios *A.a.*-positivos no início do estudo não apresentaram o microrganismo ao final de 18 meses. Entretanto, nos grupos da tetraciclina e no controle, 34% e 27% dos sítios apresentaram cultivo positivo de *A.a.*, respectivamente. As reduções da PS, sangramento e supuração à sondagem foram semelhantes nos três grupos, acompanhadas pela supressão de *A.a.* Apesar de não realizarem análise estatística pela escassez de dados, os autores sugerem que o metronidazol foi mais eficaz contra *A.a.* do que a tetraciclina.

TINOCO et al.<sup>27</sup> compararam metronidazol associado à amoxicilina com placebo no tratamento de 20 jovens com PJL. O tratamento constou de RASUB e Retalho Modificado de Widman (apenas em pacientes com sítios PS>6 mm; 5 no grupo teste e 6 no controle). No grupo teste foi prescrito metronidazol 250 mg e amoxicilina 500 mg, três doses diárias por 8 dias, e no controle, placebo. Os participantes foram chamados para visitas periódicas ao longo de 12 meses, porém apenas os resultados iniciais e finais foram apresentados. Não houve diferença nas mudanças no índice de placa entre os grupos, diferentemente do sangramento gengival que demonstrou maior redução no grupo teste. O grupo teste demonstrou um número significativamente menor de sítios com aumento e maior de sítios com redução na PS. Da mesma forma, houve melhoras significativas no NIC no grupo teste, em comparação com controle (34,7% dos sítios ganhando e 10% perdendo inserção, em comparação com 15,82% e 24,32%, respectivamente). As médias das mudanças observadas na PS e NIC foram apresentadas, porém sem tratamento estatístico. Todos pacientes que possuíam *A.a.* no início do estudo no grupo controle (n=7) e metade no teste continuaram a apresentar a bactéria ao final de 12 meses. Os autores concluíram que, apesar de ambos os tratamentos terem gerado melhoras baseando-se no indivíduo, metronidazol e amoxicilina foram superiores ao tratamento mecânico sozinho.

Um estudo de boca dividida relatou os efeitos clínicos e microbiológicos do ornidazol, em sítios com e sem RASUB, em 30 indivíduos com PEP. Todos os pacientes receberam raspagem supragengival, instrução de higiene bucal e ornidazol duas vezes ao dia por um período de 7 dias após RASUB. Os sítios foram selecionados aleatoriamente para receberem ou não RASUB. Avaliações após 2, 6 e 12 meses demonstraram reduções médias na PS (1,7 mm contra 1,0 mm) e ganhos médios no NIC (1,9 mm contra 1,0 mm) diferentes significativamente entre sítios raspados e não raspados. Reduções nos níveis de bactérias Gram negativas anaeróbias e de *A.a.* foram semelhantes em sítios raspados e não raspados.<sup>10</sup>

Quadro 1. Colocação temporal e hierárquica, de acordo com o nível de evidência gerada, dos estudos de antibióticos sistêmicos coadjuvantes no tratamento das Periodontites Agressivas.

<b>TIPO DE ESTUDO</b>	<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>ESTUDO</b>
Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Doxiciclina	Asikainen et al. <sup>3</sup> Saxén et al. <sup>21</sup>
	Tetraciclina	Palmer et al. <sup>17</sup>
	Metronidazol + Amoxicilina	Tinoco et al. <sup>27</sup>
Ensaio clínico randomizado cego	Metronidazol	Saxén e Asikainen <sup>22</sup>
Estudo de boca dividida	Ornidazol	Kamma et al. <sup>10</sup>
Série de casos	Tetraciclina	Slots e Rosling <sup>23</sup>
	Tetraciclina	Kornman e Robertson <sup>11</sup>
	Metronidazol + Amoxicilina	van Winkelhoff et al. <sup>29</sup>

Quadro 2: Características metodológicas e desfechos dos estudos de antibióticos sistêmicos coadjuvantes no tratamento mecânico das Periodontites Agressivas.

ESTUDO	Antibiótico coadjuvante	n	Idade (anos)	Grupo controle	Cega-mento	Randomi-zação	Tempo de avaliação	Desfecho
Asikainen et al. <sup>3</sup>	Doxiciclina 100mg 1x ao dia por 13 dias	16	14-25	placebo	sim	sim	2 meses	Não houve diferenças nos parâmetros clínicos (redução na PS) e microbiológicos entre doxiciclina e placebo.
Saxén et al. <sup>21</sup>	Doxiciclina 100mg 1x ao dia por 13 dias	14	14-25	placebo	sim	sim	20 meses	Não houve diferenças na redução da PS entre doxiciclina e placebo. Doxiciclina gerou maior redução de <i>A.a.</i> aos 8 meses, porém esta redução foi temporária, com recolonização após 20 meses.
Palmer et al. <sup>17</sup>	Tetraciclina 250mg 4x ao dia por 14 dias	38	12-24	placebo	sim	sim	3 meses (RASUB) 9 meses (cirurgia)	Após 3 meses da RASUB, melhora clínica semelhante nos grupos teste e controle, porém com diferença estatística. Não houve diferenças significativas em NIC e PS após cirurgia com ou sem tetraciclina.
Tinoco et al. <sup>27</sup>	Metronidazol 250mg Amoxicilina 500mg 3x ao dia por 8 dias	20	12-19	placebo	sim	sim	12 meses	Placebo e associação proporcionaram benefícios significativos, baseando-se no indivíduo. Grupo teste resultou em melhora significativa na porcentagem de sítios com mudanças em PS e NIC.
Saxén e Asikainen <sup>22</sup>	Metronidazol 200mg 3x ao dia por 10 dias	27	14-26	sem medicação tetraciclina	não	sim	18 meses	Melhora nas condições clínicas nos três grupos. Metronidazol foi mais eficaz do que tetraciclina em eliminar <i>A.a.</i>
Kamma et al. <sup>10</sup>	Ornidazol 500mg 2x ao dia por 7 dias	30	31,5 (média)	apenas Ornidazol	não	sim	12 meses	Melhora significativa na PS e NIC nos sítios raspados. Reduções semelhantes de gram (-) anaeróbios e <i>A.a.</i>
Slots e Rosling <sup>23</sup>	Tetraciclina 250mg 4x ao dia por 14 dias	6	13-17	não	não	não	10 meses	RASUB e tetraciclina não eliminaram <i>A.a.</i> Resultados de NIC e PS similares. Sítios com <i>A.a.</i> após tratamento perderam inserção.
Kornman e Robertson <sup>11</sup>	Tetraciclina 250mg 4x ao dia por 28 dias	8	12-23	não	não	não	2 meses	Tetraciclina foi mais eficaz em eliminar <i>A.a.</i> Resultados clínicos de 11 sítios mostraram maior redução na PS com cirurgia+tetraciclina. Não avaliaram NIC.
Van Winkelhoff et al. <sup>29</sup>	Metronidazol 250mg Amoxicilina 375mg 3x ao dia por 7 dias	28	26,6 (média)	não	não	não	Variação de 3 a 9 meses	7% dos pacientes possuíam <i>A.a.</i> após tratamento. Redução na PS (2,2mm) e ganho NIC (1,3mm) significativos.



### 3. DISCUSSÃO

Esta revisão de literatura analisou estudos que avaliam os efeitos do uso de antibióticos coadjuvantes ao tratamento mecânico das PA. Quando o assunto focado relaciona-se com a comparação de diferentes terapias, o estabelecimento de uma metodologia para revisão da literatura tem grande importância. Dessa maneira, evita-se a tendência de buscar apenas estudos que demonstrem resultados a favor de uma ou de outra alternativa terapêutica. Revisões sistemáticas da literatura caracterizam-se pela imparcialidade na obtenção dos estudos a serem revisados, e buscam uma avaliação crítica da metodologia, resultados e conclusões dos artigos. Para este trabalho, foram estabelecidos critérios específicos de inclusão de artigos a serem analisados, além da descrição das fontes e estratégias para busca dos estudos, na tentativa de torná-lo uma revisão sistemática.

Quando o objetivo é avaliar a eficácia de uma terapia, o tipo de estudo que gera a melhor evidência científica possível é o Ensaio Clínico Randomizado, em paralelo, duplo-cego, controlado por placebo.<sup>25</sup> Estudos não controlados, como as séries de casos, não eliminam possíveis fatores que podem estar influenciando nos resultados obtidos com a terapia em questão e geram evidência limitada. Foram encontrados, na literatura, apenas três ensaios clínicos randomizados controlados que avaliam o uso de antibióticos coadjuvantes ao tratamento mecânico das PA, além de um ensaio clínico randomizado cego e um estudo de boca dividida (Quadro 1). O restante da evidência provém de estudos do tipo séries de casos, sem a comparação com tratamento padrão ou placebo.

Somado a isto, ainda existem muitas variações metodológicas entre os estudos. Não há uma preocupação maior com critérios de inclusão e exclusão de pacientes, ou com possíveis variáveis a serem distribuídas igualmente entre os grupos de comparação, como hábito de fumar. Não há cálculo de amostra ou de poder nos estudos, com resultados provenientes de amostras pequenas.<sup>3,11,17,21,22,27</sup> Os parâmetros de avaliação diferem bastante, ou não são suficientes por não incluírem níveis de inserção clínica.<sup>3,21,22</sup> Além disso, não é mencionado o número de operadores ou examinadores, e se estes são treinados e calibrados para avaliação dos parâmetros clínicos.<sup>3,11,17,21,22</sup> Muitas vezes, os protocolos de tratamento incluem tratamento cirúrgico e não cirúrgico.<sup>3,17,21,22,27</sup> Os regimes antimicrobianos aplicados são variados, dificultando ainda mais a comparação de resultados.

O tempo de avaliação é pequeno na grande maioria dos estudos. O maior período de acompanhamento de pacientes com PA tratados com antibiótico e RASUB é

de 20 meses.<sup>21</sup> Sabe-se que, na periodontite de adulto, em torno de três anos após terapia ocorre a recorrência da doença, caso não seja estabelecido adequado programa de manutenção periódica preventiva.<sup>4</sup> Ainda que alguns estudos demonstrem efeito a curto prazo, não existe evidência sobre qual o comportamento desses resultados ao longo do tempo em pacientes com PA.

Pouca importância tem sido dada ao controle de placa supragengival, sem o estabelecimento de um adequado programa de instrução em higiene bucal e de uma avaliação continuada dos parâmetros supragengivais. Sabe-se que o controle de placa supragengival é determinante no sucesso de qualquer tipo de terapia periodontal.<sup>9</sup> Sendo assim, deve-se buscar um padrão de controle de placa razoável pelos indivíduos, a fim de evitar diferenças que sejam determinantes nos resultados dos tratamentos, principalmente em função das evidências mais modernas que associam as PA à presença significativa de depósitos supragengivalmente.<sup>2</sup>

A etiologia das PA tem sido fortemente associada à presença do *A.a.* Apesar disso, estudos epidemiológicos indicam que uma porção de indivíduos com PA não apresenta a bactéria.<sup>26</sup> Esses dados sustentam a idéia de que a simples presença do microrganismo não seria condição suficiente para a doença. Aspectos relacionados à resposta imune do hospedeiro,<sup>16</sup> além da existência de outros periodontopatógenos envolvidos na etiopatogenia das PA,<sup>6</sup> devem ser levados em consideração.

Tem sido postulada, entre os objetivos do tratamento periodontal, a eliminação ou a redução da quantidade de bactérias periodontopatogênicas para níveis compatíveis com saúde.<sup>24</sup> Alguns autores têm relatado insucesso no tratamento não-cirúrgico das PA pelo fato de raspagem e alisamento radiculares não serem capazes de eliminar completamente o *A.a.*, conseqüentemente esquemas terapêuticos, com os antibióticos como coadjuvantes, seriam mais eficazes.<sup>15,23</sup> Tem-se observado, contudo, resultados clínicos satisfatórios mesmo com a permanência do microrganismo após tratamento com ou sem antibioticoterapia.<sup>21,22,27</sup> Além disso, quando observada a eliminação de *A.a.* com uso de antibióticos coadjuvantes, demonstrou-se que esta foi temporária, tendo em vista que há recolonização do microrganismo em aproximadamente 6 meses.<sup>21</sup>

Alguns estudos relatam que teria ocorrido a eliminação do *A.a.*<sup>15</sup> Talvez o termo “níveis não detectáveis” seja mais prudente, pois todos estudos publicados até o momento utilizam técnicas de cultura seletiva para *A.a.* Não há estudos que utilizem técnicas mais sensíveis de detecção de bactérias, como as técnicas de PCR ou *checkerboard DNA-DNA hybridization*.

As tetraciclina têm sido a classe de antibióticos mais empregada no tratamento das periodontites. Autores recomendam o uso de tetraciclina hidrocloreto no tratamento das PEP em revisões da literatura, em que a maioria dos estudos citados não é capaz de gerar evidência suficiente para tal indicação.<sup>30</sup> O único ensaio clínico controlado, avaliando esse antibiótico, demonstrou resultados estatisticamente significantes, porém com significância clínica questionável (ganhos médios de inserção clínica de 0,81 mm e 0,35 mm nos grupos tetraciclina e placebo, respectivamente).<sup>17</sup> Os resultados obtidos com a doxiciclina são menos favoráveis ainda, não diferindo da medicação placebo (6,3% e 3,4% dos sítios com PS>4 mm nos grupos doxiciclina e controle, respectivamente).<sup>21</sup> O metronidazol e a associação de metronidazol com amoxicilina parecem gerar resultados mais favoráveis, demonstrando algum benefício adicional ao tratamento mecânico isoladamente (50-100% dos pacientes com níveis não-detectáveis de *A.a.* pós-terapia; adicional de 19% de sítios com ganho de inserção e redução de 14% dos sítios com perda de inserção).<sup>22,27</sup> Ainda há, no entanto, uma necessidade de estudos que demonstrem melhoras, tanto estatística, quanto clinicamente relevantes.

#### 4. CONCLUSÃO

Baseando-se na literatura corrente, pode-se sugerir que o tratamento de escolha das Periodontites Agressivas ainda é o tratamento mecânico apenas. Ainda há uma escassez de evidências para um amplo uso de antibióticos como coadjuvantes, principalmente pela necessidade de evidência científica de qualidade.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO

1. ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann. Periodontol.*, v.4, p.1-6, 1999.
2. ALBANDAR, J. *et al.* Gingival state and dental calculus in early-onset periodontitis. *J. Periodontol.*, v.67, p.953-9, 1996.
3. ASIKAINEN, S. *et al.* The immediate efficacy of adjunctive doxycycline in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Archs Oral Biol.*, v.35, supl., p.231-4S, 1990.
4. AXELSSON, P.; LINDHE, J. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, v.8, p.281-94, 1981.
5. CHRISTERSSON, L. A. *et al.* Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis (I). Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *J. Periodontol.*, v.58, p.529-39, 1987.
6. DARBY, I.; CURTIS, M. Microbiology of periodontal disease in children and young adults. *Periodontol. 2000*, v.26, p.33-53, 2001.
7. GORDON, J. *et al.* Tetracycline levels achievable in gingival crevicular fluid and *in vitro* effect on subgingival microorganisms. I. Concentrations in crevicular fluid after repeated doses. *J. Periodontol.*, v.52, p.609-12, 1980.
8. JOUSIMIES-SOMER, H. *et al.* Activity of metronidazole and its hydroxymetabolite. *Oral Microbiol. Immunol.*, v.3, p.32-4, 1988.
9. KALDAHL, W. *et al.* A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. *J. Periodontol.*, v.64, p.243-53, 1993.
10. KAMMA, J. *et al.* The clinical and microbiological effects of systemic ornidazole in sites with and without subgingival debridement in early-onset periodontitis patients. *J. Periodontol.*, v.71, p.1862-73, 2000.
11. KORNMAN, K.; ROBERTSON, P. Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis. *J. Periodontol.*, v.56, p.443-6, 1985.
12. LÖE, H.; BROWN, L. Early onset periodontitis in the United States of America. *J. Periodontol.*, v.62, p.608-16, 1991.
13. LOPEZ, N. J. *et al.* Prevalence of juvenile periodontitis in Chile. *J. Clin. Periodontol.*, v.18, p.529-33, 1991.

14. MANDELL, R.; SOCRANSKY, S. A selective medium for *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and the incidence of the organism in juvenile periodontitis. *J. Periodontol.*, v.52, p.593-8, 1981.
15. MANDELL, R. *et al.* The effect of treatment on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis. *J. Periodontol.*, v.57, p.94-9, 1986.
16. PAGE, R. *et al.* Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol. 2000*, v.14, p.216-48, 1997.
17. PALMER, R. *et al.* A double-blind trial of tetracycline in the management of early onset periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, v.23, p.670-4, 1996.
18. PAVICIC, M. *et al.* *In vitro* susceptibilities of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to a number of antimicrobial combinations. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.36, p.2634-8, 1992.
19. RANNEY, R. Classification of periodontal diseases. *Periodontol. 2000*, v.2, p.13-25, 1993.
20. SAXÉN, L. Heredity of juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, v.7, p.276-88, 1981.
21. SAXÉN, L. *et al.* The long-term efficacy of systemic doxycycline medication in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Archs Oral Biol.*, v.35, supl., p.227S-9S, 1990.
22. SAXÉN, L.; ASIKAINEN, S. Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, v.20, p.166-71, 1993.
23. SLOTS, J.; ROSLING, B. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J. Clin. Periodontol.*, v.10, p.465-86, 1983.
24. SOCRANSKY, S.; HAFFAJEE, A. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*, v.28, p.12-55, 2002.
25. SUSIN, C.; RÖSIN, C. *Praticando odontologia baseada em evidências*. 1. ed. Canoas: Editora da ULBRA, 1999. 176p.
26. TINOCO, E. *et al.* Localized juvenile periodontitis and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in a Brazilian population. *Eur. J. Oral Sci.*, v.105, p.9-14, 1997.

27. TINOCO, E. *et al.* Clinical and microbiological effects of adjunctive antibiotics in the treatment of localized juvenile periodontitis. A controlled clinical trial. *J. Periodontol.*, v.69, p.1355-63, 1998.
28. VAN DYKE, T. *et al.* The polymorphonuclear leukocyte (PMNL) locomotor defect in juvenile periodontitis. *J. Periodontol.*, v.53, p.682-7, 1982.
29. VAN WINKELHOFF, A. *et al.* Microbiological and clinical results of metronidazol plus amoxycillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J. Periodontol.*, v.63, p.52-7, 1992.
30. VAN WINKELHOFF, A. *et al.* Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol. 2000*, v.10, p.45-78, 1996.
31. WALKER, C. *et al.* Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria. *In vitro* susceptibilities to eight antimicrobial agents. *J. Periodontol.*, v.56 (supl.), p.67-74, 1985.

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

## **OBJETIVO**

O objetivo do presente estudo foi comparar, a curto prazo, raspagem e alisamento radiculares subgingivais com e sem o uso coadjuvante de azitromicina no tratamento da periodontite em indivíduos jovens.



## SUJEITOS E MÉTODOS

O presente estudo constituiu-se em um ensaio clínico randomizado, em paralelo, duplo-cego, controlado por placebo. Participantes de um levantamento epidemiológico representativo da região metropolitana de Porto Alegre-RS foram convidados a participar do estudo. Adicionalmente, pacientes que buscaram atendimento na disciplina de periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul também foram incluídos.

Para serem incluídos no estudo os indivíduos deveriam perfazer os seguintes critérios de inclusão:

- ter idade entre 13-26 anos no início do estudo;
- ser sistemicamente saudável, não apresentando doenças sistêmicas que pudessem alterar o padrão da doença periodontal, como diabetes, desordens de leucócitos, síndromes geneticamente transmitidas e infecção por HIV;
- apresentar profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm e perda de inserção clínica maior ou igual a 4 mm, associados a sangramento à sondagem periodontal, em pelo menos um primeiro molar e/ou incisivo permanente após a fase de controle de placa supragengival;
- não ter utilizado antibióticos e/ou não ter sido submetido a tratamento periodontal nos seis meses antecedentes ao início do estudo, e nunca ter recebido raspagem e alisamento radiculares subgengivais (RASUB);
- possuir história médica sem relato de reação alérgica a azitromicina, eritromicina, ou a outro macrolídeo;
- não ser usuário de antiácidos contendo alumínio ou magnésio;
- não apresentar condições em que a profilaxia antimicrobiana estava indicada;
- no caso das mulheres, não estar grávida ou lactente.

Indivíduos foram excluídos, durante o estudo, caso não utilizassem a medicação conforme a posologia, desenvolvessem qualquer tipo de sinal e sintoma que poderia ser atribuído ao uso da medicação ou utilizassem outros antibióticos ao longo do período experimental.

## ***DELINEAMENTO EXPERIMENTAL***

O tratamento periodontal foi dividido em duas fases: a primeira objetivando o tratamento da gengivite; e a segunda, o da periodontite.

### *Fase Supragengival (tratamento da gengivite)*

mente, o caso foi apresentado aos pacientes com informações sobre a etiopatogenia das doenças periodontais, focando a importância do controle de placa supragengival para o sucesso do tratamento. Todos os fatores retentivos de placa foram removidos em uma única sessão. Lesões cariosas foram restauradas com material provisório, restos radiculares extraídos, e restaurações mal adaptadas ajustadas. Cálculo supragengival foi removido com curetas periodontais da série Gracey (Neumar, São Paulo, Brasil), seguindo-se de deplacagem supragengival e polimento profissional com taças de borracha e fio dental e/ou escova interdental. Na mesma sessão, os participantes receberam instrução de higiene bucal personalizada com escova multicerdas, dentifrício e fio dental e/ou escova interdental. Decorrido uma semana, foi realizado reforço na instrução de higiene bucal de acordo com necessidades individuais e deplacagem supragengival de toda a boca.

### *Fase subgengival (tratamento da periodontite)*

Raspagem e alisamento radiculares subgengivais (RASUB) foram realizados com curetas e limas periodontais (Neumar, São Paulo, Brasil), sob anestesia local, por um experiente periodontista. Os procedimentos de RASUB foram iniciados 14 dias após a primeira consulta da fase supragengival, sendo realizados em quantas sessões fossem necessárias, num período máximo de duas semanas. Deplacagem profissional com escova dental e fio dental/escova interdental foi realizada ao final de cada sessão. Nessa fase, foi realizado reforço em higiene bucal, quando necessário.

O número de sessões para a realização de RASUB foi semelhante nos grupos placebo e azitromicina (média de 3,75 sessões nos dois grupos;  $p=1,0$ , teste t não-pareado). Da mesma forma, não houve diferença entre os grupos em relação ao período em que foram realizados os procedimentos de RASUB ( $10,63\pm 3,85$  e  $10,75\pm 3,62$  dias para os grupos controle e teste, respectivamente;  $p=0,95$ , teste t não-pareado).

### *Randomização*

A randomização foi realizada após estratificação para fumo (fumante e não-fumante) e extensão de doença (localizada e generalizada). A extensão de doença foi definida utilizando os dados do exame dos participantes do estudo, de acordo com os critérios estabelecidos pela Academia Americana de Periodontia em 1999 (AAP, 1999). Periodontite localizada foi definida com perda de inserção de 4 mm ou mais em não mais do que dois dentes, além dos primeiros molares e incisivos. Periodontite generalizada foi definida quando a perda de inserção se estendia, no mínimo, em 3 dentes além dos primeiros molares e incisivos. Cada paciente recebeu um número, sendo alocado em um dos quatro estratos para randomização (fumante localizada, fumante generalizada, não-fumante localizada, não-fumante generalizada), distribuídos nos grupos teste e controle através de sorteio.

### *Medicação*

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em um grupo teste e em um controle. O grupo teste recebeu azitromicina em comprimidos revestidos de 500 mg (AZITROMICINA<sup>®</sup>, EMS-SIGMA, São Paulo, Brasil) de 24/24 horas, durante três dias consecutivos. O grupo controle recebeu medicação placebo, de acordo com a mesma posologia. A medicação placebo foi manipulada pelo Laboratório de Desenvolvimento Galênico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo à base de celulose microcristalina. O uso da medicação se iniciou no primeiro dia de raspagem subgengival, na presença de um membro da equipe de pesquisa não envolvido com o tratamento ou a avaliação dos resultados.

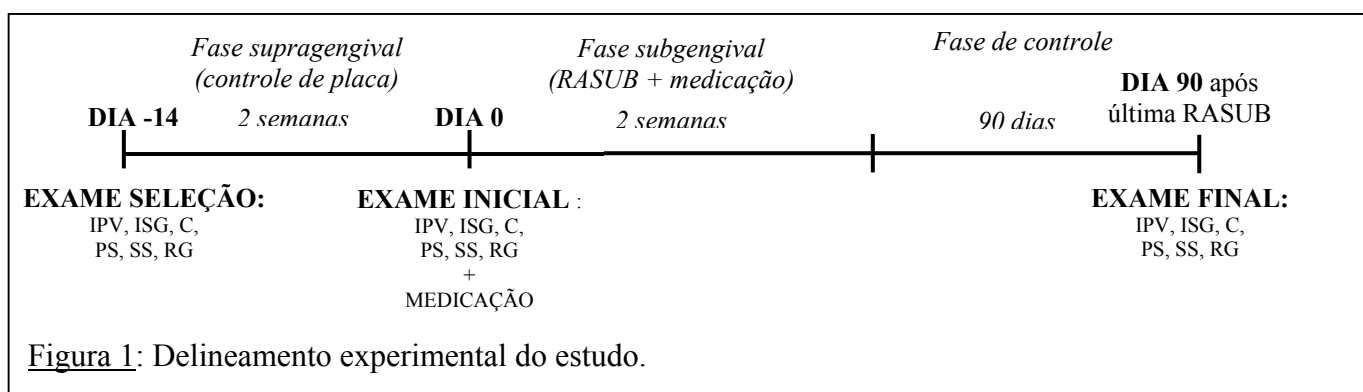
Com o objetivo de obter cooperação com o uso da medicação, os participantes foram lembrados por telefone de tomarem as doses seguintes ou, novamente, tomaram na presença de um membro da equipe quando as raspagens foram realizadas em dias consecutivos. Tanto os pacientes, quanto o operador, não sabiam qual medicação (azitromicina ou placebo) estava sendo administrada.

### *Fase de controle*

Ao final da fase subgengival, os indivíduos foram chamados de 2 a 5 vezes ( $4,13 \pm 1,09$ ), durante os 3 meses seguintes, para controle do padrão de higiene bucal. Em cada sessão, foi realizada remoção de placa supragengival e reforço em higiene bucal, se necessário. Quando presente, o cálculo supragengival foi removido.

O número de sessões na fase de controle com realização de deplacagem profissional foi semelhante nos dois grupos. A média do número de consultas para deplacagem profissional, durante a fase de controle, foi de  $4,00 \pm 1,07$  e  $4,25 \pm 1,17$  para os grupos placebo e azitromicina, respectivamente ( $p=0,66$ ; teste t não-pareado).

O delineamento do estudo, incluindo a seqüência das medições e dos procedimentos terapêuticos, está resumido na figura 1.



### ***AValiação dos Parâmetros Clínicos***

O desfecho dos tratamentos foi avaliado através de parâmetros clínicos periodontais. O exame clínico foi realizado por um examinador treinado e calibrado. Os dados foram anotados por um membro treinado da equipe em fichas previamente preparadas (anexo 1). Todos os parâmetros clínicos foram acessados no início do estudo (exame seleção), após a fase de tratamento supragengival (exame inicial) e três meses após o término do tratamento (exame final). O examinador não sabia de qual grupo experimental os indivíduos faziam parte.

Para o registro das condições periodontais foram utilizados espelho bucal plano e sonda periodontal manual (HuFriedy, CP10SE, Chicago, EUA). Todos os dentes permanentes erupcionados, excluindo-se os terceiros molares, foram examinados em seis sítios correspondentes às superfícies méso-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, méso-lingual, médio-lingual e disto-lingual.

As variáveis avaliadas foram os Índices de Placa Visível (IPV) e de Sangramento Gengival (ISG) (AINAMO; BAY, 1975), presença de cálculo localizado até 1mm abaixo da gengiva marginal (C), profundidade de sondagem (PS), recessão gengival (RG) e sangramento à sondagem periodontal (SS). Profundidade de sondagem e recessão gengival foram arredondadas para o milímetro mais próximo. O nível de inserção clínica (NIC) foi obtido através do somatório da profundidade de sondagem e da recessão gengival (OPPERMAN; RÖSING, 2003).

### ***CONSTITUIÇÃO FINAL DA AMOSTRA***

Vinte indivíduos foram selecionados para o estudo. Durante o estudo, dois indivíduos foram excluídos por terem utilizado antibióticos uma semana antes do início do tratamento; um terceiro relatou cefaléia após ingestão da segunda dose do placebo e, por esse motivo, interrompeu a medicação antes da última dose e foi excluído do estudo; e outro abandonou o estudo antes do início do tratamento sem motivos específicos. Os resultados foram obtidos com uma amostra final de 16 indivíduos, oito em cada grupo.

A tabela 1 descreve os dados de seleção e do exame inicial para os dois grupos experimentais. A distribuição das variáveis sexo, idade, raça, hábito de fumar e extensão de doença foi semelhante nos dois grupos. Os indivíduos dos grupos placebo e azitromicina apresentaram 11 e 9 dentes ausentes no total. O número de sítios selecionados para análise com PS e PI  $\geq 4$  mm foi semelhante nos dois grupos. O grupo placebo apresentou um percentual médio de sítios com placa visível, cálculo e sangramento à sondagem periodontal maior que o grupo azitromicina, porém sem diferença significativa, tanto no exame seleção, quanto no inicial. Quanto à inflamação gengival, os indivíduos que usaram placebo apresentaram ISG significativamente maior, nos dois exames, do que os que usaram azitromicina. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos na profundidade de sondagem e no nível de inserção clínica nos dois exames.

Tabela 1. Dados dos exames de seleção e inicial dos grupos placebo e azitromicina. Porto Alegre, 2003.

	EXAME SELEÇÃO		EXAME INICIAL	
	Placebo	Azitromicina	Placebo	Azitromicina
Sexo (número de mulheres)	2	4	-	-
Idade (média±desvio-padrão)	20,38±4,07	23,00±2,73	-	-
Fumantes	2	3	-	-
Extensão de doença – LOC	4	3	-	-
GEN	4	5	-	-
N dentes perdidos	11	9	-	-
N sítios PS e PI ≥4 mm	-	-	73	108
IPV (% toda a boca) <sup>#</sup>	82,03 (98,6-24,4)	37,45 (85,2-11,3)	35,78 (72,2-1,2)	12,40 (41,4-1,2)
ISG (% toda a boca) <sup>#</sup>	15,77 (34,0-6,0)*	6,68 (19,1-0,6)*	9,88 (38,9-2,4)*	4,55 (8,0-0)*
Cálculo (% toda a boca) <sup>#</sup>	45,15 (66,1-9,5)	16,67 (71,5-3,0)	20,54 (66,0-7,1)	7,44 (23,5-0)
PS (média±desvio-padrão)	5,74±1,41	6,06±0,99	6,18±1,31	6,49±1,03
NIC (média±desvio-padrão)	4,37±1,74	5,01±0,87	4,80±1,60	5,62±0,75
SS (% toda a boca)	51,16±17,93	39,49±25,69	50,01±20,61	36,46±25,24

\* Diferença significativa (alfa=5%) entre os grupos placebo e azitromicina (Prova U de Mann-Whitney).

GEN: generalizada; LOC: localizada.

<sup>#</sup> Mediana (máximo e mínimo)

### CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os pacientes foram informados dos possíveis riscos e benefícios advindos da participação no estudo e foram convidados a participar, tendo lido e assinado consentimento informado (anexo 2). Os pacientes foram orientados a interromper imediatamente o uso da medicação e entrar em contato com o pesquisador responsável, caso houvesse algum sinal de alergia ou outros efeitos adversos. Este estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Após este estudo com análise a curto prazo, os pacientes continuarão a ser acompanhados para avaliações posteriores de médio e longo prazos. Durante esse período, consultas de manutenção periódica preventiva serão realizadas a cada três meses.

## ***ANÁLISE DOS DADOS***

### *Tamanho da amostra e poder do estudo*

Inicialmente, foi realizado cálculo amostral com base nos dados do estudo de Tinoco et al. (1998), considerando-se uma diferença esperada nos níveis de inserção clínica de 2 mm e admitindo-se erros beta de 20% e alfa de 5% (ALTMAN, 1991). A amostra calculada foi de 12 indivíduos por grupo.

Dentro das mesmas probabilidades dos erros alfa e beta, um segundo cálculo de amostra resultou em 13 participantes por grupo, quando utilizada a variabilidade na redução da profundidade de sondagem encontrada neste estudo (desvio-padrão igual a 0,9) e uma diferença esperada de 1 mm entre os grupos placebo e azitromicina. O poder deste estudo, considerando a redução de profundidade de sondagem de todos os sítios selecionados para análise (tabela 6), foi de 0,25.

### *Treinamento e calibragem do examinador*

Os exames clínicos foram realizados por um único examinador, treinado em acessar as variáveis periodontais, com a definição dos parâmetros clínicos, dos instrumentos de medida, e das corretas técnicas de medição. A reprodutibilidade intra-examinador foi avaliada antes do início do estudo através de exames repetidos com intervalos que variaram entre uma hora e uma semana, em seis pacientes periodontais. O controle da qualidade do acesso às variáveis também foi realizado ao longo do estudo (tabela 2).

Tabela 2. Percentual de concordância e teste Kappa ponderado e não-ponderado para PS, RG, NIC e IPV, antes (6 indivíduos, 648 sítios) e ao longo do estudo (6 indivíduos, 564 sítios). Porto Alegre, 2003.

	ANTES				DURANTE		
	PS	RG	NIC	IPV	PS	RG	NIC
Concordância exata (%)	65,3	63,4	49,1	70,8	65,6	61,9	52,0
Concordância $\pm 1$ mm (%)	93,2	93,2	85,3	-	92,7	92,4	87,7
Kappa	0,58	0,57	0,44	0,64	0,58	0,52	0,46
Kappa ponderado ( $\pm 1$ mm)	0,92	0,92	0,84	-	0,91	0,91	0,86

### *Análise estatística*

O profissional que manuseou os dados desconhecia o grupo ao qual pertenciam os indivíduos. A análise foi realizada com os sítios que apresentavam profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm e perda de inserção clínica maior ou igual a 4 mm no exame inicial. Foram calculadas as médias de PS e NIC para cada indivíduo, selecionando o sítio que apresentava a maior profundidade de sondagem de cada dente no exame inicial. Todas as comparações foram feitas com o uso do software estatístico SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

A comparação das médias, nos exames inicial e final, de profundidade de sondagem e de nível de inserção clínica, entre os grupos placebo e azitromicina, foi realizada através do teste t não-pareado. A comparação das médias ao longo do tempo, dentro de um mesmo grupo, foi realizada utilizando o teste t pareado.

As alterações na profundidade de sondagem e nos níveis de inserção clínica foram comparadas, entre os grupos placebo e azitromicina, através do teste t não-pareado e da análise de covariância (ANCOVA). No modelo de ANCOVA, o tratamento foi considerado fator fixo, enquanto o IPV final de toda a boca, IPV final nos sítios selecionados, número de deplacagens durante a fase de controle e sexo foram as variáveis de ajuste. O modelo final de ANCOVA incluiu apenas IPV final nos sítios selecionados como covariável por ter sido a única variável significativa no modelo. Tal análise foi realizada de acordo com a profundidade de sondagem no exame inicial (todos os sítios com  $PS \geq 4$  mm, 4-6 mm e 7 mm ou mais). A ANCOVA foi realizada como procedimento *post-hoc*, tendo em vista as diferenças no IPV e ISG encontradas entre os grupos no início do estudo.

Os percentuais de sítios com alterações nos níveis de inserção clínica (alterações  $\leq 1$  mm e ganho  $\geq 2$  mm) e na profundidade de sondagem (alterações  $\leq 1$  mm e redução  $\geq 2$  mm) foram comparados entre os grupos através do teste t não-pareado. Foi calculada a redução do risco absoluto (RRA) utilizando o número de sítios em cada grupo com reduções de PS  $\geq 2$  mm e  $\geq 3$  mm e ganhos no NIC  $\geq 2$  mm e  $\geq 3$  mm. O número de sítios necessário tratar (NNT) foi derivado do inverso do RRA (1/RRA) (CHATELLIER et al., 1996).



As variáveis Índice de Placa Visível, Índice de Sangramento Gengival, cálculo e sangramento à sondagem periodontal foram comparadas entre os grupos utilizando a Prova U de Mann-Whitney. Para comparação ao longo do tempo dentro do mesmo grupo, foi utilizado o teste de Friedman. Essas variáveis foram apresentadas através de percentuais de toda a boca, e apenas nos sítios mais profundos selecionados.

Foi realizada comparação da alteração no percentual de sítios com sangramento à sondagem periodontal entre os grupos placebo e azitromicina, considerando apenas os sítios selecionados, através do teste t e da análise de covariância, com ajuste para número de sessões com deplacagem durante a fase de controle.

Os parâmetros para o uso de modelos lineares foram avaliados, através da distribuição dos resíduos. A unidade analítica foi o indivíduo. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

## RESULTADOS

### DESFECHOS CLÍNICOS RELACIONADOS À PLACA SUPRAGENGIVAL

As medidas de controle de placa supragengival foram eficazes nos dois grupos experimentais (figuras 1 e 2, anexo 4). Houve reduções significativas nos níveis de placa visível e cálculo após a fase supragengival do tratamento. A redução no IPV também foi observada após a fase subgengival, tendo sido significativa no grupo placebo (figura 1a). O percentual médio de sítios com cálculo ainda diminuiu significativamente nos dois grupos após a fase subgengival (figura 1c). Também foram observadas reduções no ISG em ambos os grupos, após as duas fases de tratamento, porém sem significância estatística (figura 1b). Ao final do estudo, não houve diferença significativa entre os grupos placebo e azitromicina nos níveis de placa visível, sangramento gengival e cálculo (figura 1).

Quando analisados os resultados de todos os sítios selecionados (figura 2, anexo 4), foi observado um padrão similar de redução no IPV, ISG e C nos dois grupos, comparado ao padrão de redução em toda a boca. Em nenhum dos momentos experimentais, houve diferenças entre os grupos quanto aos parâmetros supragengivais, com exceção do IPV (figura 2).

### DESFECHOS CLÍNICOS RELACIONADOS À PLACA SUBGENGIVAL

Quando considerados todos os sítios selecionados no exame inicial, não foram encontradas diferenças significativas na profundidade de sondagem e no nível de inserção clínica entre os grupos placebo e azitromicina em nenhum momento experimental. Os dois grupos demonstraram reduções significativas na PS do exame inicial para o final ( $6,18 \pm 1,31$  mm para  $4,06 \pm 0,73$  mm e  $6,49 \pm 1,03$  mm para  $3,76 \pm 0,62$  mm nos grupos placebo e azitromicina, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Em ambos os grupos, houve ganho significativo de inserção do exame inicial para o final (tabela 3).

Tabela 3. Médias e desvios-padrão (em milímetros) de profundidade de sondagem (PS) e do nível de inserção clínica (NIC) nos exames inicial e final, considerando todos os sítios selecionados no exame inicial. Porto Alegre, 2003.

	GRUPO	Todos os sítios (n=16/181 sítios)	
		Inicial	Final
PS	Placebo	6,18±1,31 Aa	4,06±0,73 Ab
	Azitromicina	6,49±1,03 Aa	3,76±0,62 Ab
NIC	Placebo	4,80±1,60 Aa	3,13±1,89 Ab
	Azitromicina	5,62±0,75 Aa	3,78±0,75 Ab

Letras maiúsculas diferentes referem-se a diferenças significativas entre os grupos placebo e azitromicina no mesmo momento experimental (teste t não-pareado,  $p<0,05$ ). Letras minúsculas diferentes referem-se a diferenças significativas ao longo do tempo no mesmo grupo (teste t pareado,  $p<0,05$ ).

Nas bolsas com 4-6 mm de profundidade de sondagem no exame inicial (tabela 4), não foram observadas diferenças significativas na profundidade de sondagem e nível de inserção clínica entre os grupos que utilizaram placebo e azitromicina em nenhum momento experimental. Houve redução na profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica significativos nos dois grupos do exame inicial para o final.

Tabela 4. Médias e desvios-padrão (em milímetros) de profundidade de sondagem (PS) e do nível de inserção clínica (NIC) nos exames inicial e final, considerando os sítios com profundidade de sondagem entre 4-6 mm no exame inicial. Porto Alegre, 2003.

	GRUPO	PS 4-6 mm (n=15/91 sítios)	
		Inicial	Final
PS	Placebo	5,38±0,35 Aa	3,29±0,61 Ab
	Azitromicina	5,14±0,72 Aa	3,10±0,77 Ab
NIC	Placebo	4,18±0,77 Aa	2,67±1,33 Ab
	Azitromicina	4,64±0,40 Aa	2,95±0,85 Ab

Letras maiúsculas diferentes referem-se a diferenças significativas entre os grupos placebo e azitromicina no mesmo momento experimental (teste t não-pareado,  $p<0,05$ ). Letras minúsculas diferentes referem-se a diferenças significativas ao longo do tempo no mesmo grupo (teste t pareado,  $p<0,05$ ).

Ao final de 3 meses, os indivíduos que usaram azitromicina apresentaram profundidade de sondagem significativamente menor do que os que utilizaram placebo ( $4,45 \pm 0,74$  mm e  $5,58 \pm 0,95$  mm, respectivamente) nas bolsas maiores ou iguais a 7 mm no exame inicial. Ao longo do tempo, houve uma redução significativa na PS após 3 meses, nos dois grupos de indivíduos. Quanto ao nível de inserção clínica, nessa categoria de bolsas também não houve diferença significativa entre os grupos. Cabe salientar, contudo, o alto desvio-padrão apresentado pelo grupo placebo, reflexo direto do pequeno número amostral. Apenas o grupo da azitromicina apresentou ganho de inserção significativo ao final de 3 meses (tabela 5).

Tabela 5. Médias e desvios-padrão (em milímetros) de profundidade de sondagem (PS) e do nível de inserção clínica (NIC) nos exames inicial e final, considerando os sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 7 mm no exame inicial. Porto Alegre, 2003.

GRUPO		PS $\geq$ 7 mm (n=14/90 sítios)	
		Inicial	Final
PS	Placebo	7,69 $\pm$ 0,85 Aa	5,58 $\pm$ 0,95 Ab
	Azitromicina	7,80 $\pm$ 0,38 Aa	4,45 $\pm$ 0,74 Bb
NIC	Placebo	5,02 $\pm$ 2,46 Aa	3,70 $\pm$ 2,38 Aa
	Azitromicina	6,35 $\pm$ 0,77 Aa	4,27 $\pm$ 0,84 Ab

Letras maiúsculas diferentes referem-se a diferenças significativas entre os grupos placebo e azitromicina no mesmo momento experimental (teste t não-pareado,  $p < 0,05$ ). Letras minúsculas diferentes referem-se a diferenças significativas ao longo do tempo no mesmo grupo (teste t pareado,  $p < 0,05$ ).

Quando comparada a redução na profundidade de sondagem ocorrida entre o exame inicial e final nos dois grupos, não foram observadas diferenças na comparação de todos os sítios e nas bolsas de 4-6 mm. A redução nas bolsas de 7 mm ou mais foi significativamente maior no grupo que utilizou azitromicina: 3,35 mm neste grupo e 2,11 mm no grupo placebo (tabela 6). A maior redução da PS nas bolsas profundas no grupo teste continuou significativa após o ajuste para placa visível final nos sítios selecionados (tabela 7). O ganho de inserção clínica, ajustado e não-ajustado, foi maior no grupo teste em todas categorias de profundidade de sondagem, porém sem demonstrar significância estatística (tabelas 6 e 7).

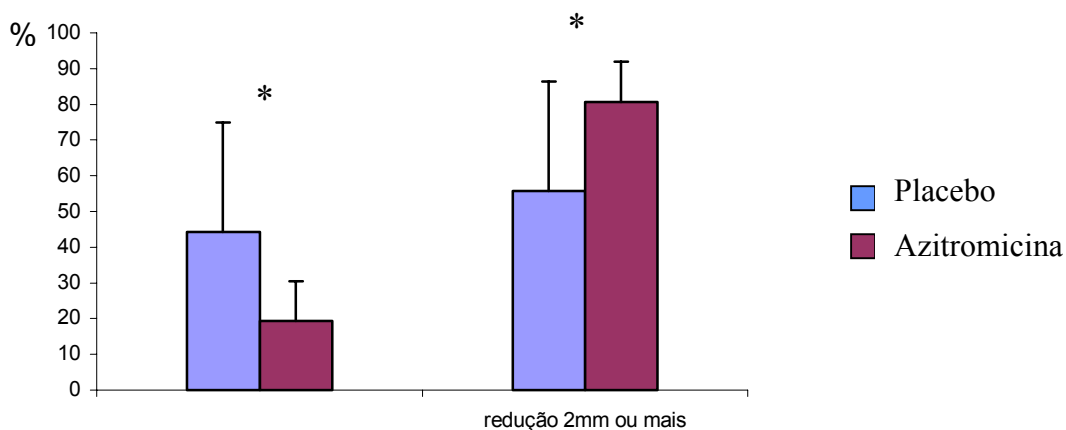
**Tabela 6.** Alterações na profundidade de sondagem ( $\Delta$ PS) e no nível de inserção clínica ( $\Delta$ NIC) não ajustados (média $\pm$ erro-padrão em milímetros) nos grupos placebo e azitromicina, do inicial para 3 meses após a terapia, de acordo com a profundidade de sondagem no exame inicial (valores de p do teste t não-pareado). Porto Alegre, 2003.

	grupo	Todos sítios (n=16)		PS 4-6 mm (n=15)		PS $\geq$ 7 mm (n=14)	
		Não ajustado	p	Não ajustado	p	Não ajustado	p
$\Delta$ PS	Placebo	-2,12 $\pm$ 0,28	0,216	-2,09 $\pm$ 0,30	0,914	-2,11 $\pm$ 0,43	0,039
	Azitromicina	-2,73 $\pm$ 0,38		-2,04 $\pm$ 0,28		-3,35 $\pm$ 0,33	
$\Delta$ NIC	Placebo	-1,67 $\pm$ 0,33	0,646	-1,51 $\pm$ 0,26	0,606	-1,32 $\pm$ 0,57	0,239
	Azitromicina	-1,84 $\pm$ 0,16		-1,69 $\pm$ 0,23		-2,09 $\pm$ 0,15	

**Tabela 7.** Alterações na profundidade de sondagem ( $\Delta$ PS) e no nível de inserção clínica ( $\Delta$ NIC) (média $\pm$ erro-padrão em milímetros) do inicial para 3 meses após a terapia, nos grupos placebo e azitromicina, ajustados para Índice de Placa Visível final nos sítios selecionados, de acordo com a profundidade de sondagem no exame inicial (valores de p da ANCOVA). Porto Alegre, 2003.

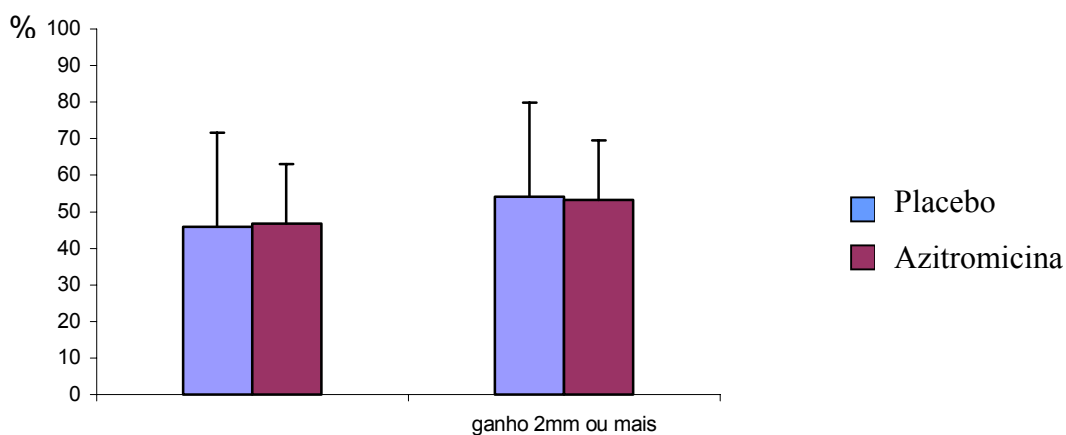
	GRUPO	Todos sítios (n=16)		PS 4-6 mm (n=15)		PS $\geq$ 7 mm (n=14)	
		ajustado	P	Ajustado	p	ajustado	p
$\Delta$ PS	Placebo	-2,16 $\pm$ 0,32	0,268	-2,10 $\pm$ 0,29	0,879	-2,14 $\pm$ 0,35	0,025
	Azitromicina	-2,69 $\pm$ 0,32		-2,03 $\pm$ 0,31		-3,33 $\pm$ 0,30	
$\Delta$ NIC	Placebo	-1,70 $\pm$ 0,26	0,750	-1,51 $\pm$ 0,25	0,645	-1,33 $\pm$ 0,40	0,179
	Azitromicina	-1,82 $\pm$ 0,26		-1,68 $\pm$ 0,26		-2,08 $\pm$ 0,35	

O grupo azitromicina demonstrou percentual significativamente maior de sítios com redução de 2 mm ou mais na profundidade de sondagem, entre os exames inicial e final, do que o grupo placebo (80,71 $\pm$ 11,20% e 55,73 $\pm$ 30,59%, respectivamente). Da mesma forma, houve diferença significativa em relação ao percentual de sítios com alterações  $\leq$ 1 mm na PS: 44,27% dos sítios no grupo placebo sofreram alterações  $\leq$ 1 mm na PS, enquanto o percentual correspondente no grupo azitromicina foi de 19,29% (gráfico 1). Em relação ao percentual de sítios com ganho de 2 mm ou mais e com alterações  $\leq$ 1 mm no NIC, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos placebo e azitromicina (gráfico 2).



**Gráfico 1.** Percentual de sítios com alterações  $\leq 1$  mm e com redução de 2 mm ou mais na profundidade de sondagem, do exame inicial para 3 meses após terapia, nos grupos placebo e azitromicina.

\* Diferença significativa entre grupos placebo e azitromicina (teste t não-pareado,  $p < 0,05$ ).

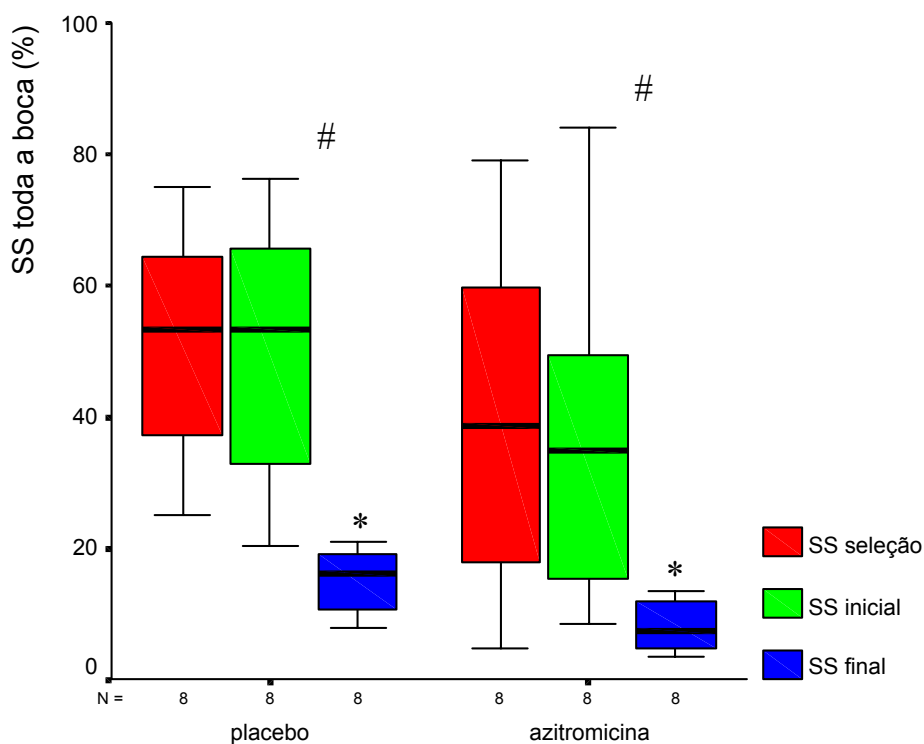


**Gráfico 2.** Percentual de sítios com alterações  $\leq 1$  mm e com ganho de 2 mm ou mais nos níveis de inserção clínica, do exame inicial para 3 meses após terapia, nos grupos placebo e azitromicina.

Em relação ao número de sítios com alterações  $\geq 2$  mm na PS, é necessário tratar 10 sítios com RASUB associada à azitromicina para reduzir 2 mm ou mais na profundidade de sondagem em um sítio adicional, comparado à RASUB com placebo, após 3 meses. Em relação a um ganho de inserção clínica de 2 mm ou mais, o NNT calculado é igual a 14. Quanto ao número de sítios com alterações  $\geq 3$  mm, há uma redução no número de sítios

necessário tratar para observar tais alterações, resultando em NNTs iguais a 5 e 9 para redução  $\geq 3$  mm na PS e ganho  $\geq 3$  mm no NIC, respectivamente.

Em ambos os grupos, houve redução significativa no percentual de sítios de toda a boca com sangramento à sondagem periodontal entre os exames inicial e final, sendo que o percentual final de sítios com sangramento foi significativamente menor após RASUB com azitromicina quando comparado com placebo (gráfico 3). Quando considerados apenas os sítios selecionados, não houve diferenças significativas entre os grupos nas alterações do percentual de sítios com sangramento à sondagem (tabela 8). O grupo azitromicina apresentou maior redução em bolsas de 4-6 mm, porém sem diferença significativa após ajuste para o número de deplacagens durante a fase de controle (tabela 8).



**Gráfico 3.** Percentual de sítios de toda boca com sangramento à sondagem periodontal, nos grupos placebo e azitromicina, ao longo do período experimental.

\* Diferença significativa entre os grupos placebo e azitromicina ( $p < 0,05$ , Prova U de Mann-Whitney).

# Diferença significativa ao longo do tempo dentro de um mesmo grupo ( $p < 0,05$ , teste de Friedman)

Tabela 8. Alterações no sangramento à sondagem periodontal (média±erro-padrão) nos sítios selecionados do exame inicial para final, não-ajustadas e ajustadas para o número de sessões de deplacagem durante a fase de controle, de acordo com a profundidade de sondagem no exame inicial (valores de p da ANCOVA). Porto Alegre, 2003.

	GRUPO	Todos sitios (n=16)	PS 4-6 mm (n=15)	PS≥7 mm (n=14)
		p	p	p
ΔSS não-ajustado	Placebo	-59,92±11,90	-59,36±4,78	-58,97±16,20
	Azitromicina	-60,66±11,25	-73,94±6,78	-57,50±9,80
ΔSS ajustado	Placebo	-61,39±11,04	-60,76±4,02	-59,44±13,31
	Azitromicina	-59,19±11,04	-72,55±4,02	-57,15±11,52



## DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da azitromicina no tratamento da periodontite em indivíduos jovens. Para tal, delineou-se um ensaio clínico randomizado controlado, pois este é considerado o estudo padrão para avaliar eficácia de diferentes tratamentos (ALTMAN, 1991; FLETCHER, FLETCHER e WAGNER, 1996). Princípios básicos em pesquisa foram seguidos, tais como randomização, cegamento, calibração, grupos de comparação e cálculo amostral (SUSIN; RÖSING, 1999). Assim, buscou-se um delineamento adequado para abordar o assunto em questão, levando em consideração aspectos referentes à validade interna do estudo.

Dos 20 indivíduos mente selecionados para o estudo, 16 completaram os três meses de avaliação. Dois indivíduos foram excluídos (10%); um abandonou o estudo antes de iniciar o tratamento (5%), por razões não especificadas; outro interrompeu a medicação após ocorrência de cefaléia associada ao uso do placebo e, por esse motivo, foi excluído do estudo. A adesão ao presente estudo pode ser considerada adequada (MILGROM et al., 1997), uma vez que 80% dos indivíduos mente selecionados finalizaram o estudo, resultando em 20% de evasão por desistência ou exclusão. Além disso, as razões pelas quais os indivíduos deixaram o estudo não estiveram relacionadas às intervenções ou medidas aplicadas, na medida em que, após a revelação do código dos medicamentos, observou-se que o único participante excluído por evento adverso pertencia ao grupo placebo.

A ocorrência de efeitos adversos e a taxa de interrupção da azitromicina são relatadas como pequenas (KAPUSNIK-UNER et al., 1996). Em uma meta-análise sobre o uso de azitromicina no tratamento de infecções do trato respiratório inferior, foi relatada ocorrência de efeitos adversos em 0,7% dos pacientes (23/3487). Os efeitos adversos mais frequentes foram aqueles relacionados ao trato gastrointestinal, enquanto cefaléia não foi relatada (CONTOPOULOS-IOANNIDIS et al., 2001). No presente estudo, nenhum efeito adverso associado à azitromicina foi relatado pelos participantes através de uma entrevista não estruturada.

O tratamento periodontal realizado no presente estudo foi dividido em duas fases, uma direcionada ao controle da placa supragengival, e outra ao da placa subgengival. Tal abordagem baseou-se no fato de que gengivite (LÖE et al., 1965) e periodontite (LINDHE et

al., 1975) possuem etiologias distintas e são, conseqüentemente, diferentes doenças que afetam o periodonto, devendo ser tratadas de forma diferenciada uma da outra. Somado a isto, foi demonstrado que pacientes com periodontite crônica beneficiam-se do tratamento prévio da gengivite coexistente, principalmente no que se refere a reduções na profundidade de sondagem (CERCEK et al., 1983; CATÃO, 1999). Dessa forma, a primeira fase do tratamento neste estudo objetivou eliminar um possível efeito da gengivite nos parâmetros relacionados à periodontite (PS, NIC e SS), o que poderia aumentar a magnitude dos resultados do tratamento periodontal, caso este fosse realizado em uma única fase, como ocorre na grande maioria dos estudos de eficácia de antibióticos no tratamento das periodontites. A abordagem terapêutica em duas fases também justifica a utilização dos dados do exame inicial (após o tratamento da gengivite), e não aqueles do exame , para avaliar os desfechos clínicos relacionados à placa subgengival após tratamento com e sem azitromicina.

No presente estudo, contudo, não foram observadas alterações significativas, nos dois grupos, em relação à profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e sangramento à sondagem periodontal após a primeira fase do tratamento (tabela 1). Isto pode-se dever ao menor período de avaliação após o tratamento da gengivite neste estudo (15 dias), comparado aos demais em que as alterações foram avaliadas após um período de 1-4 meses (CERCEK et al., 1983; CATÃO, 1999). Outro aspecto a ser considerado é o baixo grau de inflamação gengival apresentado pelos participantes deste estudo, evidenciado pelo percentual de sítios com sangramento gengival de 18,80 e 8,33 nos grupos placebo e azitromicina, respectivamente, no início do estudo (tabela 1), o que pode ter limitado o efeito do tratamento da gengivite nas reduções da profundidade de sondagem.

Apesar de levantamentos epidemiológicos encontrarem níveis de inflamação gengival e cálculo semelhantes em jovens com e sem periodontite (ALBANDAR, 1993; ALBANDAR et al., 1996), uma das características clínicas secundárias sugerida no diagnóstico das periodontites em jovens é a quantidade não compatível de depósitos microbianos comparada com a destruição periodontal avançada (BAER, 1971; AAP, 1999; AAP, 2000). Níveis altos e baixos de placa (variação de 11,3-98,6%) e cálculo (variação de 3,0-71,5%) foram observados nos participantes deste estudo, porém sempre associados à pouca inflamação gengival (variação de 0,6-34,0%).

Os estudos avaliando o uso de antibióticos no tratamento das periodontites têm sido conduzidos com a medicação, administrada concomitantemente à raspagem radicular (LINDHE; LILJENBERG, 1984; SAXÉN et al., 1990; RAMBERG et al., 2001) ou após sua realização (SAXÉN; ASIKAINEN, 1993; PALMER et al., 1996; PALMER et al., 1998; TINOCO et al., 1998; SMITH et al., 2002). Neste estudo, a medicação foi prescrita na primeira sessão de RASUB. As demais sessões foram realizadas em um período máximo de 14 dias, uma vez que este é o período em que a azitromicina se encontra em altas concentrações nos tecidos (FOULDS et al., 1990). Apesar de apenas um estudo na literatura ter endereçado essa questão (LOESCHE; GIORDANO, 1994), não há um consenso sobre a administração concomitante ou não ao procedimento de raspagem. No presente estudo, com base nas propriedades farmacocinéticas da azitromicina e num possível efeito adicional sobre o biofilme subgengival com a realização da raspagem durante os picos sérico e tecidual da azitromicina, optou-se pela administração concomitante do antibiótico.

Sabe-se que as terapias periodontais têm sua efetividade reduzida ou até mesmo anulada quando um adequado controle de placa supragengival não é alcançado (NYMAN et al., 1977; MAGNUSSON et al., 1984; KALDAHL et al., 1993; KALDAHL et al., 1996a). O controle de placa supragengival também é capaz de influenciar alguns desfechos clínicos e microbiológicos com e sem o uso coadjuvante de antibióticos (KORNMAN et al., 1994; XIMÉNEZ-FYVIE et al., 2000). Neste sentido, foram estabelecidas sessões para avaliação periódica do padrão de higiene bucal dos participantes deste estudo durante a fase de controle, e nelas foram realizadas readequações nos procedimentos de higiene, motivação e remoção profissional de placa supragengival. Apesar de o grupo placebo ter demonstrado uma tendência a apresentar maior percentual de sítios com placa visível desde o início do estudo, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em nenhum momento experimental, ocorrendo uma diminuição significativa nos níveis de placa tanto no grupo azitromicina, quanto no placebo (tabela 1, figuras 1 e 2, anexo 4).

Das diferenças inicialmente observadas entre os grupos placebo e azitromicina, apenas a diferença no sangramento gengival foi estatisticamente significativa (tabela 1). O processo de randomização objetivava uma distribuição mais homogênea das variáveis entre os dois grupos, porém esta meta é mais dificilmente alcançada em amostras pequenas como a do presente estudo (SUSIN e RÖSING, 1999). Apesar das diferenças iniciais, foram observadas reduções significativas ao longo do estudo nos dois grupos, não havendo diferenças

significativas entre eles nos níveis de placa visível, de sangramento gengival e de cálculo no final do período experimental (figuras 1 e 2). Diferenças entre os dois grupos em relação a essas variáveis poderiam levar a piores resultados após a terapia em um ou outro grupo de pacientes, em decorrência de um inadequado controle de placa supragengival. Os resultados, contudo, refletem uma melhora no controle de placa supragengival nos participantes de ambos os grupos experimentais.

Uma forma de compensar diferenças iniciais existentes entre grupos experimentais é levar em consideração tais diferenças na análise dos dados, realizando um ajuste estatístico (ALTMAN, 1991). Observadas diferenças entre os grupos placebo e azitromicina nos exames e inicial, modelos de regressão linear foram avaliados para identificar quais variáveis estavam influenciando nos desfechos primários (alterações em PS e NIC). Assim, a comparação das variáveis primárias entre os grupos placebo e azitromicina foi ajustada para a presença de placa nos sítios selecionados para análise, pelo fato de esta variável ser significativa no modelo estatístico e ser a única a influenciar negativamente os resultados.

O hábito de fumar é considerado um fator de risco para o desenvolvimento da periodontite crônica (GENCO, 1996; PAPAPANOU, 1996). Estudos também sugerem uma resposta diferenciada ao tratamento periodontal em fumantes comparado a não-fumantes, como menor redução na profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica (GROSSI et al., 1996; KALDAHL et al., 1996b). No que se refere ao estabelecimento das periodontites em indivíduos jovens, fatores microbiológicos (ZAMBON et al., 1983; ASIKAINEN et al., 1987; CHRISTERSSON, 1993; TINOCO et al., 1997) e genéticos (SAXÉN, 1980; HODGE; MICHALOWICZ, 2001) têm sido investigados. Valle et al. (2003) relataram forte associação entre fumo e perda de inserção clínica  $\geq 3$  mm em um estudo com 458 indivíduos de 14-25 anos de idade, oriundos de uma amostra representativa da região metropolitana de Porto Alegre (*odds ratio* igual a 2,0; intervalo de confiança de 95% de 1,41 – 2,83). Não está, porém, bem estabelecido na literatura o papel do fumo na resposta ao tratamento periodontal das periodontites em indivíduos jovens. Mesmo assim, a randomização foi realizada após estratificação para fumo, para evitar uma distribuição desigual dessa variável entre os grupos, o que poderia vir a ser um viés de confusão no estudo. Quanto à resposta ao tratamento, o número pequeno de fumantes no presente estudo dificulta uma análise em separado deste grupo de pacientes. Nesta análise preliminar, não foram constatadas diferenças entre fumantes e não-fumantes nos desfechos clínicos avaliados. Essa informação, contudo, deve ser

interpretada com cautela, uma vez que provavelmente isto seja reflexo direto do pequeno número amostral

Os resultados do presente estudo sugerem que a azitromicina, como coadjuvante ao tratamento mecânico subgengival, foi mais eficaz do que placebo nos parâmetros inflamatórios de desfecho do tratamento de indivíduos jovens com periodontite. Indivíduos que utilizaram azitromicina apresentaram, em média, 1,24 mm a mais de redução na profundidade de sondagem em bolsas inicialmente profundas do que aqueles que utilizaram placebo (tabela 6). Apesar de não diferir significativamente do placebo, a azitromicina propiciou um ganho de inserção clínica significativo de 2,09 mm também nessas bolsas, enquanto o ganho de inserção com placebo não alcançou a significância estatística (tabela 5). Além disso, o uso de azitromicina resultou em um adicional significativo de aproximadamente 25% de sítios com redução de 2 mm ou mais na profundidade de sondagem (gráfico 1). Todavia, há que se manter em destaque que a análise deste estudo é preliminar (curto prazo), com resultados que podem se alterar durante a avaliação longitudinal a médio e longo prazos, semelhantemente a estudos como os de Pihlstrom et al. (1981), Lindhe et al. (1982), Kaldahl et al. (1996a) e Ramberg et al. (2001)

O Número Necessário Tratar (NNT) tem sido muito utilizado na área médica e trata-se de uma medida clínica dos esforços requeridos para obter um desfecho satisfatório após uma intervenção. O NNT é um valor que representa o número de pacientes, dentes ou sítios que é necessário tratar para prevenir ou melhorar o desfecho em um caso. O objetivo é fornecer ao clínico um dado que represente qual a relevância clínica de um tratamento (COOK; SACKETT, 1995). Segundo o presente estudo, é necessário tratar 10 sítios com RASUB associada à azitromicina para reduzir 2 mm ou mais na profundidade de sondagem em um sítio adicional, comparada a RASUB com placebo. Em relação a um ganho de inserção clínica de 2 mm ou mais, o NNT é igual a 14. Quando se consideram alterações clínicas maiores em PS e NIC ( $\geq 3$  mm), os respectivos números de sítios necessários tratar reduzem para 5 e 9.

Em odontologia, em especial na periodontia, poucos estudos comparando terapias, ou revisões de literatura sistemáticas, têm aplicado NNTs como forma de demonstração dos resultados (NEEDLEMAN et al., 2002). Por isso, torna-se difícil interpretar os valores de NNT calculados com este estudo. Apesar disso, sabe-se que um NNT pequeno (próximo de 1) para um determinado tratamento significa que um desfecho favorável ocorre basicamente a

cada paciente que recebe o tratamento, e em poucos pacientes no grupo de comparação. Assim, valores de NNT próximos a 1 indicam que o tratamento é bastante eficaz, enquanto valores maiores indicam pouca eficácia. Cabe salientar, contudo, que NNTs iguais a 1 são quase nunca encontrados, enquanto NNTs iguais a 2 ou 3 são mais frequentes e também indicam um tratamento bastante efetivo (McQUAY; MOORE, 1997). Um aspecto a ser considerado na interpretação desses valores é que o NNT, neste estudo, não representa número de pacientes, e sim número de sítios necessário tratar. Quando o sítio é a unidade analítica, parece haver uma maior necessidade de que o NNT seja mais próximo de 1.

Quanto à alteração na profundidade de sondagem, a azitromicina propiciou maior redução apenas em bolsas profundas ( $\geq 7$  mm), quando comparada ao placebo, mesmo após ajuste para placa (tabelas 6 e 7). Considerando todas as bolsas ou bolsas de média profundidade separadamente, não houve diferença entre usar ou não azitromicina. Estes resultados estão de acordo com outros trabalhos da literatura que relatam um efeito adicional de antibióticos apenas em bolsas profundas (WINKEL et al., 2001; HERRERA et al., 2002). Dois aspectos devem ser levantados quanto a esses achados. O primeiro deles é o fato de que em bolsas mais profundas os procedimentos de RASUB são dificultados (PETERSILKA et al., 2002), conseqüentemente espera-se que nessas bolsas o efeito adicional do antibiótico seja mais evidente. Associado a isto, as reduções na profundidade de sondagem são maiores a medida que a profundidade de sondagem aumenta (COBB, 1996; VAN der WEIJDEN; TIMMERMAN, 2002), ou seja, bolsas profundas são as que apresentam maiores reduções. O segundo aspecto está relacionado ao número reduzido de participantes do presente estudo. Diferenças discretas, como as esperadas considerando todas as bolsas ou bolsas médias separadamente, requerem tamanhos de amostra elevados (FLEISS, 1992). Isto fica evidente pelo baixo poder deste estudo (0,25), quando consideradas todas as profundidades de bolsa.

No que se refere aos níveis de inserção clínica, a azitromicina gerou um ganho clínico de inserção estatisticamente significativo em bolsas profundas. Entretanto não diferiu do placebo em nenhuma das comparações (tabelas 6 e 7), o que pode ser explicado em parte pelo tamanho desta amostra e pelo curto período de avaliação. Sabe-se que a maior parte da resposta ao tratamento subgingival se dá nos primeiros 3 meses pós-terapia. Mesmo assim, alterações ainda ocorrem nos meses seguintes, até a estabilização dos resultados ao redor de 9-12 meses após término do tratamento, principalmente no que diz respeito aos níveis de inserção (BADERSTEN et al., 1984; KALDAHL et al., 1996a; HUNG; DOUGLASS, 2002).

Melhoras adicionais ainda são esperadas nos níveis de inserção clínica e na profundidade de sondagem quando de avaliações a médio e longo prazo destes pacientes. Avaliações com período de acompanhamento maior estão sendo realizadas, a fim de que os resultados de ambos os tratamentos sejam comparados a longo prazo. Novos participantes estão sendo incluídos, o que aumenta o poder do estudo. Conseqüentemente, as diferenças significativas já encontradas com poucos indivíduos tendem a aumentar sua magnitude com o aumento do tamanho da amostra (ALTMAN, 1991; FLEISS, 1992). Além disso, nesta análise preliminar dos resultados não foram observados aumentos na profundidade de sondagem e perdas de inserção clínica nos grupos placebo e azitromicina. Se a maior efetividade da azitromicina for confirmada a longo prazo, a taxa de sítios com pioras nos desfechos primários (NIC e PS) aparecerá maior nos indivíduos que utilizaram placebo.

Os antibióticos sistêmicos coadjuvantes têm sido amplamente utilizados no tratamento das periodontites em indivíduos jovens. Autores justificam a conduta principalmente devido a relatos de uma pobre resposta desses tipos de periodontite ao tratamento mecânico subgingival (SLOTS; ROSLING, 1983; CHRISTERSSON et al., 1985; MANDELL et al., 1986). Os resultados encontrados no presente estudo, após a terapia mecânica subgingival de raspagem e alisamento radicular, são contrários à idéia de que periodontites em jovens não respondem a esse tratamento de maneira satisfatória. O grupo que recebeu RASUB e medicação placebo apresentou redução significativa na profundidade de sondagem ao redor de 2 mm nas diferentes profundidades de sondagem iniciais. Apesar de não ter sido significativo, também houve ganho de inserção clínica variando de 1,32 mm a 1,67 mm, dependendo da profundidade de sondagem (tabela 6). Quando comparados àqueles obtidos no tratamento da periodontite crônica, estes resultados são melhores do que os encontrados por Cobb (1996), Hung e Douglass (2002) e Van der Weijden e Timmerman (2002) em meta-análises. Nas bolsas de 4-6 mm em indivíduos adultos, as médias de redução na profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica são de 1,29 mm e 0,55 mm, respectivamente (tabela 6). Em bolsas de 7 mm ou mais, os respectivos valores são de 2,16 mm e 1,19 mm (COBB, 1996). Comparando esses resultados, considerados satisfatórios para a terapia padrão-ouro, com os relatados do presente ensaio clínico, percebe-se que RASUB demonstrou-se eficaz, tanto sem antibiótico, quanto com seu efeito adicional, no tratamento da periodontite em indivíduos jovens.

Poucos ensaios clínicos controlados foram realizados comparando raspagem subgingival com e sem antibióticos no tratamento das periodontites em indivíduos jovens (SAXÉN et al., 1990; SAXÉN; ASIKAINEN, 1993; PALMER et al., 1996; TINOCO et al., 1998). Os resultados desses estudos variam bastante e são apresentados de diferentes maneiras. Além disso, a seleção dos sítios para análise também é bastante variada. Isto dificulta uma comparação direta dos resultados daqueles com os do presente estudo.

Em relação ao uso de doxiciclina, comparado ao placebo, não foram encontradas diferenças significativas entre o uso ou não do antibiótico no percentual de bolsas residuais com 4 mm ou mais (6,3% contra 3,4% nos grupos doxiciclina e placebo, respectivamente). Também não foram avaliadas as alterações médias na profundidade de sondagem e nível de inserção clínica (SAXÉN et al., 1990). Os resultados após o uso de metronidazol são mais difíceis de serem comparados, uma vez que são resultados radiográficos associados ao percentual de bolsas com 4 mm ou mais, sem análise estatística (SAXÉN; ASIKAINEN, 1990).

Palmer et al. (1996) demonstraram que raspagem subgingival com e sem tetraciclina resultam em reduções na profundidade de sondagem e na perda de inserção, sendo significativamente maiores após o uso do antibiótico. Nos grupos tetraciclina e placebo, as reduções na profundidade de sondagem após três meses foram de 1,3 mm e 0,81 mm, respectivamente. Os respectivos ganhos de inserção foram 0,81 mm e 0,35 mm. Tais alterações foram menores do que aquelas observadas neste estudo após o uso de azitromicina (tabelas 6 e 7). É importante ressaltar que no estudo de Palmer et al. foram incluídas na análise bolsas rasas, o que diminui a magnitude dos resultados.

Resultados semelhantes aos encontrados no presente estudo foram relatados após o uso da associação de metronidazol e amoxicilina (TINOCO et al., 1998). Comparada ao placebo, a associação de antibióticos resultou em aproximadamente 34% a mais de sítios com redução de 2 mm ou mais na profundidade de sondagem ( $p < 0,05$ ). As alterações médias na profundidade de sondagem e nível de inserção clínica variaram bastante e não foram tratadas estatisticamente, sendo relatada redução de  $3,3 \pm 2,7$  mm no grupo teste e de  $2,1 \pm 1,9$  mm no controle.



O tratamento mecânico subgingival leva a reduções significativas no sangramento à sondagem periodontal em pacientes com periodontite crônica, em média ao redor de 45% em bolsas de 4,5-6 mm (COBB, 1996). No presente estudo, azitromicina e placebo levaram a reduções maiores do que esta em indivíduos jovens com periodontite, não havendo diferenças significativas entre os dois tratamentos (tabela 8). Em bolsas de 4-6 mm, houve adicional de aproximadamente 12% na redução após ajuste estatístico com uso de azitromicina, porém apenas aproximando-se da significância ( $p=0,059$ ). Ambos os tratamentos, com e sem azitromicina, foram capazes de reduzir significativamente o percentual de sítios com sangramento à sondagem periodontal em toda boca (gráfico 3). Ao final de três meses, os indivíduos que tomaram azitromicina apresentaram significativamente menos sangramento à sondagem periodontal, apesar de a diferença entre os grupos ter sido pequena.

Dos antibióticos avaliados no tratamento das periodontites em indivíduos jovens, apenas tetraciclina resultou em uma redução significativamente maior do que placebo no percentual de sítios com sangramento à sondagem periodontal (PALMER et al., 1996). Essa redução foi de  $50,91 \pm 18,09\%$  para  $25,35 \pm 14,11\%$  com tetraciclina, comparada a de  $55,58 \pm 21,76\%$  para  $39,97 \pm 24,18\%$  com placebo. Em periodontites crônicas, os benefícios de antibióticos na redução do sangramento à sondagem periodontal também são variados, com diferenças entre grupos teste e controle ao redor de 15%, tanto a favor de um, quanto de outro grupo (HERRERA et al., 2002).

Apenas um ensaio clínico (SMITH et al., 2002) foi conduzido até o momento comparando a terapia mecânica subgingival com e sem azitromicina. Foram avaliados pacientes adultos por um período de 5 meses quanto à redução na profundidade de sondagem e sangramento à sondagem periodontal. Houve redução significativamente maior na profundidade de sondagem com uso de azitromicina em bolsas de 4-5 mm (1,79 mm com azitromicina e 1,27 mm com placebo) e maiores que 6 mm (3,09 mm com azitromicina e 2,22 mm com placebo). Quanto ao sangramento à sondagem periodontal, não houve diferença entre os grupos ao final dos cinco meses. As comparações, mais uma vez, são dificultadas pelos diferentes delineamentos, análise dos dados (categorias de bolsas) e tipo de periodontite. Mesmo assim, observa-se que azitromicina exerceu um maior efeito em bolsas mais profundas em indivíduos adultos, como também foi observado no presente estudo em indivíduos jovens. Já a magnitude do efeito adicional da azitromicina observada em jovens foi maior (tabelas 6 e 7).

A azitromicina apresenta características que justificam seu uso em periodontia, em especial no tratamento das periodontites em indivíduos jovens. A azitromicina demonstrou ser eficaz contra bactérias prováveis periodontopatógenas associadas a estas doenças, como *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermédia*, entre outras (PAJUKANTA et al., 1992; WILLIAMS et al., 1992; PAJUKANTA et al., 1993). Pajukanta et al. (1992) observaram que uma concentração inibitória mínima (CIM) de 2,0 µg/ml foi capaz de inibir 100% das cepas de *A. actinomycetemcomitans* (n=79) originadas de 40 indivíduos. Também foi demonstrado que a azitromicina exerceu sua melhor ação contra o sorotipo *a*, inibindo todas as cepas em uma CIM de 1,0 µg/ml. As menores CIM foram observadas para o sorotipo *b* (0,25 µg/ml) e, aproximadamente, 34% dessas cepas foram inibidas numa CIM igual a 1,0 µg/ml. Atividade *in vitro* contra *P. gingivalis* também foi evidenciada, com uma CIM de 0,25 µg/ml inibindo aproximadamente 58% das cepas (n=79), e 1,0 µg/ml inibindo 100% delas (PAJUKANTA, 1993). Associado a isto, foi demonstrado que as concentrações de azitromicina no tecido gengival permanecem elevadas (4,5 µg/ml), acima daquelas necessárias para inibir bactérias envolvidas nas periodontites em indivíduos jovens (BLANDIZZI et al., 1999). Além disso, a posologia de apenas três doses de 500 mg, uma por dia, torna seu uso mais atraente ainda, uma vez que possibilita grande comodidade de uso, quando comparada a outros antibióticos, facilitando a adesão dos pacientes ao tratamento.

O uso de antibióticos no tratamento das periodontites tem sido um assunto bastante controverso. Resultados estatisticamente significantes têm sido relatados ao longo das décadas nos ensaios clínicos que avaliaram esse tópico. Entretanto, definir quais pacientes se beneficiariam do uso de tais agentes continua sendo a questão chave em aberto que permeia este assunto.

A relevância clínica dos resultados obtidos após o uso de antibióticos tem sido questionada, e é um ponto difícil de ser abordado e definido. Diferentes maneiras de expressar os resultados dos estudos, avaliação da magnitude e duração ao longo do tempo das alterações, efeitos adversos, tempo despendido com o tratamento, custo, entre outros, são aspectos a serem considerados na determinação da relevância clínica de resultados com significância estatística (GREENSTEIN; LAMSTER, 2000; JEFFCOAT, 2002). Não existe, contudo, um consenso sobre o quão pequena uma melhora estatisticamente significativa seria

relevante do ponto de vista clínico. Com certeza, essa interpretação irá variar de acordo com o pesquisador e o clínico.

As variáveis primárias mais comumente utilizadas em periodontia são mudanças nos níveis de inserção clínica, altura e densidade óssea. No presente estudo, o uso de azitromicina não resultou em diferenças significativas, comparada ao placebo, nos níveis de inserção clínica. Entretanto, deve-se considerar o número pequeno de indivíduos e o curto período de tempo avaliados neste estudo.

Por outro lado, a redução na profundidade de sondagem é a medida mais utilizada pelo clínico, pois é de fácil determinação, pode estar associada a alterações nos níveis de inserção e indica redução da inflamação periodontal (BADERSTEN et al., 1984; GREENSTEIN, 1997). Além disso, é a variável secundária mais aplicada em ensaios clínicos sobre terapias periodontais. Neste sentido, o presente estudo demonstrou reduções significativas na profundidade de sondagem após o uso de azitromicina, comparada a placebo, em bolsas mente profundas. Além disso, foi observado um percentual significativamente maior de sítios com redução de 2 mm ou mais e um NNT igual a 10 também para redução na profundidade de sondagem.

Se os resultados estatisticamente significantes apresentados neste estudo possuem relevância clínica, isso pode ser motivo para alguma discordância. Deve-se ressaltar, contudo, que avaliações a longo prazo com essa amostra, acrescida de um número maior de indivíduos, estão em andamento. Avaliações de outras variáveis, como as radiográficas e microbiológicas, também estão sendo conduzidas para fornecer resultados que facilitem o entendimento da relevância clínica das melhoras observadas com o uso da azitromicina no tratamento da periodontite em indivíduos jovens.

## CONCLUSÃO

A curto prazo, o uso coadjuvante de azitromicina, comparada a placebo, na terapia mecânica subgingival da periodontite em indivíduos jovens precedida de controle de placa supragengival resultou em maiores reduções de profundidade de sondagem em bolsas inicialmente profundas. Avaliações em períodos mais longos necessitam ser realizadas para a confirmação e/ou rejeição desses achados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Consensus report: aggressive periodontitis. *Annals Periodontol.*, Chicago, v. 4, p. 53, dez. 1999.
- AAP. Parameter on aggressive periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.71, supl., p. 867-869, maio 2000.
- ALTMAN, D. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall, 1991. 611 p.
- ALBANDAR, J. Juvenile periodontitis – pattern of progression and relationship to clinical periodontal parameters. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, Copenhagen, v. 21, p. 185-189, 1993.
- ALBANDAR, J. et al. Gingival state and dental calculus in early-onset periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 67, p. 953-959, out. 1996.
- ASIKAINEN, S. et al. Certain bacterial species and morphotypes in localized juvenile periodontitis and in matched controls. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 58, p. 224-230, abr. 1987.
- ASIKAINEN, S. et al. The immediate efficacy of adjunctive doxycycline in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Archs. Oral Biol.*, London, v. 35, supl., p. 231-234S, 1990.
- BADERSTEN, A. et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II Severely advanced periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 11, n. 1, p. 63-76, jan. 1984.
- BAER, P. The case for periodontosis as a clinical entity. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 42, p. 516-519, 1971.
- BLANDIZZI, C. Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 70, p. 960-966, set. 1999.
- BRIGHT, G. et al. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* activity of novel 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A derivatives; a new class of macrolides, the azalides. *J. Antibiot.*, v. 41, p. 1029-1047, 1988.
- CATÃO, V. *O efeito do controle de placa supragengival no diagnóstico clínico da doença periodontal*. 1999. 85 p. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas.
- CERCEK, J. et al. Relative effects of plaque control and instrumentation on the clinical parameters of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 10, n. 1, p. 46-56, jan. 1983.
- CHATELLIER, G. et al. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ*, London, v. 312, p. 426-429, 1996.

CHRISTERSSON, L. et al. Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 12, n. 6, p. 465-476, jul. 1985.

CHRISTERSSON, L. et al. Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis (I). Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 58, p. 529-539, ago. 1987.

CHRISTERSSON, L.; ZAMBON, J. Suppression of subgingival *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 20, n. 6, p. 395-401, jul. 1993.

CHRISTERSSON, L. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and localized juvenile periodontitis. Clinical, microbiologic and histologic studies. *Swed. Dent. J.*, Jönköping, v. 17, n. 1, p. 1-46, jan. 1993.

COBB, C. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Annals Periodontol.*, Chicago, v. 1, p. 443-90, 1996.

CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, v. 48, p. 691-703, 2001.

COOK, R.; SACKETT, D. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Brit. Méd. J.*, London, v. 310, p. 452-454, 1995.

DARVEAU, R. et al. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol. 2000*, Copenhagen, v. 14, p. 12-32, jun. 1997.

FLEISS, J. General design issues in efficacy, equivalency and superiority trials. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v. 27, n. 4, p. 306-313, jul. 1992.

FLEMMIG, T. et al. differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 25, p. 380-387, 1998.

FLETCHER, R.; FLETCHER, S.; WAGNER, E. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas. 1996. 281 p.

FOULDS, G. et al. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J. Antimicrob. Chemother.*, v. 25, supl A, p. 73-82, 1990.

GENCO, R. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 67, p. 1041-1049, supl. out. 1996.

GIRARD, A. et al. Pharmacokinetic and in vivo studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob. Agents Chemother.*, Washington, v. 31, p. 1948-54, 1987.

GREENSTEIN, G. Contemporary interpretation of probing depth assessments: diagnostic and therapeutic implications. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 68, p. 1194-1205, dez. 1997.

GREENSTEIN, G.; LAMSTER, I. Efficacy of periodontal therapy: statistical versus clinical significance. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 71, p. 657-662, abr. 2000.

GROSSI, S. et al. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 67, p. 1094-1102, supl. out. 1996.

HAAS, A. et al. Antibióticos sistêmicos como coadjuvantes no tratamento das periodontites agressivas: uma revisão da literatura. *Rev. ABO Nacional*, submetido à publicação.

HAFFAJEE, A. et al. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 24, n. 5, p. 324-334, maio 1997.

HERRERA, D. et al. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planning in periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.29, supl. 3, p.136-159, 2002.

HODGE, P.; MICHALOWICZ, B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontol. 2000*, Copenhagen, v. 26, p. 113-134, jun. 2001.

HUNG, H-C; DOUGLASS, C. Meta-analysis of the effect of scaling and root planning, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 29, p. 975-986, nov. 2002.

JEFFCOAT, M. What is clinical significance? *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 29, supl. 2, p. 30-32, maio 2002.

KALDAHL, W. et al. A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 64, p. 243-253, abr. 1993.

KALDAHL, W. et al. Long-term evaluation of periodontal therapy: I. Response to four therapeutic modalities. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 67, p. 93-102, fev. 1996a.

KALDAHL, W. et al. Levels of cigarette consumption and response to periodontal therapy. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 67, p. 675-681, jul. 1996b.

KAPUSNIK-UNER, J. et al. Antimicrobial agents. Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, and miscellaneous antibacterial agents. In: HARDMAN, J. et al. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. New York: York Graphic Services, 1996. cap. 47, p. 1123-1153.

KORNAM, K. et al. The influence of supragingival plaque control on clinical and microbial outcomes following the use of antibiotics for the treatment of periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 65, p. 848-854, set. 1994.

KORNMAN, K.; ROBERTSON, P. Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 56, p. 443-446, ago. 1985.

- LINDHE, J. et al. Plaque-induced periodontal disease in beagle dogs. A 4-year clinical, roentgenographical and histometric study. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v. 10, p. 243-255, out. 1975.
- LINDHE, J. et al. Healing following surgical/nonsurgical treatment of periodontal disease. A clinical study. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 9, p. 115-128, 1982.
- LINDHE, J.; LILJENBERG, B. Treatment of localized juvenile periodontitis. Results after 5 years. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 11, n. 6, p. 399-410, jul. 1984.
- LÖE, H. et al. Experimental gingivitis in man. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 36, p. 177-187, 1965.
- LOESCHE, W.; GIORDANO, J. Metronidazole in periodontitis. V: Debridement should precede medication. *Compendium*, v. 15, p. 1198-1203, 1994.
- MAGNUSSON, I. et al. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 11, n.3, p. 193-207, mar. 1984.
- MANDELL, R. et al. The effect of treatment on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 57, p. 94-99, fev. 1986.
- MANDELL, R.; SOCRANSKY, S. A selective medium for *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and the incidence of the organism in juvenile periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 52, p. 593-598, set. 1981.
- McQUAY, H.; MOORE, A. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 126, n. 1, p. 712-720, maio 1997.
- MILGROM, P. et al. Subject recruitment, retention, and compliance in clinical trials in periodontics. *Ann. Periodontol.*, Chicago, v. 2, p. 64-74, mar. 1997.
- NEEDLEMAN, I. et al. A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal infrabony defects. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v. 37, n. 5, p. 380-388, out. 2002.
- NYMAN, S. et al. Periodontal surgery in plaque-infected dentitions. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 3, n. 4, p. 233-250, nov. 1977.
- OPPERMANN, R.V.; RÖSING, C.K. Prevenção e tratamento das doenças periodontais. In.: KRIEGER, L. *Promoção de saúde bucal*. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas. 2003. 504 p. Cap. 13, p. 265-286.
- PAJUKANTA, R. et al. *In vitro* activity of azithromycin compared with that of erythromycin against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, Washington, v. 36, p. 1241-1243, 1992.
- PAJUKANTA, R. *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* to azithromycin, a novel macrolide. *Oral Microbiol. Immunol.*, Copenhagen, v. 8, n. 5, p. 325-326, out. 1993.



- PALMER, R. et al. A double-blind trial of tetracycline in the management of early onset periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 23, n. 7, p. 670-674, jul. 1996.
- PALMER, R. et al. Adjunctive systemic and locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis: a controlled clinical study. *Br. Dent. J.*, London, v. 184, n. 11, jun. 1998.
- PAPAPANOU, P. Periodontal diseases: epidemiology. *Annals Periodontol.*, Chicago, v. 1, p. 1-36, 1996.
- PETERSILKA, G. et al. Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontol.* 2000, Copenhagen, v. 28, p. 56-71, jun. 2002.
- PIHLSTROM, B. et al. Randomized four-year study of periodontal therapy. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 52, p. 227-242, 1981.
- RAMBERG, P. et al. The long-term effect of systemic tetracycline used as an adjunct to non-surgical treatment of advanced periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, v. 28, n. 5, p. 446-452, maio, 2001.
- RETSEMA, J. et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.*, Washington, v. 31, p. 1939-1947, 1987.
- ROSLING, B. et al. Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy. Findings from subjects with normal and high susceptibility to periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 28, n. 3, p. 241-249, mar. 2001.
- SAGLIE, F. et al. Identification of tissue-invading bacteria in human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 17, p. 452-455, 1982.
- SAXÉN, L. Heredity of juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 7, n. 4, p. 276-288, ago. 1980.
- SAXÉN, L. et al. The long-term efficacy of systemic doxycycline medication in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Archs. Oral Biol.*, London, v. 35, supl., p. 227S-229S, 1990.
- SAXÉN, L.; ASIKAINEN, S. Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 20, n.3, p.166-171, mar. 1993.
- SEFTON, A. Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 23, n. 11, p. 998-1003, nov. 1996.
- SLOTS, J. et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: a cross-sectional microbiological investigation. *Infect. Immun.*, v. 29, p. 1013-1020, 1980.
- SLOTS, J.; ROSLING, B. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 10, n. 5, p.465-486, set. 1983.

- SMITH, S. et al. A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 29, n. 1, p.54-61, jan. 2002.
- SOCRANSKY, S. et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 25, n. 2, p. 134-144, fev. 1998.
- SUSIN, C.; RÖSING, C. *Praticando odontologia baseada em evidências*. Canoas: Editora da ULBRA, 1999. 176p.
- TINOCO, E. et al. Localized juvenile periodontitis and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in a Brazilian population. *Eur. J. Oral Sci.*, Copenhagen, v. 105, n. 1, p. 9-14, jan. 1997.
- TINOCO, E. et al. Clinical and microbiological effects of adjunctive antibiotics in the treatment of localized juvenile periodontitis. A controlled clinical trial. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 69, p. 1355-1363, dez. 1998.
- VALLE, P. et al. Attachment loss and smoking in adolescents and young adults. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v. 82, spec. iss. B, p. 363, abstr. 2826, 2003.
- VAN der WEIJDEN, G.; TIMMERMAN, M. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 29, supl. 3, p. 55-71, 2002.
- VAN WINKELHOFF, A. et al. Microbiological and clinical results of metronidazol plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 63, p. 52-57, jan. 1992.
- WALKER, C. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontol. 2000*, Copenhagen, v. 10, p. 79-88, fev. 1996.
- WILLIAMS, J. et al. Comparative in-vitro activity of azithromycin, macrolides (erythromycin, clarithromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 against oral organisms. *J. Antimicrob. Chemother.*, v. 30, p.27-37, 1992.
- WINKEL, E. et al. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 28, n. 4, p. 296-305, abr. 2001.
- XIMÉNEZ-FYVIE, L. et al. The effect of repeated professional supragingival plaque removal on the composition of the supra- and subgingival microbiota. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 27, p. 637-647, 2000.
- ZAMBON, J. et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. Prevalence in patient groups and distribution of biotypes and serotypes within families. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 54, p. 707-711, dez. 1983.

## **ANEXOS**

**ANEXO 1 – ficha clínica****REGISTRO** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **DATA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**DADOS PESSOAIS:**

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço-

Rua: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Contatos: \_\_\_\_\_

Sexo:  masculino  femininoIdade:   Data de nascimento: //Raça:  branca  negra  parda/mulata  amarela  indígena**HÁBITOS DE HIGIENE BUCAL:**Frequência de escovação:  vezes por dia  vezes por semana  não escovaLimpeza proximal:  fio dental  escova interdental  palito dental  nada- frequência:  vezes por dia  vezes por semana  não usa nada**FUMO:**Fumante:  sim  não  Cigarros por dia.  anosEx-fumante:  sim  não Fumou por  anos.  Cigarros por dia.Parou há  anos.**CONDIÇÕES GERAIS DE SAÚDE:**Diabetes  sim  não \_\_\_\_\_Doença cardíaca  sim  não \_\_\_\_\_Hipertensão  sim  não \_\_\_\_\_Alergias  sim  não \_\_\_\_\_Gravidez  sim  não \_\_\_\_\_**MEDICAMENTOS:** \_\_\_\_\_

FAMILIARES (nome, idade, telefone): \_\_\_\_\_





## ANEXO 2 – consentimento informado

Caro participante,

Este estudo está sendo realizado no Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Nível Mestrado, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e tem como objetivo avaliar o uso de antibióticos no tratamento das doenças de gengiva em pessoas jovens. O estudo será realizado na Clínica de Periodontia desta faculdade. mente, será feito um exame clínico, exame radiográfico de toda a boca e coleta de placa bacteriana. O tratamento será realizado dentro de um período de 4 semanas, através de raspagens dos dentes, necessitando anestesia local em alguns casos. Serão dadas instruções de como higienizar adequadamente seus dentes, sendo fornecidas escovas dentais e fio dental. A medicação a ser tomada será fornecida, podendo ser um antibiótico ou uma medicação sem efeito, que não prejudicará o sucesso do tratamento. Ao final do tratamento, serão feitas consultas de revisão a cada duas semanas durante os primeiros três meses, e a cada três meses no período de um ano. Nestas revisões, serão feitos novos exames e coleta de placa bacteriana, além de raspagens adicionais, quando necessárias, e limpeza de seus dentes com escova e fio dentais. Ao final de um ano, novas radiografias de toda boca serão realizadas.

Os possíveis desconfortos associados à participação neste estudo são aqueles decorrentes da realização de um tratamento das doenças da gengiva. Serão tomadas todas as medidas necessárias para tornar os procedimentos o mais seguro possível, como utilização de materiais descartáveis e instrumental esterilizado, portanto, sem riscos adicionais.

Os benefícios relacionados à participação neste estudo são o acesso ao tratamento da sua doença de gengiva, bem como de outras condições bucais, quando necessário. Além disso, o conhecimento adquirido com este estudo poderá contribuir para um melhor tratamento das doenças gengivais em indivíduos jovens. Fica ainda assegurado o direito ao sigilo de todas informações coletadas, não sendo permitido acesso por outra pessoa que não o próprio participante ou responsável.

Toda e qualquer dúvida será esclarecida pelos envolvidos nesta pesquisa a qualquer momento. O pesquisador responsável (C.D. Alex Nogueira Haas) estará a disposição para esclarecimentos, a qualquer hora, através dos telefones 3316.5318 e 9122.2377. Fica, ainda, assegurada a liberdade dos participantes de recusarem-se a participar ou retirarem-se do estudo a qualquer momento que desejarem, sem que isso traga conseqüências aos mesmos. A continuidade do tratamento será garantida mesmo com a sua saída do estudo.

Eu, \_\_\_\_\_ (participante ou responsável), declaro que fui informado dos objetivos e procedimentos que serão realizados nesta pesquisa, bem como sei dos meus direitos e dos deveres dos pesquisadores. Declaro, ainda, que recebi uma cópia deste Termo.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_.

\_\_\_\_\_  
Participante:  
R.G.:

\_\_\_\_\_  
Responsável:  
R.G.:





## ANEXO 3 – figuras 1 e 2

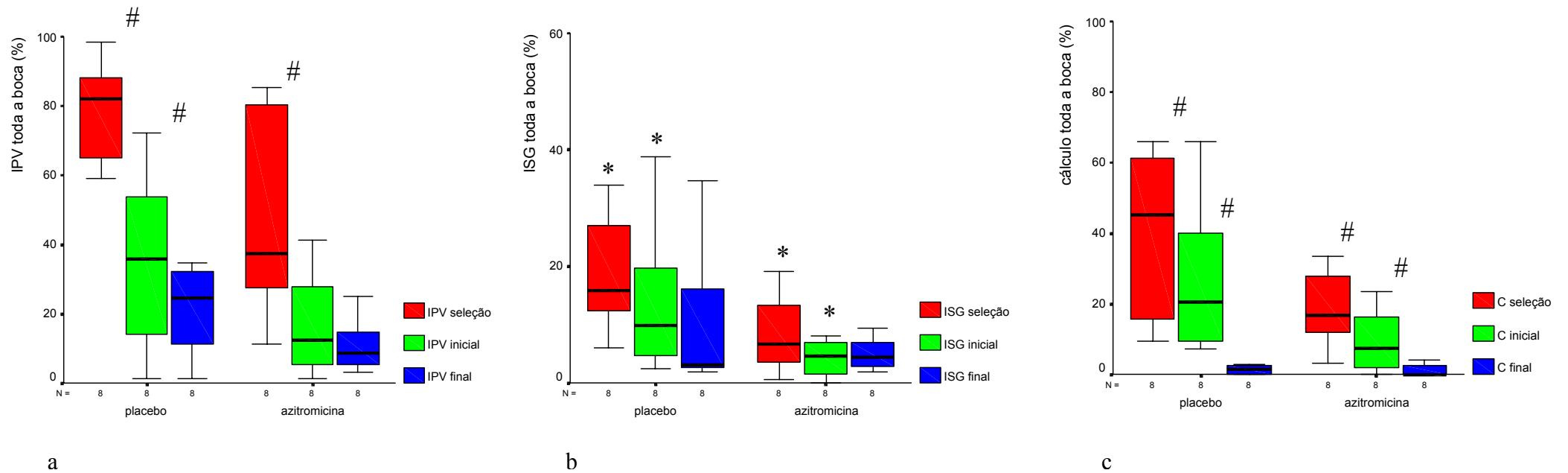


Figura 1. Índice de Placa Visível (a), Índice de Sangramento Gengival (b) e percentual de sítios com cálculo (c), considerando toda a boca, dos grupos placebo e azitromicina ao longo do período experimental.

\* Diferença significativa entre os grupos placebo e azitromicina ( $p < 0,05$ , Prova U de Mann-Whitney).

# Diferença significativa ao longo do tempo dentro de um mesmo grupo ( $p < 0,05$ , teste de Friedman)

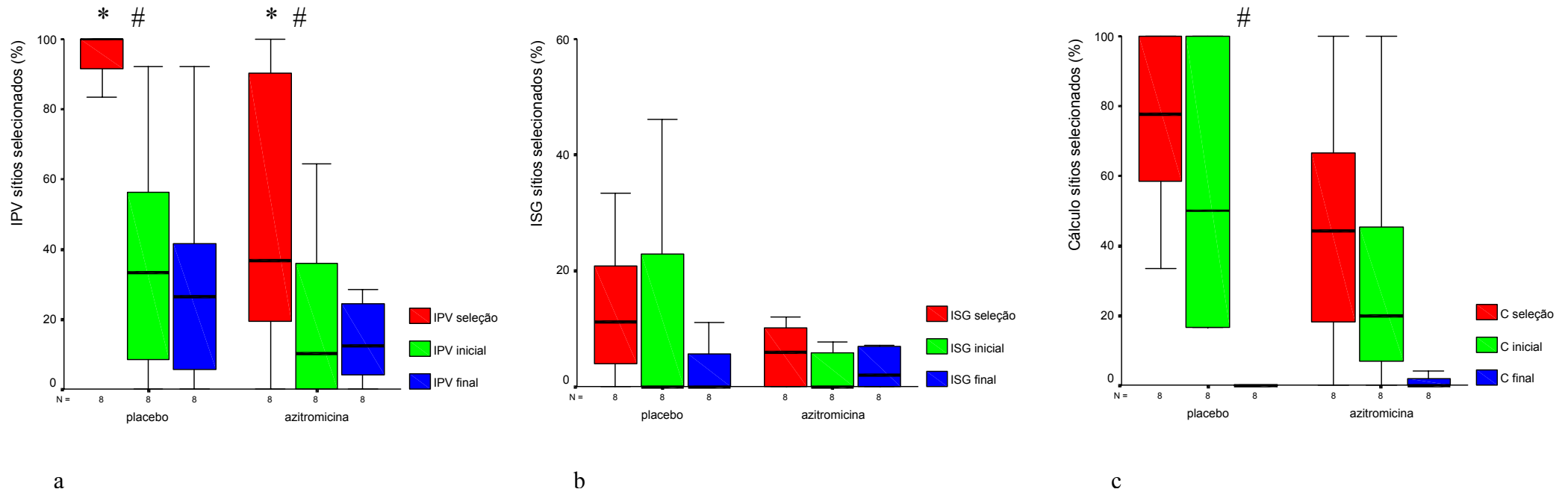


Figura 2. Índice de Placa Visível (a), Índice de Sangramento Gengival (b) e percentual de sítios com cálculo (c), considerando apenas os sítios selecionados, dos grupos placebo e azitromicina ao longo do período experimental.

\* Diferença significativa entre os grupos placebo e azitromicina ( $p < 0,05$ , Prova U de Mann-Whitney).

# Diferença significativa ao longo do tempo dentro de um mesmo grupo ( $p < 0,05$ , teste de Friedman)