

**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

Biomateriais e técnicas terapêuticas em Odontologia

Dissertação

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA
AZITROMICINA COMO COADJUVANTE NO
TRATAMENTO DA PERIODONTITE
AGRESSIVA EM INDIVÍDUOS JOVENS –
DESFECHOS CLÍNICOS E RADIOGRÁFICOS 12
MESES APÓS O TRATAMENTO.**

Autora:

Tatiana Moreno

Orientador:

Cassiano Kuchenbecker Rösing

Porto Alegre, agosto de 2005.

TATIANA MORENO

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA AZITROMICINA
COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA
PERIODONTITE AGRESSIVA EM INDIVÍDUOS JOVENS –
DESFECHOS CLÍNICOS E RADIOGRÁFICOS 12 MESES APÓS O
TRATAMENTO.**

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 2005.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais, Santiago e Tania, por serem meus grandes exemplos de mestres (vocês são os melhores), pelo apoio incondicional à minha escolha profissional, e por estarem sempre por perto. Amo muito vocês (G. & B.).

AGRADECIMENTOS

- Ao meu orientador, Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing, pela orientação e aprendizado proporcionado neste tempo de convivência.
- Aos professores de Periodontia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade de aprendizado junto às clínicas de graduação e pós-graduação.
- À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFRGS e ao coordenador da ênfase em Periodontia, Prof. Dr. Rui Vicente Oppermann.
- À CAPES, pois tive a oportunidade de ser bolsista, o que foi fundamental para que eu pudesse concluir este curso.
- Ao Alex Nogueira Haas, por sua generosidade em dividir comigo este trabalho e por sua ajuda constante em todas as etapas da elaboração desta dissertação, muito obrigada!
- A todas as pessoas que colaboraram para a realização deste trabalho desde o início, em especial Gabriel Dias de Castro e Rodrigo Winter.
- Ao Prof. Dr. Cristiano Susin, pela realização da análise estatística deste trabalho.
- À Prof. Dra. Vânia Fontanella, pela orientação na realização da análise radiográfica deste trabalho, mas principalmente pela amizade e incentivo, meu carinho e admiração.
- A todos os meus colegas do mestrado pelos momentos de amizade e muitas vezes de desabafos compartilhados.
- Às meninas do mestrado em radiologia, Aninha, Fernanda e Naiara, por terem-me “adotado” por um tempo enquanto estava fazendo as análises das radiografias.
- À Suzana Andres, pela amizade e disponibilidade em nos ajudar sempre.

- Aos meus amigos do mestrado em Perio, pelos momentos científicos e principalmente pelos não-científicos compartilhados, vocês foram a minha família durante este tempo, em particular:

- À Flavia Benetti Piccinin, a pessoa que me acolheu em Porto Alegre e me salvou de passar os primeiros fins de semanas sozinha. Por sua companhia, apoio e pelas bobagens que me fizeram rir pelo telefone e msn...risos...

- Ao Ezymar Gomes Cayana, pelos momentos de descontração no café, pela companhia e por me divertir sempre com o seu jeito peculiar de encarar as dificuldades. Adoro você, amigo!

- À Elcia Maria Varize Silveira, grande amiga em todos os momentos. Obrigada pelo apoio, palavras de incentivo, por me acolher em sua casa. O seu alto-astrol e a sua amizade foram muito importantes pra mim, fizeram com que a minha vida fosse menos difícil em Porto Alegre. Sentirei saudades!

- A toda a minha família, meus pais, meus irmãos, avós, tios, primos, pelo apoio, incentivo e por me fazerem ter muita vontade de voltar pra casa sempre!

- Ao Marcelo, amor da minha vida, pelo apoio, compreensão e paciência. A tua presença na minha vida mudou tudo pra muito melhor, fez com que os problemas ficassem muito pequenos perto da felicidade que estamos vivendo. Amo você MTDO!

- A Deus, por tudo.

RESUMO

O presente estudo é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo que teve como objetivo comparar raspagem e alisamento radicular subgengival com e sem azitromicina no tratamento da periodontite agressiva em indivíduos jovens. Foram incluídos no estudo 22 indivíduos (13-26 anos) com pelo menos um molar/incisivo permanente com profundidade de sondagem (PS) e perda de inserção (PI) ≥ 4 mm. Os pacientes foram divididos em grupos teste (n=11) e controle (n=11), após estratificação para hábito de fumar e extensão da doença. O tratamento foi dividido em duas fases: controle de placa supragengival e subgengival. A primeira fase foi realizada num período de duas semanas, seguida por sessões de raspagem e alisamento radicular (RASUB). O grupo teste também usou azitromicina 500mg uma vez ao dia por 3 dias e o grupo controle recebeu placebo. A medicação foi iniciada na primeira sessão de RASUB. Os parâmetros analisados foram: Índice de Placa Visível (IPV), Índice de Sangramento Gengival (ISG), profundidade de sondagem (PS), sangramento à sondagem (SS) e perda de inserção (PI) no início, após 3, 6, 9 e 12 meses. Tomadas radiográficas padronizadas foram realizadas no início e 12 meses após o tratamento em 18 indivíduos. A distância entre junção amelocementária e crista óssea (AO) foi medida com o programa Adobe Photoshop 7.0, e a densidade óssea (DO) através da média dos tons de cinza, com o programa ImageTool 8.0. A análise estatística utilizou *Generalized Estimating Equations*, ajustando para medidas iniciais e placa, incluindo apenas dentes com $PI \geq 4$ mm no início. Não houve diferenças significativas entre os grupos no IPV e ISG durante o estudo. Análise utilizando todos os sítios demonstrou não haver diferenças significativas entre os grupos em PS e PI, e redução significativa no grupo teste no SS (diferença ajustada-DA: 7%; $p=0,007$) aos 12 meses. Em sítios com $PS \geq 7$ mm, azitromicina demonstrou redução significativa na PS (DA: 0,83mm; $p=0,04$) e no SS (DA: 11%; $p=0,001$) aos 12 meses, mas

não foi observada diferença significativa na PI entre os grupos. Em sítios com PS moderada (4-6mm) não se observaram diferenças em nenhum parâmetro. Altura e densidade óssea foram comparadas com teste t, tendo o indivíduo como unidade analítica ($\alpha=5\%$). Foi observado um ganho significativo na AO nos grupos teste ($3,8\pm 1,1\text{mm}$ para $3,4\pm 1,2\text{mm}$) e controle ($5,0\pm 2,4\text{mm}$ para $4,6\pm 2,4\text{mm}$). Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos experimentais ($p=0,207$). Nenhuma diferença significativa foi observada na DO entre os grupos experimentais, tanto no início (teste: $90,23\pm 15,60$ e controle: $88,42\pm 14,27$; $p=0,801$) quanto aos 12 meses (teste: $93,40\pm 18,97$ e controle: $81,63\pm 26,11$; $p=0,291$). Pode-se concluir que o uso coadjuvante da azitromicina propiciou uma maior redução de PS e SS em sítios inicialmente profundos de indivíduos jovens com periodontite agressiva.

ABSTRACT

The aim of this randomized double-blind placebo-controlled clinical trial was to compare scaling and root planning (SRP) with or without azithromycin in the treatment of young individuals with aggressive periodontitis. 22 individuals (13-26 years old) with at least one first molar/incisor with probing depth (PD) and clinical attachment level (CAL) ≥ 4 mm were included. The individuals were divided into a test (n=11) and a control (n=11) group after stratification for smoking habit and disease extension. The treatment protocol included two phases: supragingival and subgingival plaque control. The supragingival plaque control was performed in two weeks and after the patients received sessions of scaling and root planning. The test group also used 500mg azithromycin once a day for 3 days, whereas the control group used a placebo. Visible plaque (VP), gingival bleeding (GB), PD, CAL and bleeding on probing (BOP) were assessed at baseline and after 3, 6, 9 and 12 months. Standard radiographs were taken at baseline and 12 months after the treatment. The distance between cemento-enamel junction and crestal bone (Bone Height-BH) was measured using the software Adobe Photoshop 7.0, and bone density (BD), in grey using the software Image Tool 8.0. Groups were compared using Generalized Estimating Equations, adjusting for baseline values and plaque. The analysis only included teeth with baseline CAL ≥ 4 mm. No significant differences between groups in VP and GB were observed during the study. Considering all teeth in the analysis, there were no significant differences in PD and CAL, and azithromycin resulted in 7% less sites with BOP after 12 months (SE=3; p=0.007). There were no significant differences in any of the parameters when analyzing teeth with baseline PD between 4-6mm. The azithromycin group demonstrated a greater reduction in PD (0.83mm SE=0.41; p=0.04) and BOP (11% SE=4; p=0.001) after 12 months in teeth with baseline PD ≥ 7 mm. There were no significant differences between azithromycin and placebo in CAL in

deep pockets. Bone height and bone density were compared using t test, with the individual as the analytical unit ($\alpha=5\%$). During the experimental period there was a gain in BH in test ($3.8\pm 1.1\text{mm}$ to $3.4\pm 1.2\text{mm}$) and control ($5.0\pm 2.4\text{mm}$ to $4.6\pm 2.4\text{mm}$) groups. No significant differences were observed between the two groups ($p=0.207$). There were no significant differences between groups in BD at baseline (test: 90.23 ± 15.60 and control: 88.42 ± 14.27 ; $p=0.801$) and after 12 months (test: 93.40 ± 18.97 and control: 81.63 ± 26.11 ; $p=0.291$). It can be concluded that SRP with azithromycin resulted in greater reductions in PD and BOP in initially deep pockets of young individuals with aggressive periodontitis.

SUMÁRIO

Resumo.....	5
Abstract.....	7
Antecedentes e Justificativa.....	10
Referências.....	20
Artigo.....	26
Introdução.....	27
Sujeitos e Métodos.....	30
Resultados.....	38
Discussão.....	46
Referências.....	56

ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

A classificação e nomenclatura das doenças periodontais tem mudado periodicamente nas últimas décadas. No que concerne à classificação dispensada às doenças periodontais que acometem indivíduos jovens, esse fato tem recebido especial ênfase. Gottlieb et al., 1923, descreveram as periodontites em jovens como “atrofia difusa do osso alveolar”. Mais tarde, o que se acreditava ser um processo degenerativo, foi denominado “periodontosis” (ORBAN e WEINMANN, 1942), e seria causada por fatores não-locais (OH, EBER e WANG, 2002; ROBINSON, 1951). O termo “periodontosis” foi fortalecido por Baer (1971). Em seu artigo, a doença foi dividida em duas categorias: a forma localizada que afeta os primeiros molares e incisivos, e a forma generalizada que afetaria a maior parte da dentição. O termo “periodontite juvenil”, introduzido por Butler (1969), descreve a doença como um processo inflamatório. Waerhaug (1977), por sua vez, descreveu como etiologia primária da doença a placa bacteriana subgingival, incluindo as periodontites em jovens (BAER, 1971; OH, EBER e WANG, 2002).

O *Consensus Report* do Workshop Mundial de Periodontia Clínica de 1989 usou os seguintes critérios para distinguir as várias formas de periodontite: (1) idade de início, (2) taxa de progressão da doença, (3) distribuição dos sítios afetados, (4) presença ou ausência de condições médicas sistêmicas, (5) presença ou ausência de microrganismos específicos ou fatores do hospedeiro, e (6) resposta à terapia (The American Academy of Periodontology. *Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics*. Chigago: The American Academy of Periodontology; 1989). Com base nestes critérios de classificação, as doenças periodontais em indivíduos jovens receberam a denominação de Periodontite de Estabelecimento Precoce, e esta poderia ser subdividida em: Periodontite Pré-Puberal (localizada ou generalizada), Periodontite Juvenil (localizada ou generalizada) e Periodontite de Progressão Rápida (ARMITAGE, 2002).

A Periodontite Pré-Puberal foi definida como a doença periodontal que ocorre durante, ou logo após o irrompimento dos dentes decíduos. Foi descrita como uma condição rara, e por este motivo, não existem definições de nível de perda de inserção e de números de dentes envolvidos. Segundo Page et al.(1983), a forma localizada atinge alguns dentes da dentição decídua, mais comumente os molares. A quantidade de placa associada é moderada e há pouca inflamação gengival, mas existe sangramento à sondagem em sítios afetados. Não existem condições sistêmicas associadas, e a progressão é moderada. A forma generalizada afeta todos os dentes decíduos, podendo causar sua exfoliação precoce. Apresenta progressão rápida e inflamação dos tecidos gengivais (PAGE et al., 1983).

A Periodontite Juvenil ocorre em crianças e adolescentes sistemicamente saudáveis e é caracterizada por rápida destruição do osso alveolar. A forma localizada, segundo Baer, é caracterizada por perda de inserção de 3mm ou mais em pelo menos dois primeiros molares e incisivos (pelo menos um primeiro molar deve estar afetado), e perda de inserção maior que 3 mm em não mais que dois dentes além dos primeiros molares e incisivos. Apresenta uma tendência a agregação familiar e a idade de início seria entre 25 a 30 anos. Pacientes apresentando perda de inserção em mais de dois dentes além dos primeiros molares e incisivos, são classificados no grupo de Periodontite Juvenil Generalizada, que apresentaria uma idade de início da doença um pouca mais elevada, porém antes dos 35 anos. O grupo de Periodontite Juvenil Generalizada (PJG) é um grupo mais heterogêneo, que inclui formas mais graves de periodontite e Periodontite de Progressão Rápida, esta última não apresentando características suficientemente diferentes das atribuídas à PJG para se constituir um outro grupo (BAER, 1971; RANNEY, 1992; TONETTI e MOMBELLI, 1999).

No entanto, esta classificação apresenta alguns pontos questionáveis. Uma questão relevante é a idade ser usada como um descritor primário para a doença. Este fato leva à idéia de que pacientes diagnosticados com base na idade, teriam seu diagnóstico modificado

quando ficassem mais velhos, mesmo apresentando a mesma doença, do posto de vista etiológico e de suscetibilidade. Além disso, usar a idade como critério de classificação é limitado pelo fato de a idade no momento do diagnóstico não ser necessariamente a mesma do aparecimento da doença, e assim tornando-se impossível precisar o exato momento do início do processo de destruição (ARMITAGE, 1999; ARMITAGE, 2002; TONETTI e MOMBELLI, 1999).

Outros pontos questionáveis são a utilização de critérios como a distribuição das lesões, caracterizando a doença como localizada ou generalizada, já que estudos têm demonstrado que a doença localizada pode converter-se em generalizada, se tratamento apropriado não é realizado (ALBANDAR, 1997a; BURMEISTER et al., 1984) e a taxa de progressão, visto que não é possível determinar esta, a não ser em observações longitudinais do caso (ARMITAGE, 1999; ARMITAGE, 2002; TONETTI e MOMBELLI, 1999).

Baseados no conhecimento destas falhas do sistema de classificação de 1989, uma nova classificação foi proposta em 1999, pela Academia Americana de Periodontia (AAP). O termo Periodontite Pré-Puberal foi colocado em desuso, visto que a maior parte dos casos generalizados desta condição estariam relacionados a doenças sistêmicas. Já os casos não relacionados à desordens sistêmicas foram realocados nos grupos de periodontite crônica ou agressiva, dependendo das características de cada caso, visto que a idade deixou de ser fator primário para a classificação (ARMITAGE, 1999). No modelo proposto, a Periodontite de Estabelecimento Precoce é agora denominada Periodontite Agressiva, que pode ser localizada ou generalizada (The American Academy of Periodontology – Consensus Report: Aggressive Periodontitis, 1999; The American Academy of Periodontology – Parameters of Care Supplement – Parameter on Aggressive Periodontitis, 2000).

Os fatores comuns às formas localizada e generalizada de periodontite agressiva são:

- pacientes sistemicamente saudáveis;

- rápida perda de inserção e destruição de osso alveolar;
- agregação familiar;

Fatores secundários que estão geralmente (não necessariamente em todos os casos) presentes são:

- quantidades de depósitos microbianos inconsistentes com a severidade de destruição periodontal;
- elevadas proporções de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e, em algumas populações, *Porphyromonas gingivalis* podem estar presentes;
- Anormalidades fagocitárias;
- Macrófagos hiper responsivos; incluindo níveis elevados de citocinas;
- Progressão da perda de inserção e perda óssea podem ser auto-limitantes.

Nem todas estas características necessitam estar presentes para diagnosticar ou classificar a doença. O diagnóstico deve ser baseado nos dados clínicos, radiográficos e da história do paciente (The American Academy of Periodontology – Consensus Report: Aggressive Periodontitis, 1999; The American Academy of Periodontology – Position Paper – Periodontal Diseases of Children and Adolescents, 2003).

Alguns destes fatores que caracterizariam a periodontite agressiva têm sido questionados. Estudos concluíram que pacientes com periodontite agressiva apresentariam pequena quantidade de placa bacteriana e cálculo (BAER, 1971). Em contraste, outras investigações demonstraram níveis de placa e cálculo em pacientes com periodontite agressiva semelhantes àqueles relatados para as formas crônicas de periodontite (BURMEISTER et al., 1984; ALBANDAR et al., 1996; SUSIN et al., 2005). Ainda segundo o Workshop Internacional para a Classificação das Doenças e Condições Periodontais (The American Academy of Periodontology – Consensus Report: Aggressive Periodontitis, 1999), crianças e adolescentes podem apresentar qualquer uma das formas de periodontite.

Periodontite crônica é mais prevalente em adultos, mas pode ocorrer em crianças e adolescentes. Existem evidências de que em algumas populações, a destruição periodontal tem início precoce na vida dos indivíduos. Pode ser localizada (afetando menos que 30% da dentição) ou generalizada (afetando mais que 30% da dentição) e é caracterizada por uma taxa de progressão lenta ou moderada que pode incluir períodos de rápida destruição. Além disso, a severidade da doença pode ser leve (1 a 2 mm de perda de inserção), moderada (3 a 4 mm de perda de inserção, ou severa (≥ 5 mm de perda de inserção). Crianças e adultos jovens com essa forma de doença eram anteriormente estudados juntamente com pacientes que apresentavam periodontite agressiva localizada ou generalizada. Entretanto, faltam estudos publicados sobre este grupo (The American Academy of Periodontology – Position Paper – Periodontal Diseases of Children and Adolescents, 2003; VAN DER VELDEN, 1991).

Perda de inserção incidental, uma entidade nova no sistema classificatório, é um descritor epidemiológico usado para situações onde a perda de inserção clínica não pode ser atribuída a doenças periodontais como a periodontite crônica ou agressiva. Løe & Brown realizaram um estudo epidemiológico de periodontite em indivíduos entre 14 e 17 anos nos Estados Unidos. Em virtude da baixa idade dos indivíduos da amostra, perda de inserção ≥ 3 mm foi utilizada como critério para diagnóstico de periodontite ou perda de inserção incidental. Foi encontrado que 71% dos indivíduos do grupo de perda de inserção incidental apresentavam um sítio afetado e 97% dos indivíduos possuíam 3 ou menos sítios afetados. Esta definição é uma maneira de classificar aqueles indivíduos que possuem poucos sítios afetados por perda de inserção anormal, ou seja, não associada com causas locais como cáries proximais ou restaurações mal adaptadas (ALBANDAR et al., 1997a; KINANE, 2001; LÖE e BROWN, 1991; The American Academy of Periodontology – Position Paper – Periodontal Diseases of Children and Adolescents, 2003). Esta perda de inserção incidental em alguns indivíduos pode progredir para uma forma avançada de periodontite. Nestes casos esta perda

de inserção poderia ser considerada periodontite incipiente ou inicial. Os pacientes com este diagnóstico clínico devem ser considerados como um grupo de risco para o desenvolvimento de doença periodontal, visto que no estudo longitudinal de Albandar (ALBANDAR et al., 1997a) um quarto dos pacientes que apresentavam perda de inserção incidental apresentaram posteriormente progressão moderada ou rápida da doença (ALBANDAR et al., 1997a, BROWN et al., 1996, TONETTI e MOMBELLI, 1999).

Uma classificação ideal para as doenças periodontais que acometem indivíduos jovens deveria ser baseada em fatores etiológicos e na suscetibilidade do indivíduo, e a partir disso, embasar um tratamento focado e de prognóstico preciso. À luz dos conhecimentos atuais, ainda não é possível propor este tipo de classificação (ARMITAGE, 1999; TONETTI e MOMBELLI, 1999). Os sistemas de classificação são importantes para proporcionar uma estrutura para estudos científicos sobre etiologia, patogênese e tratamento das doenças de maneira organizada e também dar aos clínicos um guia para estabelecer os cuidados de saúde necessários para seus pacientes (ARMITAGE, 1999). Porém, mais importante que a classificação das doenças, é reconhecer que cada paciente tem a “sua” doença, que eventualmente se encaixa em algum item da classificação, mas que cada indivíduo tem os seus fatores de suscetibilidade genéticos, comportamentais e ambientais, e estes são os fatores de fato relevantes, que irão proporcionar um adequado diagnóstico e tratamento da condição deste indivíduo. Ainda, há que se reconhecer que o maior impacto que as doenças periodontais têm quando acometem indivíduos jovens é que a seqüela da doença (perda de inserção) apresenta caráter cumulativo, podendo levar ao desfecho real da doença (perda dentária) muito precocemente na vida do indivíduo. Apesar de ainda não ser possível contemplar aspectos que proporcionariam uma classificação ideal, durante a seleção dos pacientes para este estudo foram levados em consideração os critérios da classificação das

doenças periodontais da AAP 1999, sendo incluídos no estudo pacientes que apresentassem características compatíveis com as descritas para periodontites agressivas.

A etiopatogenia das periodontites em indivíduos jovens é composta por alguns fatores. Destes, a interação entre a suscetibilidade do indivíduo e uma microbiota possivelmente mais virulenta se constitui no principal eixo desta etiopatogenia. Existe uma associação importante com um microrganismo específico, o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*Aa*) (MANDELL et al., 1986; ASIKAINEN et al., 1987; ZAMBON et al., 1996; TINOCO et al., 1997). O *Aa* é um bacilo gram-negativo, anaeróbico facultativo, que tem a capacidade de invadir os tecidos periodontais (CHRISTERSSON et al., 1987). Devido ao conhecimento desta capacidade do microrganismo, alguns autores afirmam que o *Aa* não é eliminado com terapia mecânica somente (SLOTS E ROSLING, 1983; CHRISTERSSON et al., 1985; RENVERT et al., 1990). Há relatos de que a persistência subgingival do *Aa* após o tratamento mecânico está relacionada a pobre resposta clínica ao tratamento periodontal (CHRISTERSSON et al., 1985; KORNMAN e ROBERTSON, 1985). Desta forma, a eliminação do *Aa* tem sido considerada por alguns autores como um dos objetivos principais do tratamento periodontal (SÁXEN et al., 1990; VAN WINKELHOFF, TIJHOF e GRAAFF, 1992). Outras bactérias tem sido relacionadas à etiologia das peridontites em jovens, entre elas *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens* e *Campylobacter rectus* (MOORE et al., 1985; MULLALLY et al., 2000; KAMMA et al., 2004).

Além da etiologia bacteriana das doenças periodontais em jovens, existem evidências de um envolvimento genético e imunológico. Um aspecto importante da suscetibilidade do hospedeiro está relacionado à diminuição na capacidade quimiotática dos neutrófilos destes indivíduos (VAN DYKE et al., 1982; VAN DYKE et al., 1986). O envolvimento genético fica evidenciado por a doença apresentar agregação familiar. Entretanto, ainda não está estabelecido se esta agregação seria por transmissão das bactérias periodontopatogênicas ou

por predisposição genética (HART, 1996). Recentemente esta possibilidade de suscetibilidade genética à periodontite tem sido bastante investigada. Estudos investigando se esta seria uma herança autossômica dominante ou recessiva e de polimorfismos em genes associados à inflamação, como os genes que codificam as interleucinas, fator de necrose tumoral, entre outros têm sido realizados (BOUGHMAN et al., 1988; HART et al., 1992; MARAZITA et al., 1994; KINANE et al., 1999; PARKHILL et al., 2000). Estes estudos, no entanto, não apresentaram resultados conclusivos, possivelmente por serem realizados em populações diferentes, que apresentam padrões genéticos diferentes.

O tratamento periodontal padrão consiste na instrumentação mecânica, que visa eliminar os depósitos microbianos subgingivais. Esta terapia tem se mostrado eficiente em experimentos a longo prazo (KALDAHL, KALKWARF e PATIL 1993; HAAS, RÖSING & OPPERMANN, 2004). Entretanto, por ser uma terapia inespecífica, alguns estudos a respeito das periodontites em indivíduos jovens relataram a terapia mecânica como ineficiente para o tratamento destes pacientes (SLOTS; ROSLING, 1983; CHRISTERSSON et al, 1987; RENVERT et al, 1990; TAKAMATSU *et. al.*, 1999), por considerarem que o tratamento mecânico não é capaz de eliminar o *Aa*, devido à sua capacidade de invadir os tecidos periodontais.

A partir do conhecimento de uma microbiota específica envolvida, associada a uma deficiência imunológica e a fatores genéticos predisponentes, têm-se sugerido que os indivíduos portadores de periodontites agressivas se beneficiariam do uso de antibióticos aliados à terapia mecânica (SLOTS; ROSLING, 1983; MANDELL et al., 1986; RENVERT et al., 1990; TAKAMATSU *et. al.*, 1999).

Alguns antibióticos foram avaliados no tratamento das periodontites em indivíduos jovens (SLOTS; ROSLING, 1983; LINDHE; LILJENBERG, 1984; KORNMAN; ROBERTSON, 1985; ASIKAINEN et al., 1990; SAXÉN et al., 1990; VAN WINKELHOFF

et al., 1992; CHRISTERSSON e ZAMBON, 1993; SAXÉN e ASIKAINEN, 1993; PALMER et al., 1996; TINOCO et al., 1998). Em revisão sistemática da literatura realizada sobre o efeito dos antibióticos como coadjuvantes no tratamento de periodontites agressivas, Haas, Rösing & Oppermann (2004) demonstraram que devido a variações metodológicas entre os estudos, estes são inconclusivos em relação ao efeito sinérgico dos antibióticos no tratamento das periodontites em indivíduos jovens. Isso leva a que, até o presente momento, se considere a terapêutica mecânica não-cirúrgica como sendo o tratamento padrão (HAAS, RÖSING & OPPEMANN, 2004).

A azitromicina é um antibiótico macrolídeo relativamente novo, derivado da eritromicina, que difere desta por um átomo de nitrogênio no anel macrolídeo (GIRARD et al., 1987; MOELLERING, 1991). A inserção deste átomo de nitrogênio altera de forma significativa as propriedades químicas, microbiológicas e farmacocinéticas desta droga em relação à eritromicina. A azitromicina apresenta um maior volume de distribuição, uma maior meia-vida e maior penetração celular. A farmacocinética da azitromicina é caracterizada por um rápido e extensivo movimento da droga do soro para os compartimentos intracelulares (SCHENTAG e BALLOW, 1991). A azitromicina é um agente bacteriostático, que atua inibindo a síntese protéica bacteriana, ligando-se à unidade 50S ribossomal (TERAOKA, 1971).

A administração oral de 500mg de azitromicina produz um pico sérico de 0,4µg/ml. Após acúmulo nos tecidos, a concentração de azitromicina diminui lentamente, sendo a concentração remanescente superior a concentração inibitória mínima (CIM) de muitos patógenos. Este fato permite um período menor de administração, doses de 500mg diários por três dias, o que favorece a adesão do paciente ao tratamento e diminui o risco de desenvolvimento de resistência ao antibiótico (FOULDS et al, 1990; KAPUSNIK-UNER et

al, 1996; MOORE, 1999; CONTOPOULOS-IOANNIDIS et al., 2001; IOANNIDIS et al., 2001).

A azitromicina apresenta um largo espectro de ação, sendo efetiva contra a maioria das espécies Gram-positivas aeróbicas e anaeróbicas e um número importante de Gram-negativas aeróbicas e anaeróbicas (NEU, 1991). Apresentou uma boa penetração nos tecidos periodontais sadio e com periodontite, excedendo a concentração inibitória mínima (CIM) da maioria dos patógenos envolvidos na patogênese das doenças periodontais, inclusive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e *Prevotella intermédia* (Pi) (MALIZIA, et al., 1997; BLANDIZZI et al., 1999). Exibiu ainda atividade *in vitro* contra Aa e Pg (PAJUKANTA et al., 1992; PAJUKANTA, 1993).

Em resumo, a azitromicina é um novo antibiótico macrolídeo que apresenta propriedades farmacocinéticas favoráveis, como boa penetração tecidual e maior espectro de ação. Apresenta comodidade de administração, em doses únicas diárias, que podem facilitar a colaboração dos pacientes. Demonstrou-se eficaz contra alguns periodontopatógenos, inclusive aqueles relacionados com as periodontites em indivíduos jovens. Com base no exposto, é interessante e importante que ensaios clínicos continuem a ser realizados para que se possa efetivamente compreender a necessidade e os eventuais benefícios do uso de antibióticos como a azitromicina no tratamento de periodontites em jovens. Nesse sentido, justifica-se a realização do presente estudo para que se obtenha evidência científica de melhor qualidade para o problema em questão.

REFERÊNCIAS

ALBANDAR, J.M. et al., Gingival State and Dental Calculus in Early-Onset Periodontitis. *J Periodontol.*, Chicago, v.67, p.953-959, 1996.

ALBANDAR, J.M. et al., Clinical Classification of Periodontitis in Adolescents and Young Adults. *J Periodontol.*, Chicago, v.68, p. 545-555, 1997.

ARMITAGE, G.C. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol* v.4, p. 1-6, 1999.

ARMITAGE, G.C., Classifying Periodontal Diseases – A Long-Standing Dilemma. *Periodontology 2000*, Copenhagen, v.30, p. 9-23, 2002.

ASIKAINEN, S. et al. Certain Bacterial Species and Morphotypes in Localized Juvenile Periodontitis and in Matched Controls. *J. Periodontol.*, Chicago, v.58, p.224-30, 1987.

ASIKAINEN, S. et al. The Immediate Efficacy of Adjunctive Doxycycline in the Treatment of Localized Juvenile Periodontitis. *Archs. Oral Biol.*, Oxford, v.35, supl., p.231S-234S, 1990.

BAER, P.N. The Case for Periodontosis as a Clinical Entity. *J Periodontol.*, Chicago, v.42, p. 516-520, 1971.

BLANDIZZI, C. et al. Periodontal Tissue Disposition of Azitromycin in Patients Affected by Chronic Inflammatory Periodontal Diseases. *J Periodontol.*, Chicago, v.70, p. 960-966, 1999.

BOUGHMAN, J.A. et al. Problems of Genetic Model Testing in Early Onset Periodontitis. *J Periodontol.*, Chicago, v. 59, p. 332-337, 1988.

BROWN, L.J., et al., Early-Onset Periodontitis: Progression of Attachment Loss During 6 Years. *J Periodontol.*, Chicago, v.67, p. 968-975, 1996.

BURMEISTER, J.A et al., Localized Juvenile Periodontitis and Generalized Severe Periodontitis: Clinical Findings. *J Clin Periodontol.*, Copenhagen, v.11, p.181-192, 1984.

CHRISTERSSON, L. et al. Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.12, p.465-476, 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, 1987.

CHRISTERSSON, L.; ZAMBON, J. Suppression of Subgingival *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in Localized Juvenile Periodontitis by Systemic Tetracycline. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.20, p.395-401, 1993.

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.*, London, v.48, p. 691-703, 2001.

FOULDS, G. et al. The Pharmacokinetics of Azithromycin in Human Serum and Tissues. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.25, supl A, p.73-82, 1990.

GENCO, R. J. et al. Molecular Factors Influencing Neutrophil Defects in Periodontal Disease. *J. Dent. Res.*, Chicago, v.65, p.1379-1391, 1986.

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.1948-1954, 1987.

HAAS, A.N.; RÖSING, C.K.; OPPERMANN, R.V. Antibióticos Sistêmicos como Coadjuvantes no Tratamento das Periodontites Agressivas: uma Revisão de Literatura. *Revista da ABO Nacional*, São Paulo, v.12, n.4, p.227-232, 2004.

HART, T.C. Re-interpretation of the Evidence for X-linked Dominant inheritance of Juvenile Periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 63, p. 169-173, 1992.

HART, T.C. Genetic Risk Factors for Early-onset Periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.67, p.355-366, 1996.

HODGE, P.; MICHALOWICZ, B. Genetic Predisposition to Periodontitis in Children and Young Adults. *Periodontol. 2000*, Copenhagen, v.26, p.113-134, 2001.

IOANNIDIS, J.P.A. et al. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on the Comparative Efficacy and Safety of Azithromycin against Other Antibiotics for Upper Respiratory Tract Infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.48, p. 677-689, 2001.

KALDAHL, W.B.; KALKWARF, K.L.; PATIL, K.D. A Review of Longitudinal Studies that Compared Periodontal Therapies. *J. Periodontol.*, Chicago, v.64, p.243-253, 1993.

KAMMA, J.J. et al. Microbiological Profile of Early Onset/Aggressive Periodontitis Patients. *Oral Microbiol Immunol.*, Copenhagen, v.19, p. 314-321, 2004.

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.

KINANE, D.F. Analysis of Genetic Polymorphisms at the Interleukin 10 and Tumor Necrosis Factor Loci in Early Onset Periodontitis. *J. Periodontal Res.* Copenhagen, v. 34, p. 379-386, 1999.

KINANE, D.F. Periodontal Disease in Children and Adolescents: Introduction and Classification. *Periodontology 2000*, Copenhagen, v.26, p. 7-15, 2001.

KORNMAN, K.; ROBERTSON, P. Clinical and Microbiological Evaluation of Therapy for Juvenile Periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.56, p.443-446, 1985.

LINDHE, J.; LILJENBERG, B. Treatment of Localized Juvenile Periodontitis. Results after 5 Years. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.11, p.399-410, 1984.

LÖE, H.; BROWN, L.J. Early-Onset Periodontitis in the United States of America. *J Periodontol*, Chicago, v.62, 608-616, 1991.

MALIZIA, T. et al. Periodontal Tissue Disposition of Azithromycin. *J Periodontol*, Chicago, v.68, p. 1206-1209, 1997.

MANDELL, R. et al. The effect of Treatment on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in Localized Juvenile Periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.57, p.94-9, 1986.

MARAZITA, P. et al. Evidence Autosomal Dominant Inheritance and Race-specific Heterogeneity in Early Onset Periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.65, p. 623-630, 1994.

MOELLERING JR, R.C. Revolutionary Changes in the Macrolide and Azalide Antibiotics. *Am. J. Med.*, New York, v.91(suppl3A)p. 1S-4S, 1991.

MOORE, P.A. Dental Therapeutic Indications for the Newer: Long-Acting Macrolide Antibiotics. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v.130, p.1341-1343, 1999.

MOORE, W. et al. Comparative Microbiology of Juvenile Periodontitis. *Infect. Immun.*, Washington, v.48, p.507-19, 1985.

MULLALLY, B.H. Prevalence of periodontal Pathogens in Localized and Generalized Forms of Early Onset Periodontitis. *J. Periodontal Res*, Copenhagen, v.3, p.232-241, 2000.

NEU, H.C. Clinical Microbiology of Azithromycin. *Am. J. Med.*, New York, v.91(suppl 3A), 1991.

OH, T.J.; EBER, R.; WANG, H.L. Periodontal Diseases in the Child and Adolescent. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 29, p. 400-410, 2002.

PAGE, R.C. et al., Prepubertal Periodontitis. Definition of a Clinical Disease Entity. *J Periodontol*, Chicago, v.54, p. 257-271, 1983.

PAJUKANTA, R. et al. *In vitro* Activity of Azithromycin Compared with that of Erythromycin against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, Washington, v.36, p.1241-3, 1992.

PAJUKANTA, R. *In vitro* Antimicrobial Susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* to Azithromycin, a Novel Macrolide. *Oral Microbiol. Immunol.*, Copenhagen, v.8, p.325-6, 1993.

PALMER, R. et al. A Double-blind Trial of Tetracycline in the Management of Early-onset Periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.23, p.670-4, 1996.

PARKHILL, J.M. et al. Association of Interleukin 1 Gene Polymorphisms with Early Onset Periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 27, p. 682-689.

RANNEY, R.R., Differential Diagnosis in Clinical Trials of Therapy for Periodontitis. *J Periodontol*, Chicago, v.63, p. 1052-1057, 1992.

RENVERT, S. et al. On the Inability of Root Debridement and Periodontal Surgery to Eliminate *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from Periodontal Pockets. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 17, p. 351-355, 1990.

ROBINSON, H.B.G. Periodontitis and Periodontosis in Children and Young Adolescents. *J Am Dent Assoc*, Chicago, v.43, p.709-712, 1951.

SAXÉN, L. Heredity of Juvenile Periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.7, p.276-88, 1981.

SAXÉN, L. et al. The Long-term Efficacy of Systemic Doxycycline Medication in the Treatment of Localized Juvenile Periodontitis. *Archs Oral Biol.*, Oxford, v.35, suppl., p.227S-9S, 1990.

SAXÉN, L.; ASIKAINEN, S. Metronidazole in the Treatment of Localized Juvenile Periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.20, p.166-71, 1993.

SCHENTAG, J.J.; BALLOW, C.H. Tissue-Directed Pharmacokinetics. *Am J. Med.*, v.91(suppl3A), p. 5S-11S, 1991.

SLOTS, J.; ROSLING, B. Suppression of the Periodontopathic Microflora in Localized Juvenile Periodontitis by Systemic Tetracycline. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.10, p.465-86, 1983.

SUSIN, C. *Periodontal diseases in a representative urban population in south Brazil*. 2005. 46p. Tese Doutorado. Universidade de Bergen. Bergen-Noruega

TAKAMATSU, N. et al. Effect of Initial Periodontal Therapy on the Frequency of Detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 70, p. 574-580, 1999.

TERAOKA, H. Binding of Erythromycin to *Escherichia coli* Ribosomes. *J. Antibiot.*, Tokyo, v.24, p.302-9, 1971.

THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. *Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics*. Chigago: The American Academy of Periodontology; 1989.

THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY – Consensus Report: Aggressive Periodontitis. *Ann Periodontol*, Chicago, v.4, p.53, 1999.

THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY – Parameters of Care Supplement – Parameter on Agressive Periodontitis. *J Periodontol*, Chicago, v.71 (suppl), p. 867-869, 2000.

THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY – Position Paper – Periodontal Diseases of Children and Adolescents. *J Periodontol*, Chicago, v.74, p. 1696-1704, 2003.

TINOCO, E.M.B. et al., Localized Juvenile Periodontitis and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in a Brazilian Population. *Eur. J. Oral Sci.*, Copenhagen, v.105, p. 9-14, 1997.

TINOCO, E.M.B. 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.1355-63, 1998.

TONETTI, M.S.; MOMBELLI, A. Early-Onset Periodontitis. *Ann Periodontol*, Chicago, v. 4, p. 39-52, 1999.

VAN DER VELDEN, U. The Onset Age of Periodontal Destruction. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v.18, p. 380-383, 1991.

VAN DYKE, T. et al. The Polymorphonuclear Leukocyte (PMNL) Locomotor Defect in Juvenile Periodontitis. Study of Random Migration, Chemokines and Chemotaxis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.53, p.682-7, 1982.

VAN DYKE, T. et al. Neutrophil Function in Localized Juvenile Periodontitis. Phagocytosis, Superoxide Production and Specific Granule Release. *J. Periodontol.*, Chicago, v.57, p. 703-708, 1986.

VAN WINKELHOFF, A. et al. Microbiological and Clinical Results of Metronidazol plus Amoxycillin Therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Associated Periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.63, p.52-7, 1992.

ZAMBON, J.J. et al., The Microbiology of Early-Onset Periodontitis: Association of Highly Toxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Strains with Localized Juvenile Periodontitis. *J Periodontol*, Chicago, v.67, p. 282-290, 1996.

ARTIGO

Avaliação da eficácia da azitromicina como coadjuvante no tratamento da periodontite agressiva em indivíduos jovens – desfechos clínicos e radiográficos ao longo de 12 meses.

INTRODUÇÃO

As periodontites agressivas são caracterizadas por rápida perda de inserção e destruição de osso alveolar que acometem indivíduos sistemicamente saudáveis e podem apresentar agregação familiar (AAP 1999).

Estudos sugerem uma pobre resposta desse tipo de doença periodontal à terapia mecânica convencional (SLOTS; ROSLING, 1983; CHRISTERSSON et al., 1985; MANDELL et al., 1986), principalmente pelo fato de terem forte associação com o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*Aa*) (MANDELL et al., 1986; AZIKAINEN et al., 1987; ZAMBON et al., 1996; TINOCO et al., 1997) capaz de invadir os tecidos periodontais (CHRISTERSSON et al., 1987) e de permanecer no sítio após a terapia mecânica (SLOTS; ROSLING, 1983; FLEMMIG et al., 1998). A presença deste microrganismo em bolsas periodontais tem sido considerada como sinal de destruição periodontal ativa (ASIKAINEN et al., 1987; MANDELL et al., 1987).

Além dos fatores microbianos presentes na etiopatogenia das periodontites em indivíduos jovens, existem evidências de um envolvimento genético e imunológico. Existem evidências de uma diminuição na capacidade quimiotática dos neutrófilos (VAN DYKE et al., 1982; VAN DYKE et al., 1986) e a doença tem uma tendência a ocorrer em membros da mesma família (SAXÉN, 1981). Com a combinação dos fatores genéticos e imunológicos de suscetibilidade e a associação bacteriana específica do *Aa*, a erradicação deste patógeno tem se tornado um objetivo no tratamento dos pacientes com periodontite agressiva. Devido à sua capacidade de invadir os tecidos periodontais, tem-se sugerido que o tratamento mecânico convencional não é capaz de eliminar este microrganismo, sendo indicada para estes pacientes o emprego de antibióticos sistêmicos como coadjuvante ao tratamento convencional (SLOTS; ROSLING, 1983; CHRISTERSSON et al., 1985). Com este objetivo, vários antibióticos foram avaliados (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). No entanto, devido a variações metodológicas entre os estudos, estes são inconclusivos em relação ao efeito sinérgico dos antibióticos no tratamento das periodontites agressivas em indivíduos jovens (HAAS, RÖSING & OPPERMAN, 2004).

A azitromicina é um novo antibiótico macrolídeo, derivado da eritromicina, que difere desta por um átomo de nitrogênio no anel macrolídeo (GIRARD et al., 1987; MOELLERING, 1991). A azitromicina apresenta um maior volume de distribuição, maiores meia-vida e penetração celular quando comparada à eritromicina. Apresenta um rápido e extensivo movimento do soro para os compartimentos intracelulares (SCHENTAG e BALLOW, 1991). A azitromicina é um agente bacteriostático, que atua inibindo a síntese protéica bacteriana, ligando-se à unidade 50S ribossomal (TERAOKA, 1971).

Após acúmulo nos tecidos, a concentração de azitromicina diminui lentamente, sendo a concentração remanescente superior à concentração inibitória mínima (CIM) de muitos patógenos. Este fato permite um período menor de administração, doses de 500mg diários por três dias, o que favorece a adesão do paciente ao tratamento e diminui o risco de desenvolvimento de resistência ao antibiótico (FOULDS et al, 1990; KAPUSNIK-UNER et al, 1996; MOORE, 1999; CONTOPOULOS-IOANNIDIS et al., 2001; IOANNIDIS et al., 2001).

A azitromicina apresenta um largo espectro de ação, sendo efetiva contra a maioria das espécies Gram-positivas aeróbicas e anaeróbicas e um número importante de Gram-negativas aeróbicas e anaeróbicas (NEU, 1991).

Apresentou uma boa penetração nos tecidos periodontais sadio e com periodontite, excedendo a concentração inibitória mínima (CIM) da maioria dos patógenos envolvidos na patogênese das doenças periodontais, inclusive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa),

Porphyromonas gingivalis (Pg) e *Prevotella intermédia* (Pi) (MALIZIA, et al., 1997; BLANDIZZI et al., 1999). Exibiu ainda atividade *in vitro* contra Aa e Pg (PAJUKANTA et al 1992; PAJUKANTA, 1993).

O objetivo do presente estudo é avaliar os desfechos clínicos e radiográficos do uso coadjuvante de azitromicina no tratamento de periodontite agressiva em indivíduos jovens, num período de 12 meses.

SUJEITOS E MÉTODOS

1. Tipo de estudo

O presente estudo é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com um desenho em paralelo.

2. Descrição da amostra

Indivíduos saudáveis, entre 14-25 anos de idade, foram incluídos no estudo. Para serem incluídos no estudo, deveriam apresentar profundidade de sondagem de 4mm ou mais e perda de inserção clínica de 4mm ou mais em, pelo menos, um primeiro molar e/ou incisivo permanente, após a fase supragengival do tratamento. Alguns dos pacientes deste estudo são provenientes de um levantamento epidemiológico representativo da região metropolitana de Porto Alegre (SUSIN, 2005), e os outros foram pacientes que procuraram atendimento odontológico na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A tabela 1 descreve os dados iniciais para os dois grupos experimentais. A distribuição das variáveis idade, gênero, hábito de fumar, dentes ausentes e número de dentes com perda de inserção (PI)≥4mm não diferiram nos dois grupos.

Tabela 1. Característica da amostra segundo grupo experimental no início do estudo.

		Azítromicina	Placebo
Idade	média±desvio-padrão	22,18±3,57	20,00±3,79
Gênero	N homens	5	8
Fumo	N fumantes	3	2
Dentes ausentes	média±desvio-padrão	1,72±1,79	1,18±1,77
Nº dentes PI≥4mm no exame inicial	média±desvio-padrão	12,18±7,60	9,55±5,14

Os indivíduos não deveriam ter feito uso de antibióticos e não terem sido submetidos a tratamento periodontal nos seis últimos meses anteriores à primeira fase do tratamento. Pacientes alérgicos a azitromicina, eritromicina, ou a outro macrolídeo, assim como usuários de antiácidos contendo alumínio ou magnésio, foram excluídos do estudo. Indivíduos que apresentaram qualquer condição que necessitasse profilaxia antimicrobiana para serem manipulados foram excluídos. Também foram excluídos do estudo: indivíduos que possuíssem doenças sistêmicas que pudessem alterar o padrão da doença periodontal, como diabetes, desordens de leucócitos, síndromes geneticamente transmitidas e infecção por HIV; pacientes requerendo hospitalização; pacientes grávidas e lactentes.

Inicialmente, a amostra era composta por 26 pacientes, dos quais quatro foram excluídos da pesquisa: dois por terem feito uso de antibiótico nos 3 meses antes do início do estudo, um por relatar dor de cabeça durante o uso da medicação (posteriormente revelada como placebo) e outro que decidiu não participar sem motivos explicitados.

Foi realizado cálculo amostral tendo como base os dados de variabilidade dos desfechos clínicos a curto prazo (3 meses) de uma sub-amostra (N=16) dos pacientes do presente estudo (HAAS, 2003). Além disso, foi considerada uma diferença, entre os grupos teste e controle, no ganho médio de inserção clínica em sítios inicialmente profundos (7mm ou mais) de 1,5mm, admitindo-se erros beta de 20% e alfa de 5%. Este cálculo resultou em 8 pacientes por grupo. O presente estudo reporta os resultados de uma amostra de 22 pacientes, 11 por grupo.

3. Parâmetros avaliados

O exame clínico foi realizado por um examinador treinado e calibrado para acessar as condições periodontais. Todos os parâmetros clínicos foram acessados no início do estudo,

após a fase de tratamento supragengival, 3, 6, 9 e 12 meses após o término do tratamento. Examinador e anotador não sabiam de qual grupo os indivíduos faziam parte.

Para o registro das condições periodontais, foram utilizados espelho bucal plano e sonda periodontal (HuFriedy, CP10SE, Chicago, EUA). Todos os dentes permanentes erupcionados, excluindo-se os terceiros molares, foram examinados. Os parâmetros foram registrados em seis sítios por dente. As seguintes variáveis foram avaliadas: Índice de Placa Visível (IPV), Índice de Sangramento Gengival (ISG) (AINAMO; BAY, 1975), Cálculo (C), Profundidade de Sondagem (PS), Sangramento e supuração à sondagem (SS), Recessão Gengival (RG). A perda de inserção clínica foi definida como a distância da junção amelo-cementária até a porção mais apical sondável da bolsa/sulco. Esta medida foi obtida através do somatório das medidas de profundidade de sondagem e recessão gengival.

Um único examinador realizou as medidas clínicas no presente estudo. O examinador foi treinado em acessar as variáveis periodontais, com a definição dos parâmetros clínicos, instrumentos de medida, e as corretas técnicas de medição. A reprodutibilidade intra-examinador foi medida através de exames repetidos com intervalos de uma hora, em 10 indivíduos, com as medições da profundidade de sondagem e recessão gengival. Devido à natureza dos índices, as verificações da presença de placa e de inflamação gengival foram apenas treinadas pelo examinador. As medidas de reprodutibilidade também foram realizadas durante o estudo. Exames duplicados de profundidade de sondagem e recessão gengival, com intervalos de uma hora, foram realizados em um número de indivíduos equivalente a 5% dos participantes do estudo. O examinador obteve um valor de Kappa ponderado de 0,92 e 0,84 para profundidade de sondagem e perda de inserção antes do início de estudo e 0,91 para PS e 0,86 para PI durante o estudo.

Para a análise radiográfica, foram feitas radiografias periapicais dos molares e incisivos de todos os pacientes no início do estudo e após 12 meses do tratamento. Para tal, foram

utilizados posicionadores individualizados para cada paciente, com o uso do posicionador desenvolvido por SOUZA (2001), que permite a realização de tomadas radiográficas padronizadas utilizando a técnica do paralelismo. Os pares de radiografias (inicial e 12 meses após o tratamento) foram comparados quanto à altura e densidade da crista óssea. Todas as radiografias foram digitalizadas e as medidas de altura de crista óssea foram realizadas através de um software (Adobe Photoshop 7.0), onde foram obtidas medidas da distância da crista óssea à junção cimento-esmalte (JCE). Para anular possíveis distorções entre os pares de radiografias, a distância entre dois pontos fixos foi medida também a fim de se obter uma medida de calibração entre as radiografias. Da mesma forma, medidas de calibração foram obtidas quando da análise da densidade da crista óssea. A medida da densidade foi obtida através da análise dos tons de cinza, por um software (ImageTool v.8.0). Foram realizadas medidas repetidas nas mesmas radiografias (n=119), com intervalo de tempo de 2 semanas. A diferença, em mm, foi de $0,003 \pm 0,037$ ($p=0,46$, teste t pareado) para a medida de altura de crista.

4. Desenvolvimento Experimental

O protocolo de tratamento teve duas fases: supragengival (tratamento da gengivite), onde foram removidos os fatores retentivos de placa 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, seguindo-se de deplacagem e polimento profissional com taças de borracha e fio dental. Na mesma sessão, os participantes receberam instrução de higiene oral personalizada com escova multicerdas, dentífrício e fio dental e/ou escova interdental. Na fase subgengival (tratamento da periodontite), foram realizados raspagem e alisamento radiculares subgengivais (RASUB)

com curetas e limas periodontais, sob anestesia local, por um periodontista (GDC). Deplacagem profissional com escova dental e fio dental/escova interdental foi realizada ao final de cada sessão. Nesta fase, foi realizado reforço em higiene oral, quando necessário.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em um grupo teste e um controle. A randomização foi realizada após estratificação para hábito de fumo e extensão da doença (localizada ou generalizada). Os indivíduos foram alocados para os grupos experimentais a partir da utilização de uma tabela de números aleatórios.

O grupo teste recebeu azitromicina 500mg (AZITROMICINA[®], EMS-SIGMA, São Paulo, Brasil) em dose única diária (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. Os procedimentos de RASUB foram iniciados 14 dias após a primeira consulta da fase supragengival, sendo realizados em quantas sessões foram necessárias, não excedendo duas semanas.

A medicação foi fornecida aos participantes em frascos opacos codificados por um pesquisador não envolvido nas análises. O uso da medicação iniciou-se no primeiro dia de raspagem subgengival, na presença do operador. Com o objetivo de obter cooperação com o uso da medicação, os participantes foram lembrados por telefone de tomarem as doses seguintes. 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. Também foram orientados a relatar qualquer efeito adverso percebido durante os 30 dias seguidos do uso da medicação. Tanto os pacientes, quanto o operador, não sabiam qual medicação (azitromicina ou placebo) foi administrada.

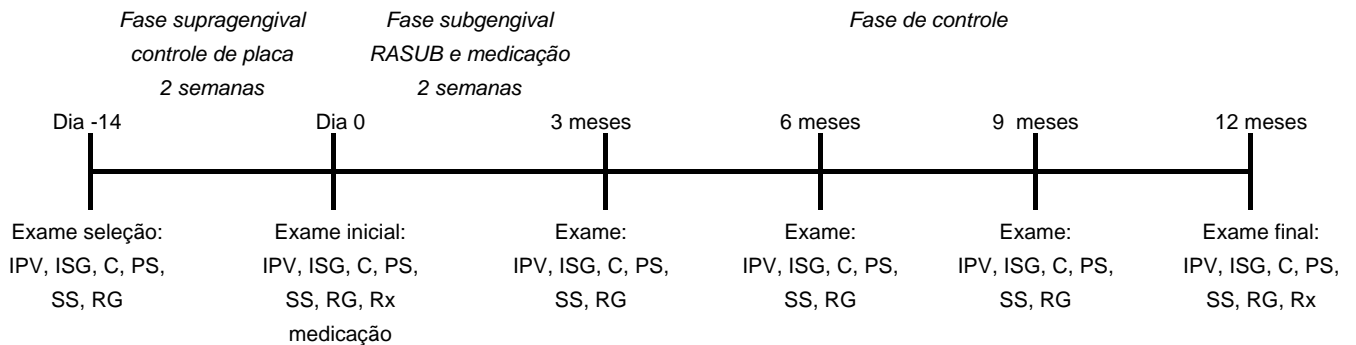


Figura 1. Desenho experimental do estudo.

Ao final da fase subgengival, os indivíduos foram chamados a cada duas semanas para controle do padrão de higiene oral. Em cada sessão, placa supragengival foi removida e reforço em higiene oral fornecido, se necessário. Quando presente, o cálculo supragengival foi removido. Após 3 meses, os indivíduos foram incluídos em um programa de manutenção e foram chamados para novos exames aos 6, 9 e 12 meses após o fim do tratamento subgengival. A figura 1 demonstra o desenho experimental.

5. Análise dos dados

A análise do presente estudo foi realizada selecionando os sítios que apresentavam perda de inserção clínica maior ou igual a 4 mm no exame inicial (225 sítios). Foram calculadas as médias de PS e PI para cada indivíduo, selecionando o sítio que apresentava a maior medida do parâmetro em cada dente. Todas as comparações foram feitas com o uso dos pacotes estatísticos SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) e STATA 8.0 (STATA Inc., Texas, USA). O profissional que realizou a análise desconhecia o grupo ao qual pertenciam os indivíduos.

A comparação das médias de profundidade de sondagem e de perda de inserção clínica, entre os grupos placebo e azitromicina, foi realizada através do teste t não-pareado. As variáveis Índice de Placa Visível, Índice de Sangramento Gengival e cálculo 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.

Um modelo de regressão linear (*Generalized Estimating Equations*), considerando dois níveis hierárquicos (indivíduo e dente) e algumas variáveis independentes, foi usado para a comparação das alterações de PS, PI e sangramento à sondagem entre os grupos ao longo dos 12 meses. Diferenças entre os grupos experimentais nas medidas iniciais dos parâmetros clínicos e no nível de placa visível ao longo do estudo foram ajustadas estatisticamente. A análise foi estratificada de acordo com a profundidade de sondagem no exame inicial (PS entre 4-6 mm e 7 mm ou mais).

Para a análise das alterações ósseas radiográficas foram selecionados os mesmos sítios analisados clinicamente que foram radiografados no início e ao final de 12 meses (119 sítios radiográficos). Com o objetivo de minimizar possíveis distorções existentes entre os pares de radiografias (inicial e final), foram realizadas medidas de ajuste. Para a análise de altura óssea, foram realizadas medições entre dois pontos fixos de ambas as radiografias (ponto mais alto da cúspide e junção cimento-esmalte). Para a análise da densidade, foi verificada a média dos tons de cinza de um mesmo ponto hígido na dentina nas duas radiografias, e obtido também um valor de ajuste. Através de uma regra de três simples foi calculado o percentual de distorção. Assim, o percentual de distorção foi multiplicado aos valores obtidos das radiografias no momento final, já que a do momento inicial do estudo foi utilizada como referência. Foram calculadas médias para cada indivíduo para altura e densidade óssea. As alterações ósseas em altura e densidade foram comparadas entre os grupos utilizando o teste t

não-pareado. Dentro de um mesmo grupo, altura e densidade óssea inicial e final foram comparadas com o teste t pareado.

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%.

6. Considerações éticas

Os participantes responderam a perguntas referentes a seus hábitos (fumo, higiene bucal), situação de saúde sistêmica (doenças cardiovasculares, diabetes, alergias) e uso de medicamentos. Foram obtidos, também, dados demográficos, como data de nascimento, idade, sexo e raça. Antes de serem convidados a participar do estudo, os indivíduos foram informados dos objetivos, riscos e benefícios do estudo, tendo lido e assinado o consentimento informado. Este protocolo de pesquisa foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, estando de acordo com a resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

As medidas de controle de placa supragengival foram eficazes nos dois grupos experimentais (figuras 2, 3 e 4). Houve reduções significativas nos níveis de placa visível ($62\% \pm 8\%$ para $29\% \pm 6\%$ no grupo teste e $74\% \pm 7\%$ para $41\% \pm 7\%$ no grupo controle), sangramento gengival ($13\% \pm 3\%$ para $9\% \pm 2\%$ grupo teste e $21\% \pm 4\%$ para $14\% \pm 3\%$ no grupo controle) e cálculo ($24\% \pm 6\%$ para $8\% \pm 2\%$ no grupo teste e $38\% \pm 7\%$ para $21\% \pm 6\%$ no grupo controle) após a fase supragengival do tratamento.

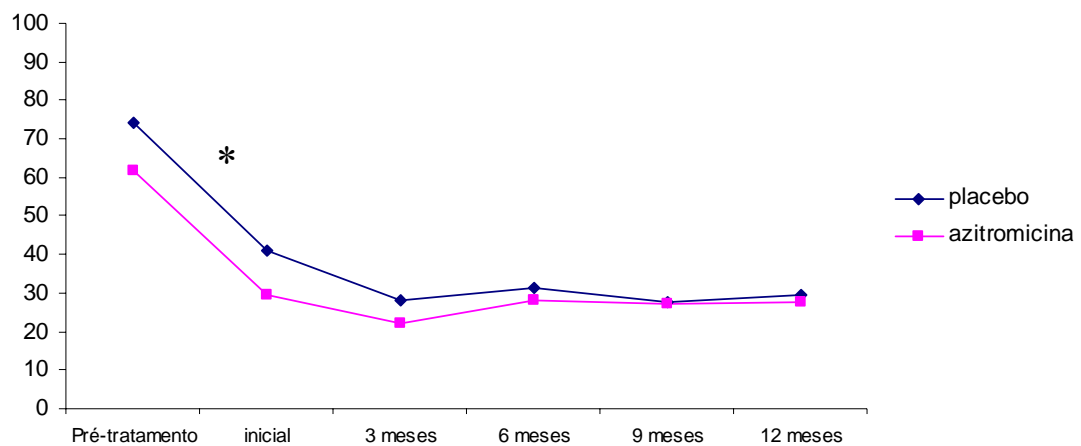


Figura 2. Índice de Placa Visível (IPV) ao longo do período experimental segundo grupo experimental (todos os dentes).

* Alterações estatisticamente significativas.

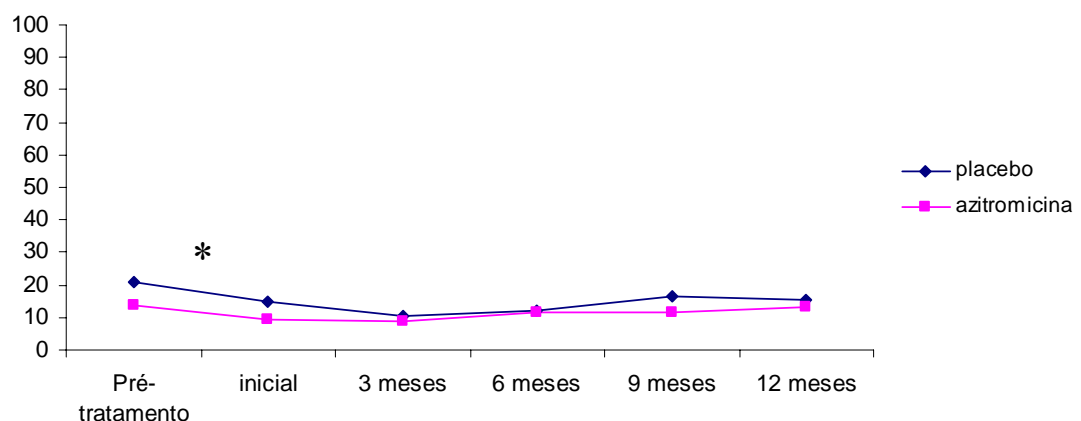


Figura 3. Índice de Sangramento Gengival (ISG) ao longo do período experimental segundo grupo experimental (todos os dentes).

* Alterações estatisticamente significativas.

Reduções significativas também foram observadas em relação a cálculo do exame inicial para o exame de 3 meses ($8\% \pm 2\%$ para $1\% \pm 1\%$ teste e $21\% \pm 6\%$ para $1\% \pm 1\%$ grupo controle). Os parâmetros relacionados ao controle de placa supragengival não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em nenhum momento do período experimental.

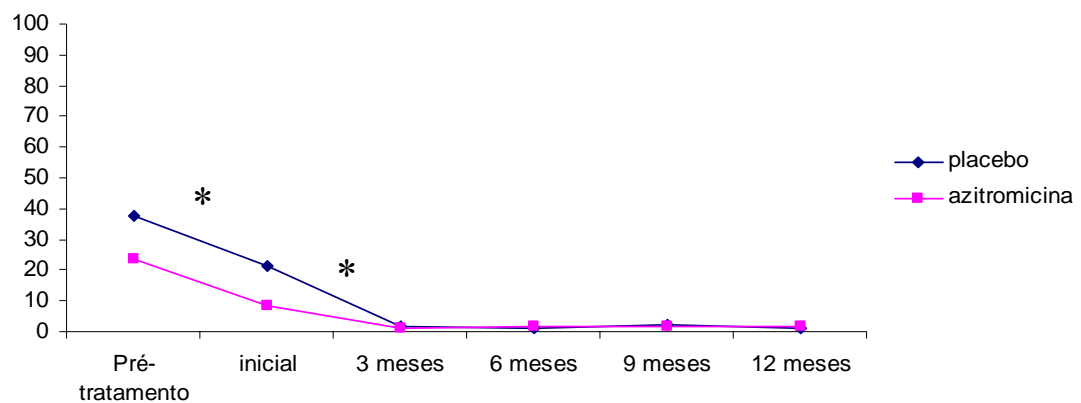


Figura 4. Percentual de superfícies com cálculo ao longo do período experimental segundo grupo experimental (todos os dentes).

* Alterações estatisticamente significativas ao longo do tempo.

Em relação aos parâmetros subgengivais, quando considerados todos os sítios selecionados para análise no exame inicial, não foram encontradas diferenças significativas na profundidade de sondagem ($p=0,11$) e na perda de inserção ($p= 0,63$) entre os grupos azitromicina e placebo em nenhum momento experimental, como demonstrado na tabela 2.

Tabela 2. Análise multivariável multinível do efeito da azitromicina em diversos parâmetros clínicos ao longo do tempo. Apenas dentes com NIC ≥ 4 mm foram incluídos.

Variáveis	Parâmetro clínico					
	NIC*		PS**		SS***	
	Coefficiente (EP)	p	Coefficiente (EP)	p	Coefficiente (EP)	p
Tratamento (referência: grupo controle)						
Azitromicina	0.09 (0.18)	0.63	0.35 (0.22)	0.11	0.07 (0.03)	0.007
Período experimental (referência: inicial)						
3 meses	1.13 (0.09)	0.001	2.23 (0.09)	0.001	0.42 (0.02)	0.001
6 meses	1.48 (0.09)	0.001	2.51 (0.09)	0.001	0.46 (0.02)	0.001
9 meses	1.33 (0.09)	0.001	2.32 (0.09)	0.001	0.41 (0.02)	0.001
12 meses	1.30 (0.09)	0.001	2.28 (0.09)	0.001	0.40 (0.02)	0.001

* Ajustado para NIC no inicial e IPV durante o período experimental

** Ajustado para PS no inicial e IPV durante o período experimental

*** Ajustado para SS no inicial e IPV durante o período experimental

EP: erro-padrão corrigido para múltiplas observações (dois níveis: indivíduo e dente) e para medidas repetidas (tempo: exames aos 3, 6, 9 e 12 meses)

p: significância estatística ajustada para múltiplas comparações

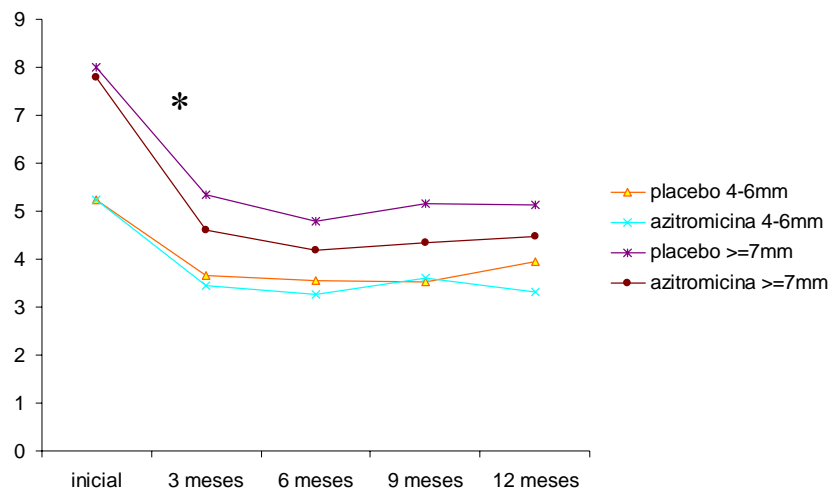


Figura 5. Profundidade de Sondagem (PS) ao longo do período experimental segundo grupo experimental e profundidade de sondagem no inicial (dentes com NIC ≥ 4 mm no inicial).

* Alterações estatisticamente significativas ao longo do tempo.

Nas bolsas de 4 a 6mm no exame inicial (figuras 5 e 6), houve redução significativa do exame inicial para o exame final na profundidade de sondagem ($5,25 \pm 0,12$ para $3,30 \pm 0,19$ e $5,24 \pm 0,07$ para $3,94 \pm 0,16$ nos grupos teste e controle, respectivamente) e ganho de inserção clínica significativo tanto no grupo teste como no grupo controle ($4,80 \pm 0,08$ para $3,62 \pm 0,22$ grupo teste e $4,75 \pm 0,17$ para $3,96 \pm 0,51$ no grupo controle). Não foram observadas diferenças

significativas na profundidade de sondagem ($p=0,15$) e nível de inserção clínica ($p=0,57$) entre os grupos que utilizaram azitromicina e placebo em nenhum momento experimental, após ajuste para medidas iniciais de placa (tabela 3).

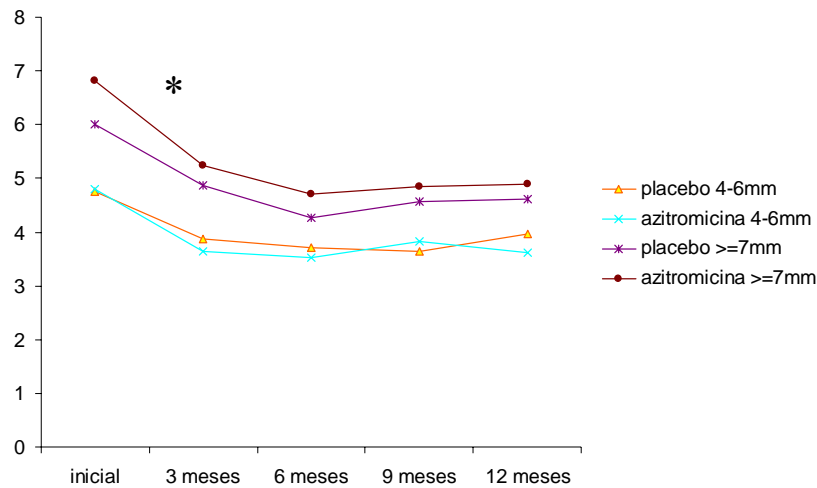


Figura 6. NIC ao longo do período experimental segundo grupo experimental e profundidade de sondagem no inicial (dentes com NIC ≥ 4 mm no inicial).

* Alterações estatisticamente significativas ao longo do tempo.

Os indivíduos que usaram azitromicina apresentaram redução na profundidade de sondagem significativamente maior do que os que utilizaram placebo ($0,83 \pm 0,41$, $p=0,04$ nas bolsas maiores ou iguais a 7mm no exame inicial (tabela 3). Entre o exame inicial e o exame de 3 meses houve uma redução significativa na profundidade de sondagem, nos dois grupos de indivíduos, permanecendo estáveis a partir deste momento (figura 5). Quanto ao nível de inserção clínica, nessa categoria de bolsas também não houve diferença significativa entre os grupos (tabela 3). Os dois grupos apresentaram ganho de inserção significativo ao final de 12 meses (de $6,82 \pm 0,16$ para $4,89 \pm 0,11$ e $6,0 \pm 0,58$ para $4,61 \pm 0,74$, grupos teste e controle, respectivamente) (Figura 6).

Em ambos os grupos, houve redução significativa no percentual de sítios com sangramento à sondagem entre os exames inicial e 12 meses (figura 7), sendo que o percentual final de sítios com sangramento foi significativamente menor no grupo que utilizou

azitromicina quando comparado ao placebo ($p=0,007$) (tabela 2). O grupo teste apresentou redução significativamente maior no sangramento à sondagem em bolsas maiores ou iguais a 7 mm no exame inicial ($0,11\pm 0,04$, $p=0,001$) (tabela 3).

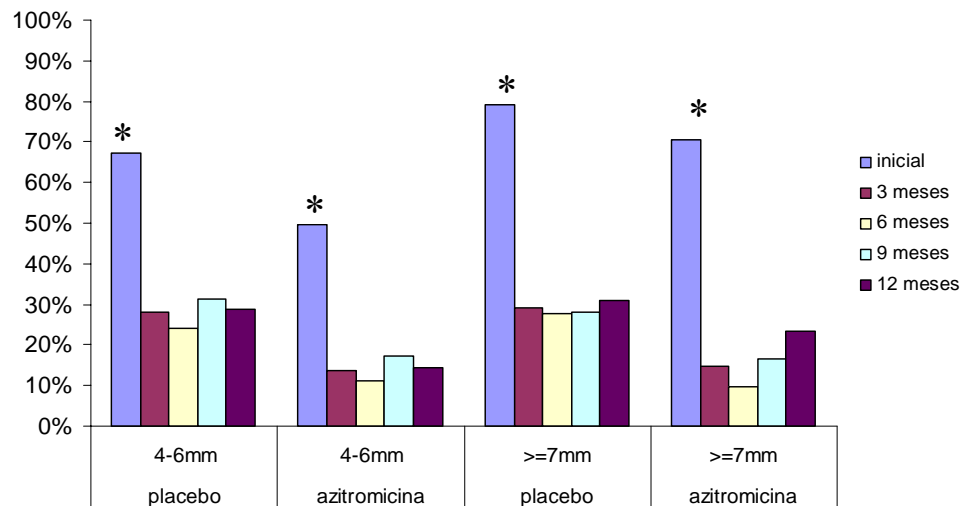


Figura 7. SS ao longo do período experimental segundo grupo experimental e profundidade de sondagem no inicial (dentes com NIC ≥ 4 mm no inicial).

* Diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo.

Tabela 3. Análise multivariável multinível do efeito da azitromicina em diversos parâmetros clínicos ao longo do tempo. Apenas dentes com NIC ≥ 4 mm foram incluídos.

PS no inicial	Variáveis	Parâmetro clínico					
		NIC*		PS**		SS***	
		Coefficiente (EP)	p	Coefficiente (EP)	p	Coefficiente (EP)	p
4-6 mm	Tratamento (referência: grupo controle)						
	Azitromicina	0.13 (0.22)	0.57	0.17 (0.12)	0.15	0.03 (0.03)	0.28
	Tempo (referência: inicial)						
	3 meses	0.93 (0.13)	0.001	1.68 (0.12)	0.001	0.35 (0.02)	0.001
	6 meses	1.10 (0.13)	0.001	1.84 (0.12)	0.001	0.39 (0.02)	0.001
	9 meses	0.97 (0.13)	0.001	1.67 (0.12)	0.001	0.32 (0.02)	0.001
≥ 7 mm	Tratamento (referência: grupo controle)						
	Azitromicina	0.38 (0.24)	0.12	0.83 (0.41)	0.04	0.11 (0.04)	0.001
	Tempo (referência: inicial)						
	3 meses	1.36 (0.13)	0.001	2.96 (0.13)	0.001	0.53 (0.02)	0.001
	6 meses	1.93 (0.13)	0.001	3.43 (0.13)	0.001	0.57 (0.02)	0.001
	9 meses	1.73 (0.13)	0.001	3.19 (0.13)	0.001	0.52 (0.02)	0.001
	12 meses	1.70 (0.13)	0.001	3.14 (0.13)	0.001	0.47 (0.02)	0.001

* Ajustado para NIC no inicial e IPV durante o período experimental

** Ajustado para PS no inicial e IPV durante o período experimental

*** Ajustado para BOP no inicial e IPV durante o período experimental

EP: erro-padrão corrigido para múltiplas observações (dois níveis: indivíduo e dente) e para medidas repetidas (tempo: exames aos 3, 6, 9 e 12 meses)

p: significância estatística ajustada para múltiplas comparações

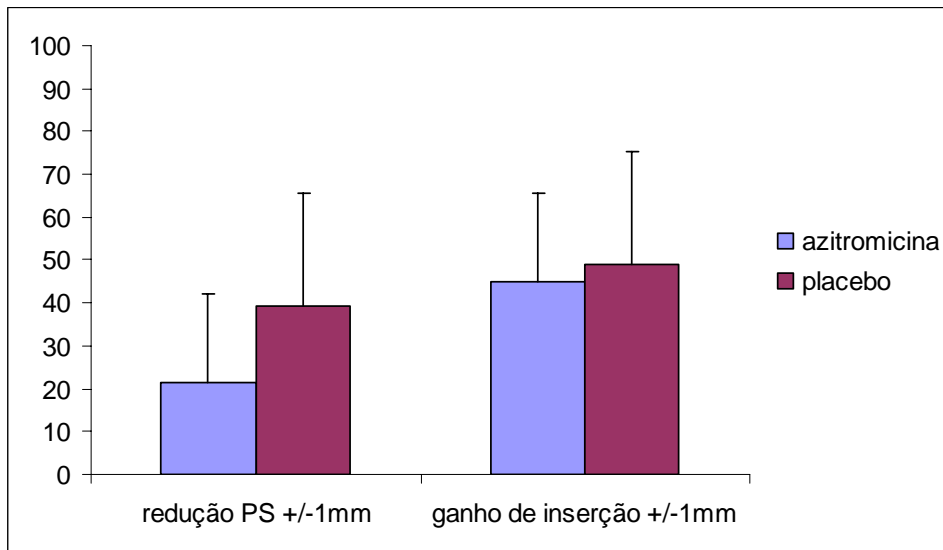


Figura 8. Percentual de sítios com variação de +/- 1mm na profundidade se sondagem e nível de inserção clínica. Teste U de Mann-Whitney, $p>0,05$.

Em relação à profundidade de sondagem, o percentual de sítios que não apresentaram variações maiores que 1mm foi de $21,3\% \pm 20,7\%$ no grupo azitromicina e de $39,3\% \pm 34,9\%$ no grupo placebo. Quanto ao ganho de inserção clínica, o percentual de sítios que não apresentaram mudanças maiores que 1mm foi de $44,8\% \pm 26,2\%$ no grupo teste e de $48,9\% \pm 36,5\%$ no grupo controle. (figura 8). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos teste e controle.

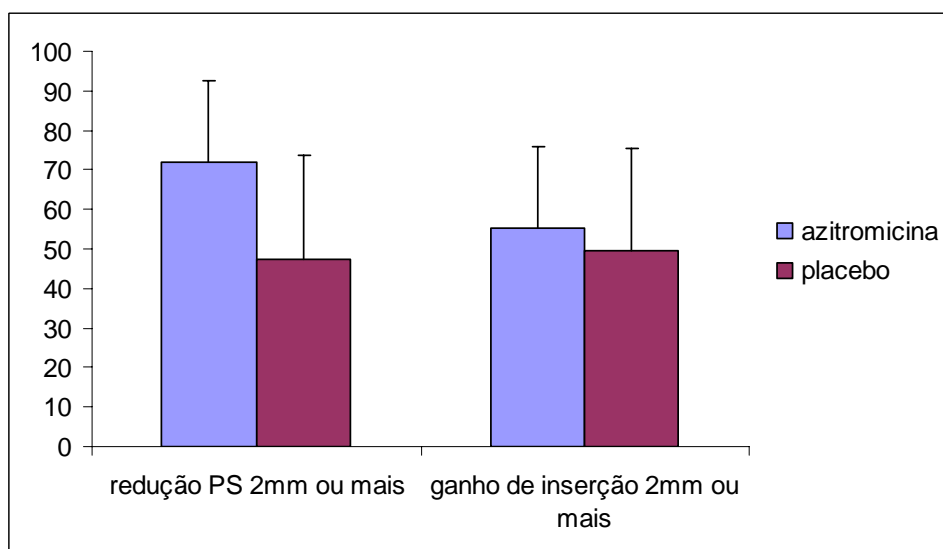


Figura 9. Percentual de sítios que apresentaram redução de profundidade de sondagem ou ganho de inserção clínica ≥ 2 mm. Teste U de Mann-Whitney, $p>0,05$.

Quanto às alterações maiores que 2mm, o grupo azitromicina apresentou redução na profundidade de sondagem maior ou igual a 2mm em $71,9\% \pm 27,5\%$ dos sítios e o grupo placebo apresentou esta redução em $47,4\% \pm 37,4\%$ dos sítios. Em relação ao nível de inserção clínica, no grupo teste houve ganho de 2mm ou mais em $55,2\% \pm 26,2\%$ dos sítios no grupo teste e $49,4\% \pm 37,2\%$ no grupo controle. Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. O percentual de sítios que perderam inserção ao longo de 12 meses foi muito próximo a zero em ambos os grupos, sendo por este motivo descartados da análise.

Em relação ao número de sítios com alterações maiores ou iguais a 2mm na profundidade de sondagem, é necessário tratar (NNT) 4 sítios com raspagem e alisamento radicular associado a azitromicina para reduzir 2mm ou mais na profundidade de sondagem em um sítio adicional, comparado à raspagem associada ao placebo. Em relação a um ganho de inserção clínica de 2mm ou mais, o NNT calculado é de 10.

Quanto à análise radiográfica, dos pacientes que utilizaram azitromicina, 6 ganharam e 3 perderam densidade óssea, considerando a média dos tons de cinza das radiografias de cada indivíduo. No grupo placebo, 6 perderam e 3 ganharam densidade, entretanto esta diferença não alcançou significância estatística (teste exato de Fisher, $p=0,347$). Em relação à altura óssea, 7 pacientes do grupo teste e 8 do grupo controle apresentaram ganho de altura óssea, porém não houve diferença estatisticamente significativa (teste exato de Fisher, $p=1$) (tabela 4).

Tabela 4. Número de indivíduos que apresentaram ganho ou perda de altura e densidade óssea por grupo experimental.

	Azitromicina		Placebo	
	Ganho	Perda	Ganho	Perda
Altura óssea	7	2	8	1
Densidade óssea	6	3	3	6

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no início do estudo em relação à altura e densidade óssea.

Ambos os grupos apresentaram ganho médio de altura óssea em torno de 0,5mm 12 meses após o tratamento. Em relação à densidade, os grupos apresentaram pequenas variações entre o exame inicial e de 12 meses, nenhuma destas variações foi estatisticamente significativa.

Tabela 5. Média de altura e densidade óssea dos grupos experimentais no início do estudo e 12 meses após o tratamento.

	Azitromicina		Placebo	
	Inicial	12 meses	Inicial	12 meses
Altura óssea *	3,8±1,1	3,4±1,1	5,0±2,3	4,5±2,4
Densidade óssea **	90,22±15,59	93,39±18,97	88,42±14,26	81,63±26,11

* Altura óssea expressa em mm.

** Densidade óssea expressa pela média dos tons de cinza da região da crista óssea radiográfica.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da azitromicina no tratamento de periodontite agressiva em indivíduos jovens. Com este objetivo, foi executado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, já que este é o tipo de estudo apropriado para avaliar eficácia de diferentes tratamentos (FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1996).

Durante o planejamento e realização deste estudo foram observados os princípios básicos em pesquisa, para a obtenção de melhores resultados. Foi realizado cálculo amostral, baseado nos resultados preliminares de Haas (2003), e segundo este cálculo, o número de pacientes para este estudo seria 16, 8 por grupo experimental. Este estudo, no entanto, reporta os resultados de 22 pacientes, 11 em cada grupo (HAAS, 2003).

A randomização foi realizada após estratificação para fumo e extensão da doença, para evitar que estas variáveis fossem distribuídas de forma desigual entre os grupos. A randomização é fundamental pois a validade dos estudos clínicos depende da semelhança entre os pacientes tratados e os controles na distribuição de todos os determinantes do prognóstico, com exceção daquele que está sendo testado, e também porque a alocação aleatória dos pacientes nos grupos evita que a vontade do pesquisador seja privilegiada e que possa influenciar os resultados (FLETCHER, FLETCHER e WAGNER, 1996; SUSIN e RÖSING, 1999).

Outro princípio de pesquisa observado foi o do cegamento. Este estudo é um estudo duplo-cego. O pesquisador que examinou os pacientes não sabia a que grupo estes pertenciam, nem os participantes sabiam se estavam tomando o antibiótico ou o placebo. Este cegamento é importante para que o examinador não mude inconscientemente suas aferições e

para que os participantes não mudem seu comportamento, sua adesão ao tratamento proposto pelo pesquisador (FLETCHER, FLETCHER e WAGNER, 1996; SUSIN e RÖSING, 1999).

A calibragem, outro princípio básico, foi realizada antes e durante o estudo. O examinador obteve um kappa ponderado de 0,92 e 0,84 para PS e PI no início e 0,91 e 0,86 para PS e PI durante o estudo. Durante a análise das radiografias, as medidas lineares de todas as radiografias foram repetidas com intervalo de tempo de 2 semanas e a diferença entre as aferições foi de $0,003 \pm 0,037$, $p=0,46$, teste t pareado. A calibragem é importante, pois os exames estão sujeitos à variabilidade do examinador, e o treinamento realizado para a aferição das variáveis diminui esta variabilidade (SUSIN e RÖSING, 2000).

O presente estudo foi um estudo controlado por placebo. A presença do grupo de comparação é fundamental quando se pretende avaliar a eficácia de um tratamento, pois o valor deste só pode ser julgado comparando seus resultados com os de um curso alternativo de ação. O uso do placebo é uma intervenção planejada para ser indistinguível do tratamento ativo, mas que não tem um mecanismo de ação específico conhecido. O uso do placebo permite avaliar os efeitos específicos do tratamento em estudo, descartando aqueles efeitos produzidos pela cooperação do paciente que está recebendo o tratamento (FLETCHER, FLETCHER e WAGNER, 1996; SUSIN e RÖSING, 1999).

Este estudo demonstrou que a azitromicina quando administrada concomitantemente ao tratamento mecânico a pacientes jovens com periodontite agressiva produz melhores resultados em relação à diminuição na profundidade de sondagem em bolsas inicialmente profundas e maior diminuição do sangramento a sondagem.

Durante a administração de azitromicina aos participantes do estudo houve relato de dor de cabeça por uma paciente. Esta foi excluída do estudo, e quando verificado a que grupo esta paciente pertencia, verificou-se que esta fazia parte do grupo que recebeu medicamento placebo. A ocorrência de efeitos adversos e a taxa de interrupção do tratamento são relatadas

como pequenas para a azitromicina (KAPUSNIK-UNER et al., 1996). No presente estudo, não houve relato de efeito adverso associado à azitromicina.

Para o tratamento mecânico destes pacientes utilizou-se abordagem em duas fases: a primeira relacionada ao controle de placa supragengival e a segunda ao controle de placa subgengival. Esta abordagem foi adotada para diminuir ou anular os efeitos da gengivite nos parâmetros relacionados à periodontite (PS, PI e SS), e assim, não superestimar os resultados obtidos com o tratamento periodontal. Entretanto, o tratamento da gengivite não apresentou alterações significativas na profundidade de sondagem, na perda de inserção e no sangramento à sondagem periodontal. Este fato pode ser devido aos pacientes apresentarem pouca gengivite no início do estudo, e pelo pequeno intervalo de tempo entre as duas fases do tratamento, que foi de 14 dias. Estes fatores podem ter limitado os efeitos do tratamento supragengival nos parâmetros relacionados à periodontite (McNABB, MOMBELLI, e LANG, 1992; WESTFELT et al., 1998; CATÃO, CHAPER E OPPERMANN, 2000; HAAS et al., submetido).

Após o tratamento, o controle de placa dos pacientes foi avaliado em sessões que incluíam também motivação e remoção profissional de placa. Estas medidas de controle de placa supragengival foram efetivas, já que houve reduções significativas nos índices de placa visível, de sangramento gengival e cálculo após a fase supragengival do tratamento nos dois grupos, e estes se mantiveram estáveis ao longo do período experimental, não existindo diferenças significativas entre os grupos em nenhum momento do estudo. A redução significativa observada no percentual de sítios com cálculo entre o exame inicial e o exame de 3 meses é explicada pelo fato de que durante o exame foram acessados os fatores retentivos de placa presentes até 1 mm abaixo da margem gengival.

Não existe consenso a respeito de em que momento prescrever o antibiótico na terapia periodontal. Alguns estudos utilizam a antibioticoterapia concomitantemente ao tratamento

mecânico (SÁXEN et al., 1990; RAMBERG et al., 2001), outros após sua realização (TINOCO et al., 1998; SMITH et al., 2002). Neste estudo, a medicação foi prescrita na primeira sessão de raspagem e alisamento radicular e as demais sessões foram realizadas dentro de um período de 14 dias, esperando um efeito adicional do fármaco sobre o biofilme subgengival com a realização dos procedimentos de raspagem e alisamento radiculares durante os picos séricos e teciduais da azitromicina, uma vez que é este o período em que a azitromicina encontra-se em altas concentrações nos tecidos (FOULDS et al., 1990).

Quanto aos parâmetros relacionados à placa subgengival, os dois grupos apresentaram melhoras significativas na profundidade de sondagem, perda de inserção e sangramento a sondagem. Houve diferença significativa entre azitromicina e placebo em relação ao sangramento a sondagem, em torno de 7% a menos de sangramento no grupo que recebeu o antibiótico (tabela 2) quando considerados todos os sítios, e também quando consideradas somente as bolsas profundas (≥ 7 mm) (tabela 3).

Houve também diferença significativa entre os grupos em relação à profundidade de sondagem, a favor da azitromicina apenas em bolsas ≥ 7 mm (tabela 3). Considerando todas as bolsas ou bolsas de média profundidade separadamente, não houve diferença entre usar ou não azitromicina. Estes resultados concordam com outros estudos da literatura que relatam um efeito adicional de antibióticos apenas em bolsas profundas (SMITH et al., 2002, HERRERA et al., 2002). Deve ser levado em consideração o fato de que em bolsas profundas os procedimentos de raspagem ficam dificultados (KAMMA, NAKOU e MITSIS, 2000), o efeito de antibióticos poderia ser mais evidente nestes casos. Ainda, em bolsas profundas as reduções na profundidade de sondagem tendem a ser maiores (COBB, 1996).

Segundo revisão sistemática da literatura realizada por Haas, Rösing e Oppermann (2004) somente quatro ensaios clínicos randomizados sobre o efeito sinérgico dos antibióticos na terapia das periodontites agressivas foram publicados até o momento.

ASIKAINEN et al. (1990) e SAXÉN et al. (1990) publicaram os resultados de avaliação de 2 e 20 meses, respectivamente, de um ensaio clínico randomizado com doxiciclina em 14 pacientes, de 14-25 anos de idade, com periodontite juvenil localizada. Dois meses após o tratamento, grupos teste e placebo apresentaram melhoras clínicas, sem diferirem estatisticamente em nenhum dos parâmetros (profundidade de sondagem, sangramento gengival e sangramento à sondagem). Nível de inserção clínica não foi incluído na avaliação. Foi realizada cirurgia periodontal em 7 pacientes. Os resultados aos 8 e 20 meses indicaram melhoras clínicas em ambos os grupos sem diferenças significativas. Durante a análise, não houve a categorização de bolsas segundo suas profundidades. Os resultados apresentados são de todos os sítios com profundidade maior que 4 mm, desta maneira concordando com os obtidos em relação à profundidade de sondagem no presente estudo, onde quando analisadas todas as bolsas maiores que 4 mm não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos teste e controle.

PALMER, WATTS e WILSON (1996) avaliaram os efeitos clínicos da tetraciclina coadjuvante no tratamento cirúrgico e não-cirúrgico da periodontite em indivíduos jovens. Na fase não-cirúrgica, os 38 pacientes (12-24 anos de idade) receberam raspagem e alisamento radicular e tetraciclina ou placebo (19 indivíduos por grupo). Aos três de avaliação, houve redução significativamente maior na profundidade de sondagem no grupo teste em relação ao grupo controle (de 4,40mm para 3,10mm, e de 4,44mm para 3,63mm nos grupos teste e controle, respectivamente). Os ganhos médios de inserção clínica também apresentaram diferença significativa, sendo de 0,81mm no grupo teste e 0,35mm no grupo controle. A redução na proporção de sítios com sangramento à sondagem foi significativamente maior no grupo teste do que no controle (25,56% comparado a 15,61%). Estes resultados relacionados ao sangramento à sondagem concordam com os resultados do presente estudo, onde o grupo que utilizou azitromicina apresentou redução significativamente maior no sangramento à

sondagem que o grupo controle. Após esta avaliação aos três meses, 26 pacientes que apresentaram profundidades de sondagem maiores que 5mm com sangramento à sondagem foram incluídos em uma fase cirúrgica. A técnica utilizada foi retalho de Widman modificado sem recontorno ósseo. Os indivíduos receberam tetraciclina ou placebo (13 indivíduos por grupo). As avaliações após 3 e 9 meses da cirurgia não demonstraram diferenças significativas nas profundidades de sondagem e níveis clínicos de inserção entre os grupos teste e placebo.

TINOCO et al. (1998) testaram a eficácia de metronidazol mais amoxicilina no tratamento da periodontite juvenil localizada em 20 indivíduos de 12 a 19 anos. Foram realizados raspagem e alisamento radicular supra e subgengival, além de cirurgia periodontal em pacientes com sítios com mais de 6mm de profundidade de sondagem (5 no grupo teste e 6 no controle). A medicação foi iniciada após o término do tratamento mecânico. O grupo teste recebeu metronidazol mais amoxicilina, e o grupo controle recebeu placebo. O grupo teste apresentou porcentagens médias significativamente menores de sítios com aumento ($4,49 \pm 10,41$ comparada a $18,95 \pm 19,06$) e maiores de sítios com redução ($74,29 \pm 17,13$ contra $40,69 \pm 31,36$) na profundidade de sondagem ao final de 12 meses. Alterações significativas também foram observadas no percentual médio de sítios que apresentaram ganho e perda de inserção no grupo teste em relação ao grupo controle ($34,70 \pm 11,67$ comparado a $15,82 \pm 7,53$ de sítios ganhando, e $10,04 \pm 11,59$ comparado a $24,32 \pm 19,98$ de sítios perdendo inserção). Houve redução significativa no Índice Gengival no grupo teste em comparação com o controle.

No presente estudo, em relação ao nível de inserção clínica, houve ganho significativo de inserção em ambos os grupos, porém sem diferença estatisticamente significativa entre estes em nenhum momento experimental. Em uma revisão sistemática da literatura sobre o uso de antibióticos em periodontia, Haffajee, Socransky & Gunsolley (2003) relataram que

pacientes com periodontite agressiva se beneficiariam mais do que os pacientes com periodontite crônica do uso de antibióticos. Relataram ainda, após meta-análise ganho de inserção maior nos pacientes que receberam antibioticoterapia aliada ao tratamento mecânico da periodontite (ganho de inserção médio de 0,72mm a favor dos antibióticos). Entretanto, deve-se ressaltar que para este estudo não foram selecionados somente ensaios clínicos randomizados, mas também estudos quasi-experimentais e estudos de coorte que tivessem no mínimo 1 mês de duração. Assim, foram incluídos na análise estudos com tempo de duração variando de 2 meses a 2 anos.

O tempo de avaliação varia muito entre os estudos que analisam o uso de antibióticos no tratamento de periodontite agressiva em jovens. Estudos mostram que a maior parte da cicatrização dos tecidos periodontais após o tratamento acontece num período de 3 meses, porém continua durante 9 meses após a terapia. O presente estudo reporta os resultados de 12 meses após o tratamento, tempo em que espera-se que a cicatrização dos tecidos esteja completa (BADERSTEN, NILVÉUS e EGELBERG, 1984; CLAFFEY, POLYZOIS e ZIACA, 2004).

Tem-se sugerido que a azitromicina, assim como os outros fármacos da classe dos macrolídeos, apresentaria um efeito anti-inflamatório, independente de sua ação antimicrobiana. Estudos em ratos e com culturas de células humanas revelaram que os macrolídeos afetam vários processos envolvidos com a inflamação, como a migração de neutrófilos, o rompimento oxidativo dos fagócitos e a produção de várias citocinas, embora os mecanismos precisos ainda não estejam esclarecidos (SCAGLIONE e ROSSONI, 1998; IANARO, 2000; MIYAZAKI, 2003). Um outro estudo realizado em humanos, constatou que a azitromicina estimula os neutrófilos, o que poderia facilitar sua ação antimicrobiana, influenciando no sistema imunológico dos pacientes (CULIÉ et al., 2002). Esta possível propriedade antiinflamatória da azitromicina poderia ter influenciado os resultados do

presente estudo, onde observou-se uma superioridade dos resultados obtidos com a azitromicina nos parâmetros inflamatórios da doença periodontal, a profundidade de sondagem e o sangramento à sondagem. No entanto, esta premissa carece de evidências.

A análise das radiografias foi feita através de uma medição linear (da altura da crista óssea) através do software Adobe Photoshop 7.0 e da densidade da crista óssea, obtida através da média dos tons de cinza, utilizando o software ImageTool 8.0. A análise radiográfica tem um papel importante em avaliar o resultado do tratamento porque oferece uma maneira não-invasiva de avaliar a resposta dos tecidos duros ao tratamento periodontal. Várias técnicas tem sido utilizadas para avaliar os tecidos duros pós terapia, entretanto, a maioria tem limitada validação in vivo (TOBACK et al., 1999). Os resultados obtidos neste estudo com a medida linear de altura de crista óssea foram de um ganho médio de 0,5 mm, enquanto a diminuição da profundidade de sondagem atingiu níveis maiores. Tonetti et al. (1993), avaliaram a acurácia das medidas lineares para avaliar a altura óssea antes e depois do tratamento e verificaram que estas medidas geralmente são subestimadas.

Já a medida de densidade óssea na altura da crista foi realizada através da obtenção das médias dos tons de cinza da região. A grande variabilidade dos resultados pode ter acontecido devido a esse tipo de análise, já que em regiões em que existe osso trabeculado essa média dos tons de cinza é diminuída, porém isso não reflete de fato uma diminuição de densidade da crista óssea, ou mesmo perda óssea (MOL, 2004).

Apenas um estudo foi realizado até o momento avaliando o efeito da azitromicina no tratamento da periodontite. Os pacientes deste ensaio clínico tinham o diagnóstico de periodontite crônica, e foram divididos entre um grupo que recebeu tratamento mecânico e azitromicina e outro que recebeu o tratamento mecânico e placebo. O período de avaliação foi de 5 meses e houve redução significativamente maior na profundidade de sondagem dos

indivíduos que utilizaram o antibiótico em bolsas de 4-5 mm e maiores que 6 mm (SMITH et al., 2002). Entretanto, não parece apropriado comparar estes resultados com os do presente estudo, já que existem diferenças importantes entre eles, como o delineamento, tipo de periodontite e mesmo categorização da profundidade das bolsas quando da análise dos resultados.

Alguns autores de revisões de literatura consideram que as periodontites agressivas devem receber como primeira escolha de tratamento o uso concomitante de antibióticos sistêmicos (AAP Academy Report 2004; VAN WINKELHOFF, RAMS e SLOTS, 1996). Entretanto, quando a literatura foi avaliada de maneira sistemática, essa consideração não foi encontrada (HAAS, ROSING e OPPERMANN, 2004). Assim como, o presente ensaio controlado randomizado demonstra que o tratamento mecânico é efetivo para pacientes jovens diagnosticados com periodontite agressiva e concorda com o Parameter on Aggressive Periodontitis da Academia Americana de Periodontia de 2000, que coloca que o tratamento para as periodontites agressivas é similar ao recomendado para as periodontites crônicas.

Na ausência de evidências que suportem o uso de antibióticos como coadjuvantes ao tratamento mecânico das periodontites agressivas como tratamento de primeira escolha, a utilização destes poderia ser considerada apenas em casos de pacientes que não respondem ao tratamento mecânico somente. A sua utilização seria indicada apenas após a identificação dos patógenos específicos causadores da infecção e antibiograma, a fim de proporcionar a escolha do antibiótico adequado para cada situação específica (VAN WINKELHOFF, RAMS e SLOTS, 1996; AAP 2004).

Os antibióticos sistêmicos coadjuvantes têm sido amplamente utilizados no tratamento das periodontites em indivíduos jovens, com a justificativa de que estes pacientes não responderiam ao tratamento mecânico somente (SLOTS & ROSLING, 1983;

CHRISTERSSON et al., 1985). Os resultados encontrados no presente estudo, no entanto, são contrários a esta idéia. Os pacientes que receberam raspagem e alisamento radicular e placebo responderam muito bem à terapia mecânica, apresentando resultados satisfatórios e semelhantes aos dos indivíduos que receberam azitromicina em relação ao nível de inserção clínica, que é o desfecho mais importante neste tipo de estudo.

Assim, pode-se concluir que a administração de azitromicina concomitante ao tratamento mecânico de periodontite agressiva em indivíduos jovens resultou em maiores reduções na profundidade de sondagem em bolsas inicialmente profundas e em relação ao nível de inserção clínica não resultou em melhores resultados dos que os obtidos com a terapia mecânica somente.

REFERÊNCIAS

- AINAMO, J.; BAY, I. Problems and Proposals for Recording Gingivitis and Plaque. *Int. Dent. J.*, London, v. 25, p. 229-235, 1975.
- ASIKAINEN, S. et al. Certain Bacterial Species and Morphotypes in Localized Juvenile Periodontitis and in Matched Controls. *J. Periodontol.*, Chicago, v.58, p.224-30, 1987.
- ASIKAINEN, S. et al. The Immediate Efficacy of Adjunctive Doxycycline in the Treatment of Localized Juvenile Periodontitis. *Archs. Oral Biol.*, Oxford, v.35, supl., p.231-4S, 1990.
- BADERSTEN, A.; NILVÉUS, R., EGELBERG, J. Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy. II. Severely Advanced Periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.11, p. 63-67, 1984.
- BLANDIZZI, C. et al. Periodontal Tissue Disposition of Azitromycin in Patients Affected by Chronic Inflammatory Periodontal Diseases. *J Periodontol.*, Chicago, v.70, p. 960-966, 1999.
- CATÃO, V.V; CHAPER, A.; OPPERMAN, R.V. The Effect of Supragingival Plaque Control over Periodontitis. *J Dent Res*, v.79, p.581, 2000.
- CHRISTERSSON, L. et al. Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.12, p.465-76, 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.529-39, 1987.
- CHRISTERSSON, L.; ZAMBON, J. Suppression of subgingival *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.20, p.395-401, 1993.
- CLAFFEY, N.; POLYZOIS, I.; ZIACA, P. An Overview of Nonsurgical and Surgical Therapy. *Periodontology 2000*, Copenhagen, v.36, p. 35-44, 2004.
- COBB, C. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann. 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.*, London, v.48, p. 691-703, 2001.

CULIÉ, O. et al. Azithromycin Modulates Neutrophil Function and Circulating Inflammatory Mediators in Healthy Human Subjects. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v.450, p.277-289, 2002.

FLEMMIG, T. F. 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. E WAGNER, E. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas. 1996.281 p.

FOULDS, G.; SHEPARD, R.M.; JOHNSON, R.B. The Pharmacokinetics of Azithromycin in Human Serum and Tissues. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v. 25, suppl A, p. 73-82, 1990.

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. 1948-1954, 1987.

HAAS, A. N. *Efeito da Azitromicina como Coadjuvante no Tratamento da Periodontite em Indivíduos Jovens : Desfechos Clínicos Preliminares*. 71 f. 2003. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

HAAS, A.N.; RÖSING, C.K.; OPPERMAN, R.V. Antibióticos Sistêmicos como Coadjuvantes no Tratamento das Periodontites Agressivas: uma Revisão de Literatura. *Revista da ABO Nacional*, São Paulo, v.12, n.4, p.227-232, 2004.

HAAS, A.N. et al. Efeito do Controle de Placa Supragengival nos Parâmetros Clínicos Periodontais na Periodontite Agressiva. *Revista Periodontia*, submetido.

HAFFAJEE, A.D.; SOCRANSKY, S.S.; GUNSOLLEY, J.C. Systemic Anti-Infective Periodontal Therapy. A Systematic Review. *Ann. Periodontol.*, Chicago, v.8, p. 115-181, 2003.

HERRERA et al. A Systematic Review on the Effect of Systemic Antimicrobials as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Periodontitis Patients. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 29 (suppl. 3), p. 136-159, 2002.

IANARO, A. et al. Anti-Inflammatory Activity of Macrolide Antibiotics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v.292, p. 156-163, 2000.

IOANNIDIS, J.P.A. et al. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on the Comparative Efficacy and Safety of Azithromycin against Other Antibiotics for Upper Respiratory Tract Infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.48, p. 677-689, 2001.

KAMMA, J.J.; NAKOU, M.; MITSIS, F.J. The Clinical and Microbiological Effects of Systemic Ornidazole in Sites with and without Subgingival Debridement in Early-Onset Periodontitis Patients. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 71, p. 1862-1873, 2000.

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.

KORNMAN, K.; ROBERTSON, P. Clinical and Microbiological Evaluation of Therapy for Juvenile Periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 56, p. 443-446, 1985.

LINDHE, J.; LILJENBERG, B. Treatment of Localized Juvenile Periodontitis. Results after 5 years. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 11, p. 399-410, 1984.

MALIZIA, T. et al. Periodontal Tissue Disposition of Azithromycin. *J Periodontol*, Chicago, v.68, p. 1206-1209, 1997.

MANDELL, R. et al. The Effect of Treatment on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in Localized Juvenile Periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 57, p. 94-99, 1986.

MANDELL, R.; EBERSOLE, J.L.; SOCRANSKY, S.S. Clinical immunologic and microbiologic features of active disease sites in juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.14, p. 534-540, 1987.

McNABB, H.; MOMBELLI, A.; LANG, N.P. Supragingival cleaning 3 times a Week: the Microbiological Effect in Moderately Deep Pockets. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.19, p.348-356, 1992.

MIYAZAKI, M. et al. Macrolide Antibiotics Inhibit Prostaglandin E2 Synthesis and mRNA Expression of Prostaglandin Synthetic Enzymes in Human Leukocytes. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, Edinburgh, v.69, p. 229-235, 2003.

MOELLERING JR, R.C. Revolutionary Changes in the Macrolide and Azalide Antibiotics. *Am. J. Med.*, New York, v.91(suppl3A)p. 1S-4S, 1991.

MOL, A. Imaging Methods in Periodontology. *Periodontol 2000*, v.34, p34-48, 2004.

MOORE, P.A. Dental Therapeutic Indications for the Newer: Long-Acting Macrolide Antibiotics. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v.130, p.1341-1343, 1999.

NEU, H.C. Clinical Microbiology of Azithromycin. *Am. J. Med.*, New York, v.91(suppl 3A), 1991.

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, p. 325-326, 1993.

PALMER, R.; WATTS, T.L.P.; WILSON, R.F. A Double-Blind Trial of Tetracycline in the Management of Early Onset Periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 23, p. 670-674, 1996.

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.*, Copenhagen, v. 28, p. 446-452, 2001.

SAXÉN, L. Heredity of Juvenile Periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.7, p.276-88, 1981.

SAXÉN, L. et al. The Long-term Efficacy of Systemic Doxycycline Medication in the Treatment of Localized Juvenile Periodontitis. *Archs Oral Biol.*, Oxford, v. 35, suppl., p. 227S-229S, 1990.

SAXÉN, L.; ASIKAINEN, S. Metronidazole in the Treatment of Localized Juvenile Periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 20, p. 166-171, 1993.

SCAGIONE, F.; ROSSONI, G. Comparative Anti-Inflammatory Effects of Roxithromycin, Azithromycin and Clarithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.41, suppl.B, p.47-50, 1998.

SCHENTAG, J.J.; BALLOW, C.H. Tissue-Directed Pharmacokinetics. *Am J. Med.*, v.91(suppl3A), p. 5S-11S, 1991.

SLOTS, J.; ROSLING, B. Suppression of the Periodontopathic Microflora in Localized Juvenile Periodontitis by Systemic Tetracycline. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 10, p. 465-486, 1983.

SMITH, S. R. 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, p. 54-61, 2002.

SOUZA, D.M. *Avaliação in vitro de Lesões de Furcas Mandibulares por uma Técnica de Subtração Radiográfica*. 70f. 2001. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

SUSIN, C.; RÖSING, C.K. *Praticando Odontologia Baseada em Evidências*. Canoas: Editora da ULBRA, 1999, 176p.

SUSIN, C.; RÖSING, C.K. A Importância do Treinamento, Reprodutibilidade e Calibragem para a Qualidade dos Estudos. *R. Fac. Odontol.*, Porto Alegre, v.41, n.1, p.3-7, 2000.

SUSIN, C. *Periodontal diseases in a representative urban population in south Brazil*. 2005. 46p. Tese Doutorado. Universidade de Bergen. Bergen-Noruega

TERAOKA, H. Binding of Erythromycin to *Escherichia coli* Ribosomes. *J. Antibiot.*, Tokyo, v.24, p.302-9, 1971.

THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY – Consensus Report: Aggressive Periodontitis. *Ann Periodontol*, Chicago, v.4, p.53, 1999.

THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY – Parameters of Care Supplement – Parameter on Aggressive Periodontitis. *J Periodontol*, Chicago, v.71 (suppl), p. 867-869, 2000.

THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY – Academy Report – Systemic Antibiotics in Periodontics. *J Periodontol*, Chicago, v.75, p. 1553-1565, 2004.

TINOCO, E. et al. Localized Juvenile Periodontitis and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in a Brazilian Population. *Eur. J. Oral Sci.*, Copenhagen, v. 105, p. 9-14, 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, 1998.

TOBACK, G.A. et al. The accuracy of Radiographic Methods in assessing the Outcome of Periodontal Regenerative Therapy. *J. Periodontol.*, v.70, p. 1479-1489, 1999.

TONETTI, M. et al. Periodontal Regeneration of Human Infrabony Defects. III. Diagnostic Strategies to detect Bone Gain. *J. Periodontol.*, Chicago, v.64, p. 269-277, 1993.

VAN DYKE, T. et al. The Polymorphonuclear Leukocyte (PMNL) Locomotor Defect in Juvenile Periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.53, p.682-7, 1982.

VAN DYKE, T. et al. Neutrophil Function in Localized Juvenile Periodontitis. Phagocytosis, Superoxide Production and Specific Granule Release. *J. Periodontol.*, Chicago, v.57, p. 703-708, 1986.

VAN WINKELHOFF, A. TIJHOF, C.J.; GRAAFF, J. Microbiological and Clinical Results of Metronidazol plus Amoxycillin Therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Associated Periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 63, p. 52-57, 1992.

VAN WINKELHOFF, A., RAMS, T.E.; SLOTS, J. Systemic Antibiotic Therapy in Periodontics. *Periodontol 2000*, Copenhagen, v.10, p.45-78, 1996.

WESTFELT, E. et al. The Effects of Supragingival Plaque Control on the Progression of Advanced Periodontal Disease. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.25, p.536-541, 1998.

ZAMBON, J.J. et al., The Microbiology of Early-Onset Periodontitis: Association of Highly Toxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Strains with Localized Juvenile Periodontitis. *J Periodontol*, Chicago, v.67, p. 282-290, 1996.