



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

CÁSSIA FERNANDES ARAUJO

**COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS
ANTIBIÓTICOS COMO ADJUVANTES AO DEBRIDAMENTO
PERIODONTAL ULTRASSÔNICO DE BOCA TODA NO
TRATAMENTO DE PERIODONTITE AGRESSIVA
GENERALIZADA: estudo clínico controlado randomizado**

2017

CÁSSIA FERNANDES ARAUJO

**COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS ANTIBIÓTICOS
COMO ADJUVANTES AO DEBRIDAMENTO PERIODONTAL
ULTRASSÔNICO DE BOCA TODA NO TRATAMENTO DE
PERIODONTITE AGRESSIVA GENERALIZADA: estudo clínico
controlado randomizado**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL, Área de Microbiologia e Imunologia.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria

São José dos Campos

2017

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2016]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Araujo, Cássia Fernandes

Comparação entre dois protocolos antibióticos como adjuvantes ao debridamento periodontal ultrassônico de boca toda no tratamento de periodontite agressiva generalizada: estudo clínico controlado randomizado / Cássia Fernandes Araujo. - São José dos Campos : [s.n.], 2017.

41 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) - Pós-graduação em Biopatologia Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2017.

Orientador: Mauro Pedrine Santamaria.

1. Periodontite agressiva. 2. Claritromicina. 3. Amoxicilina. 4. Metronidazol. 5. Debridamento periodontal. I. Santamaria, Mauro Pedrine, orient. II. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. IV. Universidade Estadual Paulista (Unesp). V. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Adj. Maria Aparecida Neves Jardim

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Dra. Luciana Saraiva

Universidade de São Paulo (USP)

Faculdade de Odontologia

Campus de São Paulo

São José dos Campos, 17 de janeiro de 2017.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Margarida e Celso, pelos valiosos ensinamentos.

Ao meu irmão, Celsinho, pelo companheirismo.

Aos meus maiores incentivadores, meus queridos avós Adolpho (in memoriam) e Lílian.

AGRADECIMENTOS

Aos professores da disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos/ICT Unesp, Maria Aparecida Neves Jardim, Andrea Carvalho de Marco e Warley David Kerbauy, pelo conhecimento compartilhado.

Ao meu orientador, Prof. Mauro Pedrine Santamaria, pela cortesia e solicitude sempre dispensados, e por ter confiado em mim para executar esse trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão de bolsa de Mestrado (processo FAPESP 2014/22078-4).

À Marcinha e Valéria, pelo suporte na clínica.

Aos meus colegas de pós-graduação, Stephanie, Marcus Vinícius, Thiago, Marcelo, Camila Lopes, Camilla Magnoni e Daniella, com quem compartilhei as alegrias e os desafios, sem os quais tudo teria sido muito mais difícil.

Às minhas amigas Naira e Nídia, por toda ajuda essencial para que esse trabalho pudesse acontecer. Obrigada pelo carinho e suporte!

Aos meus amigos Felipe e Camila, que tornaram meus dias mais felizes.

Ao meu noivo, Rogério, pela compreensão, apoio e paciência durante esse período.

" Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino".

Leonardo da Vinci

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
1 INTRODUÇÃO	9
2 PROPOSIÇÃO	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	13
3.1 População-alvo.....	13
3.2 Tamanho da amostra	13
3.3 Critérios de inclusão.....	14
3.4 Critérios de exclusão	14
3.5 Critérios de saída.....	15
3.6 Delineamento do estudo	15
3.7 Terapia inicial	16
3.8 Randomização, ocultamento da randomização e cegamento.....	16
3.9 Tratamento.....	17
3.10 Medidas clínicas.....	18
3.11 Medidas de efeitos adversos e adesão ao tratamento medicamentoso .	19
3.12 Análise estatística	19
4 RESULTADO	21
5 DISCUSSÃO	29
6 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	35
ANEXO	40

Araujo CF. Comparação entre dois protocolos antibióticos como adjuvantes ao debridamento periodontal ultrassônico de boca toda no tratamento de periodontite agressiva generalizada: estudo clínico controlado randomizado [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2017.

RESUMO

A periodontite agressiva generalizada é uma condição periodontal que frequentemente requer a associação da terapia mecânica - raspagem e alisamento radicular (RAR) - com o uso de agentes antimicrobianos para um melhor resultado no tratamento da doença. Diversos estudos demonstram a eficácia da associação entre amoxicilina (AMX) e metronidazol (MET) como agentes adjuvantes a RAR. Em contrapartida, a literatura aponta que a extensiva utilização desses antimicrobianos poderia gerar resistência bacteriana. Visando novos protocolos, o presente estudo clínico controlado randomizado teve como objetivo comparar a resposta clínica periodontal e os possíveis efeitos adversos da utilização de AMX + MET *versus* claritromicina (CLM) associados ao debridamento periodontal ultrassônico de boca toda em sessão única (DPU) no tratamento de pacientes com periodontite agressiva generalizada (PAgG). Para tal, foram selecionados 46 pacientes apresentando PAgG, os quais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: grupo AMX + MET (n=23): DPU associado a amoxicilina (500 mg – 8/8 h) e metronidazol (400 mg – 8/8 h) durante 7 dias; e grupo CLM (n=23): DPU associado à claritromicina (500 mg – 12/12 h) durante 7 dias. Foram avaliados os efeitos adversos relacionados à utilização dos antibióticos, bem como os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), recessão gengival (RG), índice gengival (IG) e índice de placa (IP) no *baseline*, 3 e 6 meses após o procedimento. Os resultados revelaram que ambos os protocolos promoveram melhora estatisticamente significativa em todos os parâmetros clínicos em comparação com o *baseline*, sem diferença na ocorrência de efeitos adversos. Assim, pode-se inferir que a CLM tem a mesma eficácia do que a associação AMX + MET como adjuvante ao DPU e pode ser uma alternativa no tratamento de periodontite agressiva generalizada. (*ClinicalTrials.gov*: NCT02969928)

Palavras-chave: Periodontite agressiva. Claritromicina. Amoxicilina. Metronidazol. Debridamento periodontal. Antibióticos. Efeitos adversos.

Araujo CF. *Full-mouth ultrasonic debridement associated with two different antibiotic protocols to treat generalized aggressive periodontitis: randomized controlled clinical trial [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2017.*

ABSTRACT

Generalized aggressive periodontitis is a periodontal condition that may require the association of mechanical therapy - scaling and root planning (SRP) - with the use of antimicrobial agents to obtain a better result in treating the disease. Several studies show the effectiveness of the use of amoxicillin (AMX) and metronidazole (MET) associated with SRP. However, the literature has already pointed that the extensive use of these antimicrobials could generate bacterial resistance. In order to evaluate new approaches, the present controlled randomized clinical trial aimed to assess the periodontal clinical response and the possible adverse effects of AMX + MET versus clarithromycin (CLM) combined to full-mouth ultrasonic debridement (FMUD) in the treatment of patients with generalized aggressive periodontitis (GAgP). To this, forty-six (46) patients with GAgP were selected and randomly assigned into two groups: AMX + MET group (n=23): FMUD associated with amoxicillin (500 mg – 8/8 h) and metronidazole (400 mg – 8/8 h) for 7 days; and CLM group (n=23): FMUD associated with clarithromycin (500 mg – 12/12 h) for 7 days. Probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), gingival recession (GR), gingival index (GI) and full-mouth plaque index (FMPI) were evaluated at baseline, 3 and 6 months post-operatively. The adverse effects resulted from antibiotic intake were also evaluated. The results revealed that both treatments led to statistically significant improvement in all clinical parameters compared to baseline, with no difference regarding the occurrence of adverse effects. Thus, it can be inferred that CLM has the same efficacy than the AMX + MET association and may be an alternative in the treatment of generalized aggressive periodontitis. (ClinicalTrials.gov: NCT02969928)

Keywords: Aggressive periodontitis. Amoxicillin. Metronidazole. Clarithromycin. Anti-infective agents. Periodontal debridement. Adverse effects.

1 INTRODUÇÃO

A terapia mecânica periodontal realizada por meio de raspagem e alisamento radicular (RAR) é considerada o padrão ouro para o tratamento das doenças periodontais (Cobb, 1996). Entretanto, em algumas condições periodontais, como na periodontite agressiva generalizada (PAgG), a terapia mecânica pode falhar na descontaminação do sítio doente e, assim, ocorrer a persistência da doença (Haffajee et al., 2003, 2006). Uma das possíveis explicações para isso é o fato de alguns patógenos relacionados à doença, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) e *Porphyromonas gingivalis* (Pg) terem a capacidade de invadir as células e evadir as defesas do hospedeiro. Mesmo após a terapia mecânica, esses microrganismos podem recolonizar o sítio, levando à falha na terapia mecânica periodontal (Slots, Rosling, 1983; van Winkelhoff et al., 1992). Desta forma, frequentemente a utilização de agentes antimicrobianos se faz necessário para o tratamento PAgG.

A literatura aponta que a utilização de agentes antimicrobianos adjuvantes à terapia periodontal de RAR trazem bons resultados. Estudos demonstram que a combinação de amoxicilina (AMX) e metronidazol (MET) associada à terapia mecânica periodontal, seja feita na forma de quadrantes ou debridamento ultrassônico de boca toda em sessão única, promove efeitos adicionais quando comparada à terapia mecânica como forma única de tratamento (Guerrero et al., 2005; Xajigeorgiou et al., 2006; Mestnik et al., 2010; Yek et al., 2010; Aimetti et al., 2012; Griffiths et al., 2011; Casarin et al., 2012; Sgolastra et al., 2012; Zandbergen et al., 2013; Rabelo et al., 2015). Tais efeitos adicionais são: maiores ganhos no nível de inserção clínica, maior redução na contagem de microrganismos periodontopatogênicos e maior redução nos níveis de citocinas inflamatórias (Casarin et al., 2012; Silva-Senem

et al., 2013).

Entretanto, a utilização da associação de AMX + MET tem alguns pontos negativos. O principal deles é que sua extensiva utilização poderia gerar resistência bacteriana na microbiota periodontal, permitindo o crescimento de microrganismos resistentes (Sgolastra et al., 2012). Altos níveis de periodontopatógenos resistentes à certos antimicrobianos foram relatados na Europa e América do Sul (van Winkelhoff et al., 2005; Ardila et al., 2010). Em estudo recente, Rams e colaboradores (2014) demonstraram que diversas espécies pertencentes à microbiota periodontal, dentre elas Aa e *Prevotella intermedia/nigrescens*, apresentam resistência a alguns agentes antimicrobianos, como AMX, clindamicina, MET e doxiciclina na população norte-americana. Dessa forma, novas drogas e novos protocolos antimicrobianos necessitam ser testados.

Outra droga que pode ser utilizada é a claritromicina (CLM). A CLM é um macrolídeo de amplo espectro de ação com efetividade contra periodontopatógenos, como Aa, Pg, *Prevotella* spp e *Fusobacterium nucleatum* (Piccolomini et al., 1998; Mosca et al., 2007). Em estudo clínico randomizado recente, Pradeep e Kathariya (2011) demonstraram que a CLM associada a terapia mecânica periodontal promoveu benefícios adicionais na redução na profundidade de sondagem e maiores ganhos no nível clínico de inserção quando comparados à terapia mecânica sozinha no tratamento de pacientes com periodontite crônica.

Adicionalmente, a CLM possui propriedades importantes que podem ter efeito positivo no tratamento de pacientes com periodontite agressiva. Chou e Walters (2008) demonstraram que a CLM pode se acumular dentro de fibroblastos e células epiteliais, o que pode facilitar a eliminação de patógenos que invadem as células do hospedeiro e evitar uma possível recolonização do sítio periodontal. Além disso, Burrell e Walters (2008) verificaram que a CLM se

concentra mais em áreas gengivais inflamadas do que em sadias e que seu teor é maior na gengiva do que no plasma, o que pode favorecer sua ação sobre os microrganismos que tem a propriedade de invadir o tecido periodontal.

Em estudo recente feito por nosso grupo de pesquisa, foi observado que a utilização de CLM por três dias em associação ao debridamento periodontal foi capaz de promover benefícios adicionais no tratamento da periodontite agressiva quando comparada ao grupo que recebeu placebo (Andere, 2016). Deste modo, seria interessante que a eficácia da CLM fosse comparada aos resultados obtidos pela associação AMX + MET. A CLM tem uma posologia de 12/12 h, o que pode representar uma vantagem em relação a posologia de 8/8 h da associação AMX + MET, podendo facilitar a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso.

Existem poucos estudos com o objetivo de comparar a resposta periodontal de pacientes com PAgG frente a utilização de diferentes protocolos e diferentes agentes antimicrobianos. Assim, o objetivo do presente estudo clínico controlado randomizado foi avaliar a resposta clínica de pacientes com periodontite agressiva generalizada que receberam o protocolo antimicrobiano AMX + MET *versus* CLM associados ao debridamento periodontal ultrassônico de boca toda em sessão única, bem como comparar os efeitos adversos resultantes da utilização desses antibióticos.

2 PROPOSIÇÃO

2.1 Objetivo geral

Avaliar a resposta clínica periodontal diante do uso da associação amoxicilina + metronidazol *versus* claritromicina como adjuvantes à terapia mecânica de debridamento periodontal ultrassônico de boca toda em sessão única no tratamento de pacientes com periodontite agressiva generalizada.

2.2 Objetivos específicos

- a) Comparar, entre os grupos AMX + MET e CLM, os parâmetros clínicos periodontais coletados (profundidade de sondagem – PS, nível de inserção clínica – NIC, recessão gengival – RG, índice gengival – IG e índice de placa – IP) no *baseline*, 3 e 6 meses após o tratamento;
- b) Comparar a ocorrência de efeitos adversos resultantes do uso da medicação dos grupos AMX + MET e CLM.

3 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia do presente estudo seguiu as normas do CONSORT-STATEMENT 2010 (Moher et al., 2010) e do SPIRIT 2013 (Chan et al., 2013) para ensaios clínicos randomizados. O estudo foi registrado no *ClinicalTrials.gov* sob o número NCT02969928.

3.1 População-alvo

A população foi constituída de pacientes com diagnóstico de Periodontite Agressiva Generalizada (PAgG) recrutados no Instituto de Ciência e Tecnologia – Unesp, em São José dos Campos/SP. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da mesma instituição (parecer nº 1.079.307).

3.2 Tamanho da amostra

Para este estudo, foi incluída uma população de 46 pacientes que obedeceram aos critérios pré-estabelecidos (inclusão, exclusão e saída). Considerando α de 5% e erro tipo β de 20% (*power* de 80%) para detectar uma diferença de pelo menos 0,8 mm na redução da profundidade de sondagem (PS) de bolsas maiores que 5 mm entre os grupos, para um desvio padrão de 0,94 de estudo anterior que avaliou diferentes antimicrobianos no tratamento da PAgG (Xajigeorgiou et al., 2006), 22 pacientes foram necessários em cada grupo. Com

uma amostra de 46 pacientes, o estudo teve um poder maior que 80%.

3.3 Critérios de inclusão

- a) Indivíduos entre 18 e 35 anos de idade;
- b) Apresentar Periodontite Agressiva Generalizada - perda óssea e de inserção em pelo menos outros três dentes permanentes além de incisivos e primeiros molares, segundo Armitage (1999) e American Academy of Periodontology (2015) - com no mínimo seis dentes com ao menos uma bolsa periodontal ≥ 5 mm, com sangramento à sondagem, e mais dois dentes com ao menos uma bolsa ≥ 7 mm, também com sangramento à sondagem;
- c) Quantidade de depósitos de biofilme incompatível com a severidade da doença;
- d) Apresentar ao menos 20 dentes;
- e) Apresentar boa saúde sistêmica;
- f) Concordar em participar do estudo e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para a participação na pesquisa, após a explicação dos riscos e benefícios (Conselho Nacional de Saúde - Resolução 196/96 e Código de Ética Odontológica CFO-42/2003).

3.4 Critérios de exclusão

- a) Pacientes com problemas sistêmicos (alterações cardiovasculares, discrasias sanguíneas, imunodeficiência - ASA III/IV/V*) que

*ASA physical status classification system, 2014. Disponível em: <http://www.asahq.org/~media/sites/asahq/files/public/resources/standards-guidelines/asa-physical-status-classification-system.pdf> [último acesso em 14/11/16].

- contraindiquem o procedimento periodontal;
- b) Ter passado por tratamento periodontal nos últimos 12 meses;
- c) Ter feito uso de antibióticos e anti-inflamatórios nos últimos seis meses;
- d) Fumar mais do que 10 cigarros por dia;
- e) Estar em período de gestação ou lactante;
- f) Fazer uso crônico de medicações que podem alterar a resposta dos tecidos periodontais;
- g) Ter indicação de profilaxia antibiótica para procedimentos odontológicos;
- h) Apresentar histórico de reação alérgica à amoxicilina, metronidazol ou claritromicina.

3.5 Critérios de saída

- a) Pacientes que, por qualquer motivo, fizerem uso de drogas antibióticas e/ou anti-inflamatórias durante o período do estudo;
- b) Pacientes que voluntariamente decidirem abandonar a pesquisa.

3.6 Delineamento do estudo

Estudo clínico, controlado, randomizado, paralelo, prospectivo, triplo-cego, com acompanhamento de seis meses.

3.7 Terapia inicial

Todos os pacientes passaram por uma terapia inicial, constituída por adequação do meio bucal. Primeiramente, os pacientes receberam informações sobre o seu estado periodontal. Em seguida, receberam instrução de higiene oral e remoção de biofilme e cálculo supragengival. A seguir, todos os dentes condenados foram extraídos e os que necessitavam de tratamento endodôntico foram submetidos a primeira fase. Cavidades abertas foram escariadas e seladas com restauração provisória de cimento de ionômero de vidro e excessos de material restaurador foram removidos.

3.8 Randomização, ocultamento da randomização e cegamento

A randomização foi feita da seguinte forma: um pesquisador (NC) gerou uma sequência aleatória em computador para alocar aleatoriamente os pacientes em cada grupo. Essa sequência foi colocada em envelopes pardos/opacos que foram selados. Cada envelope recebeu o número do paciente que receberia o tratamento, que foi revelado imediatamente antes da sessão de debridamento. Essa medida de colocar o tratamento que cada paciente iria receber em um envelope pardo/opaco teve como objetivo ocultar a sequência de randomização (*allocation concealment*) da pessoa responsável pelo recrutamento dos pacientes (MS), do pesquisador responsável pelo tratamento (NA) e pelo pesquisador responsável pela aferição dos parâmetros clínicos (CA), caracterizando o cegamento do estudo.

As medidas de randomização e ocultamento da randomização foram

feitas de acordo com as normas do CONSORT 2010 (Moher et al., 2010) e do SPIRIT 2013 (Chan et al., 2013).

3.9 Tratamento

Imediatamente antes do debridamento periodontal ultrassônico (DPU), os pacientes foram designados para um dos seguintes grupos, conforme a randomização:

- a) Grupo AMX + MET (n=23): DPU associado ao emprego de amoxicilina (500 mg, de 8/8 h) e metronidazol (400 mg, de 8/8h), ambos por 7 dias - (DPU+MET+AMX);
- b) Grupo CLM (n=23): DPU associado ao emprego de claritromicina (500 mg, de 12/12 h, durante 7 dias) - (DPU+CLM).

Os medicamentos foram preparados em farmácia de manipulação (Nostra Fórmula ou Terapêutica, São José dos Campos, SP, Brasil). Embalagens descaracterizadas contendo os comprimidos dos antibióticos, visando o cegamento do estudo, foram entregues pelo pesquisador NC de acordo com a terapia indicada na randomização por ele realizada. A primeira dose dos antibióticos foi administrada imediatamente antes da sessão de debridamento periodontal, na presença do pesquisador que realizou a randomização (NC).

Após a randomização, os pacientes receberam debridamento periodontal ultrassônico de boca toda em sessão única (DPU) (Wennström et al., 2005). Para tal, os pacientes foram anestesiados e receberam debridamento periodontal com um equipamento de ultrassom (Cavitron – Dentsply EUA) com pontas

específicas para raspagem subgengival (UI25KSF10S, Hu-Friedy). Todos os sítios apresentando doença periodontal foram instrumentados nesta sessão, que foi realizada por um único operador (NA) treinado, cego para a alocação dos pacientes e diferente do avaliador (CA), do pesquisador responsável pela randomização (NC) e do pesquisador responsável pelo recrutamento dos pacientes (MS).

A decisão de se utilizar claritromicina por um período de sete dias, diferentemente do regime de três dias empregado por Pradeep e Kathariya (2011), foi tomada de modo a padronizar o tempo de administração dos fármacos e também devido ao fato de ainda não se estar estabelecido qual é o melhor protocolo de utilização de claritromicina no tratamento da periodontite, seja crônica ou agressiva.

Os pacientes retornaram mensalmente para profilaxia. Nessas consultas, as instruções de higiene oral eram reforçadas.

3.10 Medidas clínicas

Todas as medidas clínicas foram realizadas por um único pesquisador (CA) previamente calibrado para as medidas e que estava cego em relação ao tratamento recebido pelos pacientes.

As avaliações foram realizadas previamente ao tratamento (*baseline*), três e seis meses após. Os seguintes parâmetros foram avaliados: 1) profundidade de sondagem (PS): medida do fundo da bolsa até a margem gengival; 2) nível de inserção clínica (NIC): medida do fundo da bolsa até a junção cimento-esmalte; 3) recessão gengival (RG): medida da junção cimento-esmalte até a margem gengival; 4) índice de placa (IP) e 5) índice gengival (IG).

As medidas de PS, NIC e RG foram realizadas em 6 sítios ao redor do dente. Os parâmetros clínicos foram mensurados com sonda periodontal Carolina do Norte (UNC - Hu-Friedy).

3.11 Medidas de efeitos adversos e adesão ao tratamento medicamentoso

Após sete dias da terapia, os pacientes retornaram para preenchimento de formulário de autorrelato de possíveis efeitos adversos do tratamento medicamentoso. O questionário foi baseado em seis reações específicas (mal-estar, tontura, sonolência, diarreia, coceira e erupção cutânea), como preconizado por Martys (1982). Na entrega do medicamento, o paciente foi esclarecido em se atentar a esses sintomas. Além disso, os pacientes foram solicitados a retornar os frascos fornecidos para contagem de eventuais comprimidos remanescentes e avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso.

3.12 Análise estatística

Foi realizada a análise pelo método *Per Protocolol* (Moher et al., 2010; Gupta, 2011; Day, 2008). Média e desvio-padrão foram calculados em cada um dos parâmetros.

Os parâmetros PS, NIC, RG, IP e IG de boca toda foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para avaliação da distribuição desses dados, e em seguida, submetidos ao teste de variância para comparação tanto inter quanto intra-grupo.

Além disso, o número de bolsas ≥ 5 mm, a frequência de fechamento dessas bolsas, a média de redução na PS e o ganho no NIC dessas bolsas foram avaliados antes e após a terapia fazendo análises intra e inter-grupo. A frequência de efeitos adversos foi comparada entre os grupos pelo teste Qui-quadrado.

4 RESULTADO

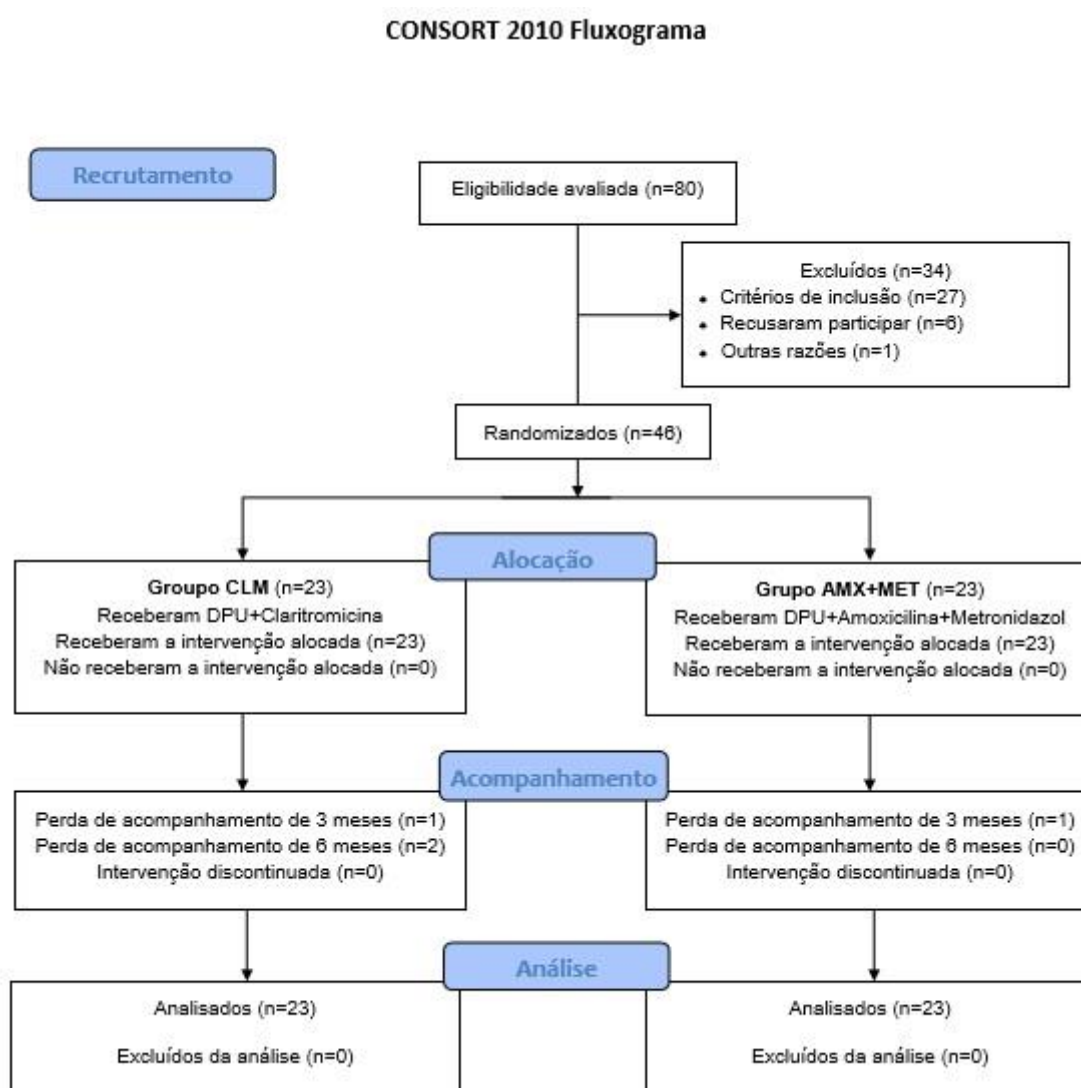
4.1 Calibração do examinador

Inicialmente, 10 pacientes com PAgG foram selecionados. O examinador (CA) mediu a profundidade de sondagem e o nível clínico de inserção desses 10 pacientes duas vezes em um intervalo de 24 h. Em seguida, as medidas foram submetidas ao teste de correlação intra-classe e o examinador foi julgado calibrado por ter atingido uma concordância de 92% entre as medidas, uma vez que o mínimo exigido era de 90%.

4.2 Dados clínicos e demográficos

A Figura 1 representa o fluxograma do estudo, desde o recrutamento de possíveis participantes até a análise estatística. Inicialmente, foram selecionados 80 pacientes. Desses, 27 não atenderam aos critérios de inclusão, seis se recusaram a participar do estudo e um necessitava de profilaxia antibiótica, totalizando 34 exclusões. Os 46 pacientes restantes foram alocados conforme a randomização em um dos dois grupos, cada um com 23 participantes. Todos os participantes foram incluídos na análise realizada pelo método *Peer-protocol*.

Figura 1 – Fluxograma do estudo



Os dados iniciais dos participantes estão representados na Tabela 1. No grupo CLM, quatro participantes eram do gênero masculino e 19 do gênero feminino, enquanto que no grupo AMX + MET, sete eram do gênero masculino e 16 do gênero feminino. A idade média dos pacientes foi de $35,5 \pm 4,6$ anos e $33 \pm 5,5$ anos nos grupos CLM e AMX + MET, respectivamente. Quanto a média do número de dentes, o grupo CLM apresentou $25,4 \pm 3,4$ dentes e o grupo AMX + MET apresentou $25,4 \pm 2,6$ dentes. A profundidade de sondagem

média (mm) de boca toda do grupo CLM foi $3,41 \pm 0,3$ e do grupo AMX + MET foi $3,44 \pm 0,6$.

Tabela 1 - Parâmetros clínicos e demográficos dos grupos no *baseline* (n = 46)

	CLM (n=23)	AMX + MET (n=23)	p value
Idade (média±DP)	33,5 ± 4,6	33 ± 5,5	0,9*
Número de dentes	25,4 ± 3,4	25,4 ± 2,6	0,5*
Gênero (m/f)	4/19	7/16	0,5†
PS (mm)	3,41 ± 0,3	3,44 ± 0,6	0,9*
RG (mm)	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,3	0,7*
NIC (mm)	3,62 ± 0,4	3,69 ± 0,7	0,6
IG (%)	43,7 ± 8,3	53,44 ± 17,4	0,002*
IP (%)	37 ± 13,5	23,2 ± 14,2	0,001

m, masculino; f, feminino; PS, profundidade de sondagem; RG, recessão gengival; NIC, nível de inserção clínica; IG, índice gengival; IP, índice de placa. p value, Teste t para variáveis independentes; *Teste Mann-Whitney Rank Summ; †Teste X².

As médias dos parâmetros clínicos de boca toda durante os períodos de acompanhamento estão descritas na Tabela 2. Após seis meses do tratamento, houve redução estatisticamente significativa intragrupo em todos os parâmetros clínicos, em ambos os grupos. A redução média na PS (mm) do grupo CLM foi $0,71 \pm 0,38$, enquanto que no grupo AMX + MET foi $0,84 \pm 0,57$. O ganho no NIC (mm) foi de $0,62 \pm 0,38$ e $0,69 \pm 0,53$ nos grupos CLM e AMX + MET,

respectivamente. Nenhuma diferença estatisticamente significativa intergrupo pôde ser observada passados três e seis meses.

Tabela 2 - Média \pm DP dos parâmetros clínicos de boca toda (n = 46)

Parâmetro clínico	Período	CLM (n = 23)	AMX + MET (n = 23)	p value
PS (mm)	Baseline	3,41 \pm 0,3 Aa	3,44 \pm 0,6 Aa	0,9
	3 meses	2,7 \pm 0,2 Ab	2,5 \pm 0,3 Ab	0,1
	6 meses	2,7 \pm 0,26 Ab	2,6 \pm 0,3 Ab	0,3
	PS (Δ)	0,71 \pm 0,38	0,84 \pm 0,57	0,5*
NIC (mm)	Baseline	3,62 \pm 0,4 Aa	3,69 \pm 0,7 Aa	0,6
	3 meses	3,0 \pm 0,4 Ab	2,94 \pm 0,5 Ab	0,5
	6 meses	3,0 \pm 0,4 Ab	3,0 \pm 0,5 Ab	0,4
	Ganho no NIC (Δ)	0,62 \pm 0,38	0,69 \pm 0,53	0,7*
RG (mm)	Baseline	0,2 \pm 0,2 Aa	0,24 \pm 0,3 Aa	0,7
	3 meses	0,34 \pm 0,4 Ab	0,38 \pm 0,38 Ab	0,7
	6 meses	0,35 \pm 0,42 Ab	0,41 \pm 0,4 Ab	0,6
IG (%)	Baseline	43,7 \pm 8,3 Aa	53,4 \pm 17,4 Ba	0,002
	3 meses	24,8 \pm 9,8 Ab	30,2 \pm 9,3 Ab	0,5
	6 meses	23,3 \pm 9,3 Ab	27,3 \pm 8,3 Ab	0,2
IP (%)	Baseline	37 \pm 13,5 Aa	23,2 \pm 14,2 Ba	0,001
	3 meses	33,1 \pm 13,6 Ab	30,5 \pm 15,6 Ab	0,1
	6 meses	27 \pm 11,1 Ab	31,64 \pm 18,9 Ab	0,2

Letras diferentes (maiúsculas na horizontal e minúsculas na vertical) indicam diferenças estatisticamente significantes (ANOVA Two-way Repeated Measures/Teste de Tukey, $p < 0,05$). PS, profundidade de sondagem; NIC, nível de inserção clínica; RG, recessão gengival; IG, índice gengival; IP, índice de placa. *Comparação intergrupo: Teste Mann-Whitney Rank Sum.

A Tabela 3 descreve a estratificação de bolsas moderadas (PS entre 5 e 6 mm) e profundas (PS \geq 7 mm) em sítios não localizados em região de furca. Foi observada melhora estatisticamente significativa intragrupo em todos os

parâmetros avaliados aos três e seis meses em relação ao *baseline*, porém sem diferença estatisticamente significativa entre os protocolos antibióticos. A redução no número de bolsas moderadas (PS entre 5 e 6 mm) foi de $13,4 \pm 10,2$ e $15,3 \pm 12,7$, respectivamente nos grupos CLM e AMX + MET. Em relação ao número de bolsas profundas (PS ≥ 7 mm), a redução no número de bolsas do grupo CLM foi de $5,82 \pm 5,4$ e de $6,61 \pm 8,8$ no grupo AMX + MET. Na análise da média de PS (mm) de bolsas moderadas, foi notada uma redução de $1,79 \pm 0,5$ e $1,95 \pm 0,8$ respectivamente nos grupos CLM e AMX + MET. Nas bolsas profundas, a redução na média de PS (mm) no grupo CLM foi de $3,14 \pm 1,3$ e $3,53 \pm 1,1$ no grupo AMX + MET. Em relação ao NIC (mm) de bolsas moderadas houve um ganho de $1,54 \pm 0,5$ no grupo CLM e $1,53 \pm 0,9$ no grupo AMX + MET. Em bolsas profundas o ganho no NIC (mm) foi de $2,94 \pm 1,6$ e $3,17 \pm 1$ nos grupos CLM e AMX + MET, respectivamente.

A Tabela 4 mostra o número, a média de PS e a porcentagem de bolsas residuais (PS ≥ 5 mm e sangramento à sondagem) por paciente. Foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre o *baseline* e os períodos de três e seis meses, porém sem diferença intergrupo. A redução na porcentagem de sítios afetados por doença foi de $17,2 \pm 9,6$ no grupo CLM e de $19,4 \pm 13,9$ no grupo AMX + MET.

Os efeitos adversos resultantes da administração dos protocolos antibióticos CLM e AMX + MET estão representados na Tabela 5. Os dados revelaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na ocorrência de efeitos adversos. Nenhum paciente relatou o desenvolvimento de feridas na pele e cinco participantes de cada grupo relataram não terem desenvolvido nenhum efeito adverso.

Tabela 3 – Estratificação das bolsas não localizadas em áreas de furca

Parâmetro clínico	Período	CLM	AMX + MET	<i>p</i> value
Número de sítios com bolsas moderadas (PS = 5 a 6 mm)	Baseline	19,9 ± 10,6 Aa	19,9 ± 12,6 Aa	0,9
	3 meses	5,2 ± 5,8 Ab	5 ± 4,1 Ab	0,9
	6 meses	6,5 ± 6,4 Ab	4,6 ± 4,3 Ab	0,4
	Redução (Δ)	13,4 ± 10,2	15,3 ± 12,7	0,6*
PS das bolsas moderadas (PS = 5 a 6 mm)	Baseline	5,34 ± 0,1 Aa	5,4 ± 0,2 Aa	0,6
	3 meses	3,55 ± 0,5 Ab	3,35 ± 0,6 Ab	0,1
	6 meses	3,55 ± 0,5 Ab	3,45 ± 0,8 Ab	0,4
	Redução (Δ)	1,79 ± 0,5	1,95 ± 0,8	0,4†
NIC das bolsas moderadas (NIC = 5 a 6 mm)	Baseline	5,66 ± 0,5 Aa	5,62 ± 0,4 Aa	0,8
	3 meses	4,19 ± 0,9 Ab	3,89 ± 0,9 Ab	0,2
	6 meses	4,12 ± 0,8 Ab	4,09 ± 1,1 Ab	0,8
	Ganho no NIC (Δ)	1,54 ± 0,5	1,53 ± 0,9	0,9*
Número de sítios com bolsas profundas (PS ≥ 7 mm)	Baseline	6,47 ± 5,35 Aa	7,78 ± 8,8 Aa	0,3
	3 meses	0,73 ± 1,3 Ab	1 ± 1,4 Ab	0,8
	6 meses	0,65 ± 1,3 Ab	1,17 ± 1,8 Ab	0,6
	Redução (Δ)	5,82 ± 5,4	6,61 ± 8,8	0,5*
PS das bolsas profundas (PS ≥ 7 mm)	Baseline	7,58 ± 0,6 Aa	7,86 ± 1 Aa	0,4
	3 meses	4,26 ± 1,9 Ab	4,68 ± 1,8 Ab	0,2
	6 meses	4,44 ± 1,4 Ab	4,33 ± 1,2 Ab	0,7
	Redução (Δ)	3,14 ± 1,3	3,53 ± 1,1	0,3†
NIC das bolsas profundas (NIC ≥ 7 mm)	Baseline	7,92 ± 0,9 Aa	8,03 ± 1,1 Aa	0,8
	3 meses	4,79 ± 1,6 Ab	5,14 ± 1,7 Ab	0,4
	6 meses	4,98 ± 1,6 Ab	4,86 ± 1,3 Ab	0,7
	Ganho no NIC (Δ)	2,94 ± 1,6	3,17 ± 1	0,2*

Letras diferentes (maiúsculas na horizontal e minúsculas na vertical) indicam diferenças estatisticamente significantes (ANOVA Two-way Repeated Measures/Teste de Tukey, $p < 0,05$). PS, profundidade de sondagem; NIC, nível de inserção clínica. *Comparação inter-grupo – Teste Mann-Whitney Rank Sum. †Comparação intergrupo – Teste *t*.

Tabela 4 - Bolsas residuais (PS \geq 5 mm com sangramento à sondagem)

		CLM	AMX + MET	<i>p</i> value
Número de sítios com PS \geq 5 mm	Baseline	36,8 \pm 16,3 Aa	38,5 \pm 20,9 Aa	0,6
	3 meses	9,1 \pm 8,3 Ab	9,6 \pm 6,9 Ab	0,9
	6 meses	10,7 \pm 9,1 Ab	9,1 \pm 7,5 Ab	0,6
	Redução (Δ)	26,1 \pm 15,2	29,4 \pm 21,88	0,8*
Média da PS de sítios \geq 5 mm	Baseline	5,9 \pm 0,4 Aa	6 \pm 0,7 Aa	0,8
	3 meses	5,2 \pm 1,2 Ab	4,9 \pm 2 Ab	0,3
	6 meses	5,3 \pm 0,4 Ab	4,6 \pm 2,2 Ab	0,08
	Redução (Δ)	0,6 \pm 0,3	1,4 \pm 2,2	0,09*
% de sítios com PS \geq 5 mm	Baseline	23,8 \pm 9,4 Aa	25,2 \pm 13,2 Aa	0,5
	3 meses	5,7 \pm 4,9 Ab	6,18 \pm 4,1 Ab	0,9
	6 meses	6,6 \pm 5,4 Ab	5,8 \pm 4,5 Ab	0,5
	Redução (Δ)	17,2 \pm 9,6	19,4 \pm 13,9	0,8*

Letras diferentes (maiúsculas na horizontal e minúsculas na vertical) indicam diferenças estatisticamente significantes (ANOVA Two-way Repeated Measures/Teste Tukey, $p < 0.05$). PS, profundidade de sondagem. *Teste Mann-Whitney Rank Sum.

Tabela 5 – Ocorrência de efeitos adversos

	CLM	AMX + MET	<i>p</i> value
Dor de cabeça	2	1	1,0
Dor de estômago	3	4	1,0
Náusea/vômito	6	3	0,45
Gosto metálico	13	7	0,1*
Diarreia/dor abdominal	3	3	1,0
Sonolência	3	2	1,0
Coceira	0	1	1,0
Feridas na pele	0	0	1,0
Nenhum	5	5	1,0

p value, comparação intergrupo – Teste Exato de Fisher. *Teste de X².

A adesão ao tratamento medicamentoso é mostrada na Tabela 6. Deixaram de tomar algum comprimido da medicação, respectivamente, quatro e três pacientes, dos grupos CLM e AMX + MET. Dois pacientes interromperam o tratamento medicamentoso no grupo AMX + MET devido a ocorrência de dor de estômago e vômito, enquanto que no grupo CLM não houve interrupção no uso da medicação por nenhum paciente.

Tabela 6 – Adesão ao tratamento medicamentoso

	CLM	AMX + MET	<i>p</i> value
Nº de pacientes que deixaram de tomar algum comprimido	4	3	1,0
Nº de pacientes que interromperam o tratamento	0	2	0,5

p value, comparação intergrupo – Teste Exato de Fisher.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo clínico controlado randomizado avaliou a resposta clínica periodontal diante do uso da associação amoxicilina + metronidazol *versus* claritromicina como adjuvantes ao debridamento periodontal ultrassônico de boca toda em sessão única no tratamento de periodontite agressiva generalizada. Os resultados mostraram equivalência entre os protocolos antibióticos utilizados e, portanto, adotamos a hipótese nula.

Os benefícios do uso de antibióticos sistêmicos no tratamento não-cirúrgico de pacientes com periodontite agressiva foram recentemente reportados em revisões sistemáticas (Sgolastra et al., 2012; Zandbergen et al., 2013; Rabelo et al., 2015).

Estudos anteriores demonstram que a combinação AMX + MET associada à terapia mecânica periodontal, seja feita na forma de quadrantes ou debridamento ultrassônico de boca toda em sessão única, promove efeitos adicionais quando comparada à terapia mecânica como forma única de tratamento (Guerrero et al., 2005; Xajigeorgiou et al., 2006; Mestnik et al., 2010; Yek et al., 2010; Aimetti et al., 2012; Griffiths et al., 2011; Casarin et al., 2012; Sgolastra et al., 2012; Zandbergen et al., 2013; Rabelo et al., 2015). Essa associação de antibióticos tem sido bastante empregada por demonstrar efetividade contra *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), um dos principais patógenos associados à PAg. Em um estudo de 1994, Pavicić et al. demonstraram haver sinergismo entre AMX e MET na redução da contagem de Aa.

Em busca de alternativas à associação AMX + MET, Andere (2016) realizou o primeiro estudo clínico controlado randomizado avaliando o efeito do uso da claritromicina por 3 dias como adjuvante ao tratamento não-cirúrgico de

pacientes com PAgG. Os resultados revelaram uma maior ação da CLM em bolsas profundas em comparação ao grupo placebo. A CLM é um macrolídeo de amplo espectro de ação com efetividade contra Aa, Pg, *Prevotella* spp e *Fusobacterium nucleatum* (Piccolomini et al., 1998; Mosca et al., 2007).

No presente estudo, a utilização da CLM por um período de 7 dias trouxe resultados semelhantes aos do protocolo AMX + MET. Foi observado melhora estatisticamente significativa intragrupo em todos os parâmetros clínicos analisados, sem diferenças entre os grupos. Até o presente momento, este foi o estudo clínico controlado randomizado com o maior número de pacientes (n=46) portadores de PAgG que comparou a utilização de dois protocolos antibióticos diferentes.

Guerreiro et al. (2005) realizaram o primeiro estudo clínico controlado randomizado com objetivo de avaliar o efeito adjuvante da combinação AMX + MET no tratamento de PAgG. Os autores selecionaram 41 pacientes, os quais foram submetidos à terapia não-cirúrgica através de debridamento periodontal ultrassônico de boca toda em sessão única. Adicionalmente, foram administrados 500 mg de AMX e 500 mg de MET, de 8/8 h, por 7 dias, no grupo teste, enquanto que o outro grupo recebeu placebo com a mesma posologia. Os resultados do nosso grupo AMX + MET estão de acordo com os encontrados no referido estudo. Em relação às bolsas inicialmente moderadas, nossos resultados demonstraram uma redução média na PS (mm) de $1,95 \pm 0,8$ (*baseline*: $5,4 \pm 0,2$; 6 meses: $3,45 \pm 0,8$) e ganho no NIC (mm) de $1,53 \pm 0,9$ (*baseline*: $5,62 \pm 0,4$; 6 meses: $4,09 \pm 1,1$). No estudo de Guerrero et al. (2005), esses valores foram, respectivamente, de 1,5 (*baseline*: $5,02$; 6 meses: $3,5$) e 0,8 (*baseline*: $5,7$; 6 meses: $4,9$). Em bolsas inicialmente profundas, no nosso estudo, a redução média na PS (mm) foi de $3,53 \pm 1,1$ (*baseline*: $7,86 \pm 1$; 6 meses: $4,33 \pm 1,2$), e o ganho no NIC (mm) foi de $3,17 \pm 1$ (*baseline*: $8,03 \pm 1,1$; 6 meses: $4,86 \pm 1,3$). Em comparação ao estudo anteriormente citado, esses

valores foram 3,1 (*baseline*: 7,7; 6 meses: 4,6) e 2,3 (*baseline*: 8,1; 6 meses: 5,8). Os dados de Guerrero et al. (2005) foram reportados em termos de mediana e alcance inter-quartil.

Em 2012, Aimetti et al. selecionaram 39 pacientes com PAgG os quais foram submetidos à terapia não-cirúrgica através de debridamento periodontal ultrassônico de boca toda em sessão única seguido de desinfecção da cavidade oral, língua, faringe e bolsas com clorexidina. Como adjuvante, foram prescritos 500 mg de AMX e 500 mg de MET, de 8/8 h, por 7 dias, no grupo teste, enquanto que o outro grupo recebeu placebo na mesma posologia. No grupo que recebeu antibiótico, observou-se em bolsas inicialmente moderadas uma redução média na PS (mm) de $1,8 \pm 0,3$ (*baseline*: $4,7 \pm 0,2$; 6 meses: $2,9 \pm 0,5$) e um ganho no NIC (mm) de $1,6 \pm 0,3$ (*baseline*: $5 \pm 0,4$; 6 meses: $3,4 \pm 0,4$). Em bolsas inicialmente profundas, houve uma redução média na PS (mm) de $3,1 \pm 0,6$ (*baseline*: $6,9 \pm 0,7$; 6 meses: $3,8 \pm 0,8$) e ganho no NIC (mm) de $3 \pm 0,7$ (*baseline*: $7,7 \pm 0,7$; 6 meses: $4,7 \pm 0,8$). Os nossos resultados se mostraram similares aos de Aimetti et al. (2012), conforme especificado no parágrafo anterior.

Andere (2016) selecionou 40 pacientes com PAgG. Além do debridamento periodontal ultrassônico, o grupo teste recebeu 500 mg de CLM, de 12/12 h, por 3 dias, e o outro grupo recebeu placebo na mesma posologia. Nesse estudo, houve diferença estatisticamente significativa intergrupo somente na redução da PS aos 6 meses, favorável ao grupo que recebeu CLM. Para bolsas inicialmente moderadas, o resultado do nosso grupo CLM para redução na PS (mm) foi de $1,79 \pm 0,5$ (*baseline*: $5,34 \pm 0,1$; 6 meses: $3,55 \pm 0,5$) e para ganho no NIC (mm) foi de $1,54 \pm 0,5$ (*baseline*: $5,66 \pm 0,5$; 6 meses: $4,12 \pm 0,8$), enquanto que no estudo citado esses valores foram, respectivamente, de $1,98 \pm 0,4$ (*baseline*: $5,22 \pm 0,14$; 6 meses: $3,24 \pm 0,39$) e $1,95 \pm 0,4$ (*baseline*: $5,34 \pm 0,3$; 6 meses: $3,41 \pm 0,42$). Em bolsas inicialmente profundas, nosso estudo

mostrou redução na PS (mm) de $3,14 \pm 1,3$ (*baseline*: $7,58 \pm 0,6$; 6 meses: $4,44 \pm 1,4$) e ganho no NIC (mm) de $2,94 \pm 1,6$ (*baseline*: $7,92 \pm 0,9$; 6 meses: $4,98 \pm 1,6$), enquanto que Andere (2016) mostrou, respectivamente, para os mesmos parâmetros, $3,9 \pm 1,7$ (*baseline*: $7,93 \pm 0,9$; 6 meses: $4 \pm 1,7$) e $3,4 \pm 1,6$ (*baseline*: $8 \pm 0,95$; 6 meses: $4,6 \pm 1,3$).

Sabe-se que bolsas periodontais que apresentam $PS \geq 5$ mm e sangramento à sondagem são um fator de risco para perda futura de inserção (Renvert, Persson 2002; Matulienė et al., 2008) e podem determinar a necessidade de retratamento (Del Peloso Ribeiro et al., 2008; Ribeiro Edel et al., 2009). No presente estudo, foi observada diminuição significativa no número de bolsas periodontais em ambos os grupos aos 6 meses (CLM: 70,92%; AMX + MET: 76,36%), sem diferença estatisticamente significativa entre eles, sugerindo que os dois protocolos antibióticos são igualmente capazes de diminuir a quantidade de sítios que irão requerir uma segunda abordagem de tratamento.

Em relação a frequência de efeitos adversos relatada pelos pacientes, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, apesar de ter havido uma diferença numérica que a princípio chama a atenção, no caso, a ocorrência de gosto metálico, relatada por 13 pacientes do grupo CLM e 7 pacientes do grupo AMX + MET. Em ambos os grupos, 78,26% dos pacientes relataram a ocorrência de ao menos um efeito adverso. A impressão pessoal dos autores a partir do relato dos pacientes foi que a ocorrência de efeitos adversos no grupo CLM foi semelhante aos do grupo AMX + MET, porém com maior intensidade e duração no segundo grupo, o que levou dois pacientes do grupo AMX + MET a interromperem o tratamento medicamentoso devido a ocorrência de dor de estômago e vômito, enquanto que no grupo CLM não houve interrupção no uso da medicação por nenhum paciente. Todavia, não foi feita uma análise objetiva da intensidade dos efeitos adversos.

O custo dos medicamentos foi bem parecido. A dose total por paciente de CLM custou R\$64,47 e de AMX + MET custou R\$64,11. Cabe ressaltar que os medicamentos foram preparados em grandes quantidades em farmácia de manipulação, portanto, o custo real que o paciente teria se fosse adquirir o necessário para o seu tratamento pode ser diferente.

Desta forma, os achados deste estudo demonstraram que a CLM (500 mg, 12/12 h, por 7 dias) pode representar uma alternativa ao protocolo AMX (500 mg, 8/8 h, por 7 dias) + MET (400 mg, 8/8 h, por 7 dias) como adjuvantes a terapia não-cirúrgica no tratamento de PAgG. Contudo, os resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que a comparação dos resultados obtidos neste estudo com outros da literatura encontra algumas barreiras, como o emprego de diferentes dosagens de AMX (250, 375, 500 mg) e MET (250, 400, 500 mg), bem como o regime de administração de 7, 10 ou até 14 dias. Outra barreira é a ausência de avaliação microbiológica e/ou de citocinas pró-inflamatórias, o que poderia complementar a análise de dados.

6 CONCLUSÃO

Os resultados revelaram que a utilização da claritromicina se mostrou equivalente a associação de amoxicilina + metronidazol como adjuvantes ao debridamento periodontal ultrassônico de boca toda em sessão única e sugerem que o seu emprego pode ser uma alternativa no tratamento de pacientes com periodontite agressiva generalizada.

REFERÊNCIAS*

Aimetti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G. Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2012;39:284-94. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01795.x. PMID: 22220822.

American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2015 Jul;86(7):835-8. doi:10.1902/jop.2015.157001. PMID: 26125117.

Andere NMRB. Claritromicina como adjuvante ao debridamento periodontal no tratamento de periodontite generalizada: estudo controlado randomizado [dissertação]. São José dos Campos (SP): Instituto de Ciência e Tecnologia, Unesp – Univ Estadual Paulista; 2016.

Ardila CM, Granada MI, Gúsman IC. Antibiotic resistance of subgingival species in chronic periodontitis patients. *J Periodontol Res*. 2010;45:557-63. doi:10.1111/j.1600-0765.2010.01274.x. PMID: 20546113.

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4:1-6. doi:10.1902/annals.1999.4.1.1. PMID: 4492242.

ASA physical status classification system [internet]; 2014 [último acesso em 2016 Nov 14]. Disponível em: <http://www.asahq.org/~media/sites/asahq/files/public/resources/standards-guidelines/asa-physical-status-classification-system.pdf>.

Burrell RC, Walters JD. Distribution of systemic clarithromycin to gingiva. *J Periodontol*. 2008;79:1712-8. doi:10.1902/jop.2008.080013. PMID: 18771373.

Casarin RCV, Del Peloso Ribeiro E, Sallun EA, Nociti FH, Gonçalves RB, Casati MZ. The combination of amoxicillin/metronidazole improves clinical and microbiological results of one-stage, full mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol*. 2012;83:988-98. doi:10.1902/jop.2012.110513. PMID: 22288485.

* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [atualizado 04 nov 2015; acesso em 25 jun 2016]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Chan A, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2013;158:200-7. doi:10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583. PMID: 23295957.

Chou CH, Walters JD. Clarithromycin transport by gingival fibroblasts and epithelial cells. *J Dent Res.* 2008;87:777-81. PMID: 18650552.

Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol.* 1996;1:443-90. doi:10.1902/annals.1996.1.1.443. PMID: 9118268.

Conselho Federal de Odontologia. Código de ética odontológica [internet]. Rio de Janeiro: Conselho Federal de Odontologia; 2006 [acesso em 2016 Set 01]. 15 p. Disponível em: http://cfo.org.br/wp-content/uploads/2012/07/codigo_etica_Atual.pdf.

Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96, de 10 de outubro de 1996. DOU [internet]; 1996 [acesso em 2016 Set 01]. 4 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html

Day S. Analysis Issues, ITT, Post-Hoc, and Subgroups [internet]. Johns Hopkins University; 2008 [acesso em 2016 Set 01]. 31 p. Disponível em: http://ocw.jhsph.edu/courses/BiostatMedicalProductRegulation/biomed_lec7_day.pdf.

Del Peloso Ribeiro E, Bittencourt S, Sallum EA, Nociti FH, Gonçalves RB, Casati MZ. Periodontal debridement as a therapeutic approach for severe chronic periodontitis: a clinical, microbiological and immunological study. *J Clin Periodontol.* 2008;35(9):789-98. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01292.x. PMID: 18647203.

Griffiths GS, Ayob R, Guerrero A, Nibali L, Suvan J, Moles DR, et al. Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis at initial therapy or retreatment. A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2011;38:43-9. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01632.x. PMID: 21062335.

Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2005;32:1090-107. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00814.x. PMID: 16174275.

- Gupta SK. Intention-to-treat concept: a review. *Perspect Clin Res.* 2011 Jul;2(3):109-12. doi:10.4103/2229-3485.83221. PMID: 21897887.
- Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8:115-81. doi:10.1902/annals.2003.8.1.115. PMID: 14971252.
- Haffajee AD, Teles RP, Socransky SS. The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. *Periodontol 2000.* 2006;42:219-58. doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00191.x. PMID: 16930312.
- Hujoel PP, White BA, Garcia RI, Listgarten MA. The dentogingival surface area revisited. *J Periodontol Res.* 2001;36:48-55. doi:10.1034/j.1600-0765.2001.00011.x. PMID: 11246704.
- Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, et al. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):685-95. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01245.x. PMID: 18549447.
- Martys CR. Monitoring adverse reactions to antibiotics in general practice. *J Epidemiol Community Health.* 1982;36:224-7. doi:10.1136/jech.36.3.224. PMID: 7142889.
- Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EA, Faveri M. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010;37:353-65. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01538.x. PMID: 20447259.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c869. doi:10.1136/bmj.c869. PMID: 22036893.
- Mosca A, Miragloita L, Iodice MA, Abbinante A, Miragliotta G. Antimicrobial profiles of andisolated from periodontal infections in a selected area of southern Italy. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:521-4. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.022. PMID: 17954025.

Pavčić MJ, van Winkelhoff AJ, Pavčić-Temming YA, de Graaff J. Amoxicillin causes an enhanced uptake of metronidazole in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: a mechanism of synergy. *J Antimicrob Chemother.* 1994;34(6):1047-50. PMID: 7730220.

Piccolomini R, Catamo G, Di Bonaventura G. Bacteriostatic and bactericidal in vitro activities of clarithromycin and erythromycin against periodontopathic *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:3000-1. PMID: 9797240.

Pradeep AR, Kathariya R. Clarithromycin, as an adjunct to non surgical periodontal therapy for chronic periodontitis: A double blinded, placebo, controlled, randomized clinical trial. *Oral Biology.* 2011;56:1112-9. doi:0.1016/j.archoralbio.2011.03.021. PMID: 21529775.

Rabelo CC, Feres M, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Tu YK et al. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(7):647-57. doi:10.1111/jcpe.12427. PMID: 26087839.

Rams TE, Degener JE, Van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol.* 2014;85:160-9. doi:10.1902/jop.2013.130142. PMID: 23688097.

Renvert S, Persson GR. A systematic review on the use of residual probing depth, bleeding on probing and furcation status following initial periodontal therapy to predict further attachment and tooth loss. *J Clin Periodontol.* 2002;29(3):82-9; discussão 90-1. PMID: 12787209.

Ribeiro Edel P, Bittencourt S, Zanin IC, Bovi Ambrosano GM, Sallum EA, Nociti FH, et al. Full-mouth ultrasonic debridement associated with amoxicillin and metronidazole in the treatment of severe chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80(8):1254-64. doi:10.1902/jop.2009.080403. PMID: 19656025.

Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2012;83:731-43. doi:10.1902/jop.2011.110432. PMID: 22050545.

Silva-Senem MX, Heller D, Varela VM, Torres MCB, Feres-Filho EJ, Colombo APV. Clinical and microbiological effects of systemic antimicrobials combined to an anti-infective mechanical debridement for the management of aggressive periodontitis: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2013;40:242–51. doi:10.1111/jcpe.12052. PMID: 23297772.

Slots J, Rosling BG. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol*. 1983;10:465-86. doi:10.1111/j.1600-051X.1983.tb02179.x. PMID: 6579058.

Van Winkelhoff AJ, Tjihof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol*. 1992;63:52-7. doi:10.1902/jop.1992.63.1.52. PMID: 1313103.

Van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol*. 2005;32:893-8. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00782.x. PMID: 15998275.

Wennström JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E. Full-mouth ultra-sonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;851–9. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00776.x. PMID: 15998268.

Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2006;33:254-64. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00905.x. PMID: 16553634.

Yek EC, Citan S, Topcuoglu N, Kulekci G, Issever H, Kantarci A. Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2010;81:964-74. doi:10.1902/jop.2010.090522. PMID: 20214441.

Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM, Van der Weijden FA. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontol*. 2013;84(3):332-51. doi:10.1902/jop.2012.120040. PMID: 22612369.

ANEXO – Certificado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

INSTITUTO DE CIÊNCIA E
TECNOLOGIA CAMPUS SÃO
JOSÉ DOS CAMPOS - UNESP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS ANTIBIÓTICOS COMO ADJUNTOS AO DEBRIDAMENTO PERIODONTAL NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM PERIODONTITE AGRESSIVA GENERALIZADA: ESTUDO CONTROLADO RANDOMIZADO

Pesquisador: Mauro Pedrine Santamaria

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 42352115.1.0000.0077

Instituição Proponente: Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos - UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.079.307

Data da Relatoria: 22/05/2015

Apresentação do Projeto:

A periodontite agressiva generalizada é uma condição periodontal que muitas vezes requer a associação da terapia mecânica - raspagem e alisamento radicular (RAR) - com o uso de agentes antimicrobianos para um melhor resultado no tratamento da doença. Diversos estudos mostram a eficácia na utilização da amoxicilina (AMX) e metronidazol (MET) como agentes coadjuvantes a RAR. Em contrapartida, a literatura já aponta que a extensiva utilização destes antimicrobianos poderia gerar resistência bacteriana. Visando novos protocolos,

o presente estudo clínico controlado randomizado terá como objetivo avaliar a resposta clínica periodontal da utilização da claritromicina (CLM) associada à terapia mecânica periodontal no tratamento de pacientes com periodontite agressiva generalizada.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste projeto é avaliar a resposta clínica periodontal diante do uso da claritromicina ou da associação amoxicilina+metronidazol como adjunto da terapia mecânica de debridamento periodontal no tratamento de pacientes com periodontite agressiva generalizada.

INSTITUTO DE CIÊNCIA E
TECNOLOGIA CAMPUS SÃO
JOSÉ DOS CAMPOS - UNESP



Continuação do Parecer: 1.079.307

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Riscos inerentes ao uso de antibióticos

Benefícios: Maior ganho no Nível de Inserção Clínico (NIC), diminuição da profundidade de sondagem (PS) e diminuição do sangramento (IG).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho bem apresentado, pesquisa relevante e grande benefício para os participantes da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentado de acordo com a resolução 466/2012

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado acata o parecer da relatora, aprovando o projeto. O pesquisador deverá apresentar relatório científico de acordo com a resolução 466/2012 e Norma Operacional 01/2013.

SAO JOSE DOS CAMPOS, 26 de Maio de 2015

Assinado por:
Denise Nicodemo
(Coordenador)