UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

NAIRA MARIA REBELATTO BECHARA ANDERE

CLARITROMICINA COMO ADJUVANTE AO DEBRIDAMENTO PERIODONTAL NO TRATAMENTO DE PERIODONTITE AGRESSIVA GENERALIZADA: estudo controlado randomizado.

2016

NAIRA MARIA REBELATTO BECHARA ANDERE

CLARITROMICINA COMO ADJUVANTE AO DEBRIDAMENTO PERIODONTAL NO TRATAMENTO DE PERIODONTITE AGRESSIVA GENERALIZADA: estudo controlado randomizado.

Dissertação apresentada ao curso de Odontologia do Instituto de Ciência e Tecnologia, ICT UNESP – Univ Estadual Paulista, 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 bucal.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria

Coorientadora: Profª Dra. Andrea Carvalho de Marco

São José dos Campos

2016

BANCA EXAMINADORA

Mauro Pedrine Santamaria (Orientador)
Instituto de Ciência e Tecnologia
UNESP – Univ Estadual Paulista
Campus de São José dos Campos

Renato Corrêa Viana Casarin
Instituto de Ciências da Saúde
UNIP
Campus de São Paulo

Antônio Olavo Cardoso Jorge
Instituto de Ciência e Tecnologia
UNESP – Univ Estadual Paulista
Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 7 de janeiro de 2016

Dedicatória

Aos meus pais, Alcides e Nai, por todo apoio e dedicação. Obrigada por estarem comigo em mais uma trajetória cumprida. Vocês foram essenciais nesse caminho e sempre serei imensamente grata. Não há palavras para agradecer-lhes por tudo de bom que ambos fizeram e ainda fazem por mim.

Ao meu avô Amantino (*in memorian*) por sempre me incentivar nos estudos e por toda a sabedoria passada.

Aos meus irmãos, Érico e Vitor, vocês são parte de mim e um dos meus maiores orgulhos. Obrigada pelo apoio e amor incondiconal.

Agradecimentos

À Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

À UNESP - Univ Estadual Paulista, na pessoa do diretor do Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos, Prof. Tit. Estevão Tomomitsu Kimpara e da vice-diretora Profa. Adj. Rebeca Di Nicoló.

Ao Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal, na pessoa da coordenadora Profa. Adj. Juliana Campos Junqueira.

Ao Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria, agradeço por toda a orientação, confiança e dedicação.

À Profa. Adj. Maria Aparecida Neves Jardini, pelo convívio, amizade e dedicação.

À Profa. Dra. Andrea Carvalho de Marco, por toda a atenção.

Ao Prof. Dr. Warley David Kerbauy, por toda a sabedoria passada.

À Marcinha e Jaqueline pelo apoio nas clínicas.

Aos meus colegas e amigos de trabalho, Camila Lopes, Camila Magnoni, Daniela, Marcelo, Vinícius e Thiago. Toda essa caminhada ficou mais leve ao lado de vocês.

À minha amiga, Tamires, por toda a ajuda nos trabalhos.

Aos meus grandes amigos, de graduação e mestrado, Felipe, Camila Augusto, Marcus Vinícius e Stephanie. Vocês foram parte importante nesta fase e sempre serei grata por toda a amizade e lealdade.

Às minhas grandes amigas, Nídia e Cássia, minhas irmãs do trabalho e da vida. Obrigada por todo o apoio e dedicação. Sem vocês não seria possível toda essa caminhada.

Ao meu amigo e companheiro, Rodolfo Rangel, sou imensamente grata por toda a paciência e confiança. Você foi parte importante disso tudo.

SUMÁRIO

RESUMO 8

ABSTRACT 9

1 INTRODUÇÃO 10

2 REVISÃO DE LITERATURA 14

2.1Periodontite agressiva: definição e classificação..... 14

2.2 Periodontite agressiva: etiologia e epidemiologia..... 16

2.2.1 Etiologia bacteriana 16

2.2.2 Aspectos genéticos 17

2.2.3 Epidemiogia..... 18

2.3 Periodontite agressiva: características..... 19

2.4 Tratamento..... 20

2.5 Antibióticos sistêmicos..... 22

3 PROPOSIÇÃO..... 31

4 MATERIAL E MÉTODOS..... 32

5 RESULTADOS..... 40

6 DISCUSSÃO..... 47

7 CONCLUSÃO..... 53

8 REFERÊNCIAS..... 54

ANEXOS..... 65

Andere NMRB. Claritromicina como adjuvante ao debridamento periodontal no tratamento de periodontite agressiva generalizada: estudo controlado randomizado [Dissertação]. São José dos Campos (SP): Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP – Univ Estadual Paulista; 2015.

RESUMO

O presente estudo clínico controlado randomizado teve como objetivo avaliar a resposta clínica periodontal e os possíveis efeitos adversos da utilização da claritromicina (CLM) associada à terapia mecânica periodontal no tratamento de pacientes com periodontite agressiva generalizada. Para tal, foram selecionados 40 pacientes apresentando periodontite agressiva generalizada que foram distribuídos aleatoriamente, dentro de dois grupos: grupo claritromicina com 20 indivíduos que receberam RAR associado à claritromicina (500 mg – 12/12 horas) durante 3 dias; grupo placebo com 20 indivíduos que receberam RAR associado ao placebo. Foram avaliados profundidade de sondagem (PS), ganho de nível de inserção clínica (NIC) e sangramento à sondagem no baseline, 3 e 6 meses após o procedimento. Quanto aos resultados, ambos os tratamentos obtiveram melhorias clínicas em relação ao baseline, com diferença estatisticamente significativa apenas para redução em PS à favor do grupo claritromicina. Concluímos que o uso da claritromicina associado à terapia mecânia mostra-se superior à terapia padrão ouro para o tratamento de periodontite agressiva generalizada.

Palavras chave:Periodontite agressiva, Claritromicina, Debridamento periodontal.

Andere NMRB. Claritrhromycin as adjuvant to periodontal debridement in the treatment of generalized\ aggressive periodontitis: Randomized clinical trial [Dissertation]. São José dos Campos (SP): Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP – Univ Estadual Paulista; 2015.

ABSTRACT

The present randomized, clinical trial aimed to assess the periodontal clinical response and the possible adverse effects of the clarithromycin combined to periodontal mechanical therapy in the treatment of patients with generalized aggressive periodontitis. To this, 40 patients were select and randomly assigned into two groups: Group clatithromycin with 20 subjects received SRP associated with clarithromycin (500 mg – 12/12 hours) for 3 days; group placebo with 20 subjects received SRP associated with placebo. Probing depth (PD), gain in clinical attachment level (CAL) and bleeding probing were evaluated at baseline, 3 and 6 months post-operatively. As results, both treatments had clinical benefits better than baseline, just differing statistically to PD reduction for the clarithromycin group. It may be concluded that the use of clarithromycin associated with mechanical treatment is better than the gold standard for the treatment of generalized aggressive periodontitis.

Keywords: Aggressive periodontitis, clarithromycin, periodontal debridement.

1 INTRODUÇÃO

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

A literatura aponta que a utilização de agentes antimicrobianos como adjuvantes à terapia periodontal de RAR trazem bons resultados. Diversos estudos demonstram que a combinação de amoxicilina (AMX) e metronidazol (MET) associada à terapia mecânica periodontal, seja feita na forma de quadrantes ou debridamento 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., 2011, 2012; Griffiths et al., 2011; Casarin et al., 2012). Esses efeitos adicionais são maiores ganhos no nível de inserção clínica, maior redução na contagem de microrganismos considerados periodontopatogênicos e maior redução nos níveis de citocinas inflamatórias (Casarin et al., 2012; Silva-Senem et al., 2013). Essa combinação de AMX + MET associada à terapia mecânica periodontal tem sido utilizada com bastante frequência e uma revisão sistemática recente confirma a sua efetividade (Sgolastra et al., 2012).

Entretanto, a utilização desta associação de AMX + MET tem alguns pontos negativos. O principal deles é que sua extensiva utilização poderia gerar resistência bacteriana na microflora periodontal permitindo o crescimento de microrganismos resistentes (Sgolastra et al., 2012). Alguns estudos recentes demonstram essa tendência. Altos níveis de periodontopatógenos resistentes a 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 microflora periodontal, entre elas *A. actinomycetemcomitans* e *Prevotella intermedia/nigrescens* apresentam certa 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. Uma possível droga que pode ser utilizada é a claritromicina (CLM). A CLM é um macrolídeo de amplo espectro de ação que tem efetividade contra periodontopatógenos como *A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis*, Prevoltella spp. e *Fusobacterium nucleatum* (Piccolomini et a., 1998; Mosca et al., 2007). Em estudo clínico randomizado recente, Pradeep e colaboradores (2011) demonstraram que a CLM associada à terapia periodontal mecânica promoveu benefícios adicionais na redução da profundidade de sondagem e ganhos no nível clínico de inserção quando comparados à terapia mecânica sozinha no tratamento de pacientes com periodontite crônica.

Além disso, a CLM possui algumas propriedades importantes que podem ter um efeito positivo no tratamento de pacientes com periodontite agressiva. Estudos recentes demonstraram que a CLM pode se acumular nos fibroblastos e células epiteliais (Chou, Walters, 2008). Essa propriedade pode facilitar a eliminação de patógenos que invadem as células do hospedeiro e assim evitar a possível recolonização do sítio periodontal. Além disso, Burrel e Walters (2008) verificaram que a CLM se concentra mais em áreas gengivais inflamadas que em sadias e seu teor é maior na gengiva do que no plasma, o que pode favorecer a sua ação sobre os microrganismos que tem a propriedade de invadir o tecido periodontal. E por fim, essa é uma droga de regime curto, com duração de 3 dias, o que é uma vantagem em relação aos longos protocolos de 7, 10 ou até 14 dias utilizados na associação de AMX e MET, podendo assim facilitar a adesão do

paciente ao tratamento. A escolha por um regime curto justifica-se pelo fato do antibiótico ser do grupo dos macrolídeos, e de acordo com a literatura, antimicrobianos dessa classe, como a azitromicina, não necessitam de protocolos mais extensos (Emingil G. et al., 2012; Haas et al., 2008; Haas et al., 2012).

No entanto, até onde conhecemos, não há estudos na literatura que avaliaram a efetividade da CLM como adjuvante da terapia mecânica periodontal no tratamento de periodontite agressiva, o que justifica o fato do presente estudo ter a necessidade de um protocolo inicial utilizando placebo, admitindo que a hipótese nula seria uma ausência de benefícios da claritromicina ao comparar com RAR, apenas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Periodontite agressiva: definição e classificação

Doença periodontal já nomeada como “periodontite juvenil” e “periodontite de início rápido”. Termos amplamente usados nas últimas três décadas do século 20 e que retratam algumas características singulares da doença, como sua preferência por indivíduos jovens (Butler, 1969; American Academy of Periodontology, 1989).

Em 1999, o Workshop Internacional para Classificação de Doenças e Condições Periodontais reclassificaram as desordens que afetam os tecidos de suporte dos dentes dentro de oito categorias (Armitage, 1999). Dentre as categorias de doença periodontal, temos a periodontite agressiva.

A periodontite agressiva representa uma forma de doença periodontal de progressão rápida, que afeta indivíduos jovens e sistemicamente saudáveis (Armitage, 2004). Pacientes diagnosticados com essa afecção apresentam uma rápida perda de inserção e destruição óssea, tendendo para um quadro de edentulismo precoce (Aimetti et al., 2011). Apesar da faixa etária ser um fator importante para um diagnóstico mais pontual, segundo a reclassificação das

doenças periodontais, a taxa de progressão da doença ganhou prioridade, colocando o fator idade como secundário (AAP, 2000).

Além disso, pacientes com periodontite agressiva, devem ser diagnosticados quanto a forma localizada ou generalizada da doença (Armitage et al., 1999, Lang et al., 1999, Lindhe et al., 1999). A presença de uma inflamação mais amena com um biofilme fino e envolvimento de elementos dentais molares e incisivos são fatores relacionados a um perfil de indivíduo com periodontite agressiva localizada. Em contraste, a forma generalizada da doença tende a afetar pessoas com menos de 30 anos de idade, podendo ocorrer em pacientes mais velhos, ter uma natureza episódica pronunciada de destruição do osso alveolar e inserção periodontal e reservar-se a um quadro inflamatório mais exacerbado com perda de inserção interproximal generalizada afetando pelo menos 3 dentes permanentes além dos primeiros molares e incisivos (AAP, 1989). Desse modo, uma anamnese minuciosa do paciente, incluindo história médica, medicações usadas, história familiar e social, além de um mapeamento periodontal (profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, nível de inserção clínico, envolvimento de furca, supuração, índice de placa e mobilidade dental) devem ser realizados para um diagnóstico correto e um plano de tratamento mais preciso. Fatores de risco como fumo e estresse devem ser identificados, uma vez que pioram o prognóstico do tratamento (Teughels et al., 2014). Análises radiográficas podem ser usadas como um meio complementar para o fechamento de um diagnóstico.

2.2 Periodontite agressiva: etiologia e epidemiologia

2.2.1 Etiologia bacteriana

Apesar dos casos mais clássicos de periodontite agressiva mostrarem pouco acúmulo de placa visível, alguns estudos microscópicos relataram a presença de uma camada de depósitos bacterianos na superfície radicular de lesões avançadas (periodontite agressiva generalizada) (Westergaard et al., 1978). Estudos mostaram que microrganismos Gram-negativos representavam aproximadamente 2/3 em bolsas profundas, enquanto somavam 1/3 em gengiva saudável, incluindo *A. actinomycetemcomitans*, Campylobacter rectus sp., Prevotella sp. (Newman et al., 1976; Slots, 1976; Newman, Socransky, 1977).

Dentre os microrganismos presentes, o *A. actinomycetemcomitans* chamou atenção. Bastonete Gram-negativo anaeróbio facultativo, o *A. actinomycetemcomitans* foi encontrado em mais de 90% das lesões periodontais de pacientes com periodontite agressiva generalizada (Tonetti, Mombelli, 2010). Entre os fatores de virulência, o *A. actinomycetemcomitans* mostrou produzir algumas substâncias patogênicas, como a leucotoxina, toxina com o efeito tóxico primário de destruição de leucócitos, especificamente de

neutrófilos (Slots, Schonfeld, 1991). Além disso, foi capaz de translocação epitelial. Tratando-se da periodontite agressiva generalizada, observaram outros microrganismos além do *A. actinomycetemcomitans*, como *P. gingivalis* e *Tannerella forsythia*, ambos anaeróbios fastidiosos estritos. Em casos em que a terapia mecânica não obteve sucesso, níveis de *P. gingivalis* mantiveram-se elevados (Tonetti, Mombelli, 2010), suportando uma relação do insucesso da tratamento periodontal com níveis elevados de carga bacteriana.

2.2.2 Aspectos genéticos

A genética é um fator cada vez mais estudado em pacientes portadores de periodontite agressiva. Estudos mostram que a percentagem de irmãos afetados em uma mesma família pode alcançar 40-50% (Saxen, Nevanlinna 1984; Beaty et al., 1987; Long et al., 1987; Boughman et al., 1992; Marazita et al., 1994; Llorente, Grifiths 2006). Pesquisas sugerem que o padrão familiar observado pode ser devido a um ou mais genes que aumentariam a suscetibilidade do indivíduo em desenvolver periodontite agressiva (Tonetti, Mombelli, 2010). Associações têm sido observadas para genes codificadores de proteínas que estão associadas a funções de neutrófilos (Fu et al., 2002; Loos et al., 2003; Kaneko et al., 2004; Jordan et al., 2005; Nibali et al., 2006; de Souza, Colombo, 2006).

2.2.3 Epidemiologia

Em uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos de periodontite agressiva, muitos estudos foram conduzidos à fim de mostrar a prevalência da doença em determinada região. Pesquisas dentro da Europa, América do Norte, América do Sul, Ásia e África foram realizadas e uma alta variabilidade nas estimativas de prevalência da doença foram observadas. No entando, a população africana e seus descendentes tiveram a maior prevalência (1-5%) e caucasianos na Europa (0,1%) e norte-americanos com a menor (1%). Em um estudo realizado no Brasil, Porto Alegre, dentro de uma amostra com faixa etária entre 14 e 29 anos, a prevalência da doença foi de 5.5% (Susin et al., 2014).

Segundo dados demográficos, em relação à idade, a doença atinge mais adolescentes à jovens adultos quando comparado com crianças (Susin et al., 2014). Albandar et al. (1991) realizaram um estudo no Brasil envolvendo indivíduos de 13-16 anos de idade. Observaram uma maior prevalência da doença de 1,8% em jovens com 16 anos contra 1,3%. Confirmando os achados, outro estudo constatou que a a progressão da periodontite agressiva aumenta com a idade, levando a uma perda de tecido periodontal significante (Brown et al., 1996).

Apesar de poucas evidências em dentição decídua, em crianças de 5 a 11 anos de idade, a prevalência da doença variou de

0,9-4.5% (Sweeney et al., 1987; Bimstein et al., 1994; Sjodin, Mattson, 1994).

Em relação a etnia, os estudos concordam que a periodontite agressiva mostrou-se mais prevalente em indivíduos negros (Albandar et al., 1997; Loe, Brown 1991; Melvin et al., 1991; Saxby, 1984; Saxby, 1987; Susin, Albandar 2005; Levin et al., 2006). No Brasil, um estudo observou uma prevalência da doença de 2,4% em brancos contra 6,1% em não-brancos (Susin, Albandar, 2005).

2.3 Periodontite agressiva: características

As características de um quadro de periodontite agressiva dividem-se em primárias e secundárias. Como o próprio nome propõe, as características primárias são aquelas que tem o potencial de serem um diagnóstico diferencial para com as demais doenças periodontais, e por isso, seu conhecimento é necessário à qualquer cirurgião-dentista (Armitage, 1999). Dentre as três características primárias, pode-se citar a rápida perda de inserção, a destruição óssea precoce e a agregação familiar. Desse modo, um paciente com suspeita de periodontite agressiva, deve ter seus familiares mais próximos, como irmãos, submetidos a um exame periodontal (Meng et al., 2011) Em relação as características secundárias, aponta-se fatores como a baixa quantidade de depósitos bacterianos não proporcional com a severidade da destruição

periodontal, anormalidades fagocitárias, um perfil auto-limitante e uma quantidade aumentada de *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis (*Xakigeorgiou et al., 2006). Lang et al. (1999) relataram a presença do *A. actinomycetemcomitans* sorotipo B em 81,4% dos indivíduos com periodontite agressiva, ressaltando sua importante implicação na etiologia da doença (Faveri et al., 2009).

2.4 Periodontite agresiva: tratamento

O tratamento da periodontite agressiva é muito semelhante ao proposto para as demais formas de doenças periodontais e exemplifica-se pela terapia inicial, terapia básica e, se necessário, a terapia cirúrgica. Dentro de uma fase inicial, o clínico deve conscientizar o paciente sobre a severidade da doença e como a sua progressão ocorre, uma vez que a eficácia do tratamento depende em parte da colaboração do paciente. Sessões de raspagem supragengival e polimento, instrução de higiene oral e quaisquer outros procedimentos de adequação do meio bucal devem ser realizados à fim de alcançar um índice de placa < 20% com o intuito de reduzir o impacto de um controle de placa inadequado no sucesso do tratamento não-cirúrgico (Magnusson et al., 1984).

Na terapia básica, realiza-se a raspagem e alisamento radicular (RAR), considerada o padrão ouro para o tratamento das doenças periodontais (Cobb, 1996). Esta fase tem como proposta

eliminar a carga bacteriana das bolsas periodontais e outros fatores de risco locais (Albandar, 2014). A literatura já aponta algumas técnicas alternativas à RAR, como o debridamento peridontal de boca toda. Em contraste com a RAR, realizada em quadrantes e com instrumentação manual, a segunda técnica propõe uma terapia mecânica com uso de dispositvo ultrassônico e realizada dentro de um período de 24 horas. Originalmente, o debridamento de boca toda iclui desinfecção da cavidade oral com bochechos com clorexidina duas vezes ao dia durante 1 minuto por duas semanas. Além disso, desinfecção de língua e tonsilas e irrigação subgengival de todas as bolsas periodontais três vezes durante 10 minutos utilizando gel de clorexidina 1%, procedimento realizado e repetido após 8 dias (Quirynen et al., 1995). No entanto, um estudo mostrou que as melhorias clínicas em relação à abordagem de desinfecção de boca toda não se explicam pelo regime da clorexidina, mas são atribuídos ao fato da terapia mecânica ser realizada dentro de 24 horas (Wennstrom et al., 2005). Quirinen et al., 1995 explicam que uma abordagem neste período previne uma possível reinfecção dos sítios tratados pelos sítios doentes.

Em relação as modalidades terapêuticas de debridamento periodontal e RAR em quadrantes, pesquisadores salientam a eficácia das duas terapias e relatam o debridamento com resultados comparáveis à terapia padrão ouro (Wennstrom et al., 2005).

Entretanto, em algumas condições periodontais, como a periodontite agressiva generalizada, a terapia mecânica pode

falhar na descontaminação do sítio doente e assim haver a persistência da doença (Haffajee et al., 2003). Uma das possíveis explicações para isso é que alguns patógenos relacionados com a doença, como *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* têm a capacidade de invadir as células e evadir as defesas do hospedeiro. Mesmo após a terapia mecânica, esses microrganismos podem recolonizar o sítio levando a falha na terapia mecânica periodontal (Slots, Rosling, 1983). Dessa forma, frequentemente a utilização de agentes antimicrobianos se faz necessário para o tratamento de periodontite agressiva generalizada.

2.5 Antibióticos sistêmicos

A terapia antimicrobiana com antibióticos sistêmicos têm a função de eliminar as bactérias que não estão no alcance de procedimentos de instrumentação da superfície radicular (Muller et al., 1998). A efetividade da administração de antibióticos sistêmicos como adjunto a RAR tem sido investigada, e diversos protocolos de tratamento mecânico associado ao antimicrobiano foram propostos (Mestnik et al., 2010).

A dificuldade para determinar a etiologia e o diagnóstico da periodontite agressiva (Faveri et al., 2009) e a indisponibilidade de diretrizes para o uso de antibióticos administrados sistematicamente (Heller et al., 2011) têm dificultado a

seleção por uma abordagem terapêutica adequada. Tendo isso em vista, essa revisão propõe fazer um levantamento das principais terapias antibióticas usadas com adjuntos à terapia mecânica para tratamento de pacientes com periodontite agressiva generalizada. Alguns protocolos de antimicrobianos mostraram benefícios clínicos, como azitromicina (AZT) , doxiciclina (DOX), metronidazol (MET) e amoxiciclina (AMX) no tratamento de peridontite agressiva localizada e generalizada (Lang et al., 1999; Hass et al., 2008; Sigusch et al., 2001). No entanto, baseado na ação contra o *A. actinomycetemcomitans*, a associação de AMX e MET parecem ser o de escolha (Casarin et al., 2012).

Guerrero et al. (2005) avaliaram o uso dessa associação comparando dois grupos de pacientes. Apesar de todos os indivíduos do estudo terem sido submetidos à terapia inicial e básica, o grupo teste recebeu em associação 500mg de AMX e 500 mg de MET para serem administrados três vezes ao dia por um período de 7 dias, dosagem antibiótica usada sem registros prévios em outras pesquisas clínicas. O grupo controle manteve-se como tratamento apenas a RAR, sendo administrados apenas comprimidos placebo. A partir do tratamento, obtiveram uma redução na profundidade de sondagem (PS) de 1.5mm (bolsas moderadas) e 3.1mm (bolsas profundas) no grupo teste (AMX+MET), comparando com uma redução de 1.0 mm (bolsas moderadas) e 1.8mm (bolsas profundas) no grupo controle (placebo).

Aimetti et al. (2011) seguiram o mesmo protocolo medicamentoso. Todos os pacientes receberam o protocolo de

desinfecção de boca toda em sessão única de acordo com o protocolo de Quirynen et al. (1995). A raspagem subgengival foi realizada dentro de um período de 24 horas, com a utilização de instrumentos manuais (curetas Gracey, Hu-Friedy) e dispositivo ultrassônico (Cavitron, Dentsply). Pacientes do grupo teste receberam combinação de AMX e MET (500 mg cada, três vezes ao dia, por 7 dias). Novamente, melhores parâmetros clínicos foram observados no grupo teste para PS e NIC. Além disso, uma menor prevalência de *A. actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* e *Tannerela forsythia* também foram encontrados para este grupo comparado ao grupo controle.

Outros pesquisadores também confirmaram os resultados acima. Sgolastra et al. (2012) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a real efetividade da combinação antibiótica. Resultados mostraram diferenças estatisticamente significativas para ganho do NIC e redução em PS à favor da associação AMX+MET.

Mestnik et al. (2010) utilizaram uma maior dose da combinação. Administrando 500 mg de AMX e 400 mg de MET, três vezes ao dia, por 14 dias, observaram uma eficácia na redução na microbiota subgengival para patógenos putativos do complexo vermelho e laranja. Melhorias em parâmetros clínicos também foram superiores para a antibioticoterapia.

Quanto ao momento de administração do antibiótico, os pesquisadores acima optaram por iniciar a antibioticoterapia imediatamente após a primeira abordagem de terapia mecânica do

paciente. Griffiths et al. (2011) avaliaram a eficácia de antibióticos sistêmicos no re-tratamento de pacientes com periodontite agressiva generalizada que já tinham sido submetidos por uma primeira abordagem de terapia não-cirúrgica. Desse modo, os pacientes receberam instrumentação manual dentro de um período de 24 horas e foram instruídos a administrar 500 mg de AMX e 500 mg de MET, três vezes ao dia, durante 7 dias. Todos os participantes realizaram bochecho com clorexidina 0,2% por 2 semanas após o tratamento. Comparando indíviduos que receberam antibioticoterapia na primeira ou em uma segunda abordagem, observaram que os pacientes que administraram antibiótico na terapia inicial tiveram uma maior redução em PS, valor estatisticamente significativo. Em bolsas profundas (PS $\geq$ 7 mm), a média de diferença foi de 0,9 mm e em bolsas moderadas (4-6 mm), a média foi de 0,4 mm.

Apesar das dosagens citadas terem sido efetivas, houve relatos da ocorrência de efeitos adversos como desconforto gastrointestinal, mal-estar geral, sonolência, náusea, dor de cabeça, gosto metálico ou eventos mais severos, como erupção cutânea grave (Guerrero et al., 2005; Aimetti et al., 2012; Mestnik et al., 2010). Guerrero et al. (2007) avaliaram o impacto da incompleta aderência da combinação AMX + MET (500 mg cada, por 7 dias) em uma amostra de 18 indivíduos. Como resultado, constataram que apenas 11 indivíduos relataram uma completa aderência à medicação. Avaliando os parâmetros clínicos, em bolsas profundas, a diferença de um paciente aderente à um parcialmente/não-aderente foi de 0,9 mm para redução em PS. Para ganho de NIC essa diferença doi de 0,8 mm. Na

tentativa de diminuir esses episódios indesejáveis, uma menor dose da combinação antibiótica foi requerida.

Heller et al. (2011) utilizaram 500 mg de AMX e 250 mg de MET para serem administrados três vezes ao dia por um período de 10 dias. No estudo, os dois grupos tiveram melhoras clínicas comparado ao baseline, sem diferenças entre os grupos. Seguindo a mesma posologia, Varella et al. (2011) dividiram o tratamento periodontal em duas fases. A 1ª fase consistiu em debridamento peridontal realizado em 1 hora e irrigação com clorexidina gel 0,2% em todas as bolsas. Além disso foi prescrito clorexidina 0,12% de 12/12 horas por 45 dias para ambos os grupos e medicação antibiótica para o grupo teste. A 2ª fase iniciou-se na semana após a 1ª fase, onde houve RAR por quadrante, sendo finalizada no período de 4 a 6 semanas. No estudo, os efeitos do antibiótico foram de menor magnitude comparado ao registro de outros autores (Guerrero et al., 2005). O grupo teste apresentou um benefício à curto prazo (3 meses), mostrando uma tendência a desaparecer ao longo do tempo (6 meses).

Casarin et al. (2012) utilizaram 375 mg AMX e 250 mg MET, três vezes ao dia, por 7 dias. Os pacientes que foram submetidos à antibioticoterapia (grupo teste), tiveram uma redução de PS, principalmente em bolsas profundas, estatisticamente significante comparado ao grupo placebo. Na avaliação da presença de bolsas residuais (PS $\geq$ 5 mm e sangramento), o grupo teste teve 12,3% de bolsas ainda com sinais de doença, enquanto o grupo placebo apresentou 28,8%. Quanto a análise microbiológica, *A.*

actinomycetemcomitans reduziu de maneira significativa em bolsas profundas de indivíduos do grupo teste. *P. gingivalis* e *Tannerela Forsythia* reduziram em ambos os grupos.

Apesar de alguns pesquisadores terem indicado a combinação de AMX + MET como primeira opção para tratamento antimicrobiano em periodontite agressiva generalizada (Slots, 2002), o uso da doxiciclina também foi considerada apropriada para ser administrada associada à terapia mecânica (Guerrero et al., 2005). Sigusch et al. (2001) compararam o uso da doxiciclina (200 mg, uma vez ao dia por 8 dias), metronidazol (500 mg, duas vezes por dia por 8 dias), clindamicina (150 mg, quatro vezes ao dia por 8 dias) e placebo (insento de antibióticos). A 1ª fase do tratamento consistiu em raspagem e alisamento radicular (RAR) realizado de 4 a 5 sessões. Neste período, os pacientes foram instruídos sobre higienização oral de acordo com a técnica Bass. Após 3 semanas, os pacientes seguiram para a 2ª fase do tratamento. Nesta etapa, debridamento periodontal de boca toda foi realizado dentro de uma ou duas sessões seguido de administração de antibiótico sistêmico. Como resultado, após a 1ª fase houve melhora estatisticamente significante no índice de placa mas não em relação aos parâmetros clínicos, como redução em PS. Em contrapartida, após a 2ª fase do tratamento, todos os pacientes que receberam antibiótico apresentaram maior ganho no NIC comparado ao grupo placebo. No entanto, indivíduos dos grupos MET e clindamicina, tiveram maior redução em PS e NIC e menor índice de sangramento. *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans* foram quase

completamente erradicados nesses dois grupos 24 meses após a segunda etapa.

Xagigeorgiou et al. (2006) compararam a eficácia da doxiciclina (200 mg como dose de ataque e 100 mg, uma vez por dia por 14 dias), AMX + MET (500 mg/500 mg – 3 vezes ao dia por 7 dias), MET (500 mg 3 vezes ao dia por 7 dias) e placebo sobre os parâmetros clínicos e microbiológicos. Para tal, todos os participantes foram tratados com dispositivo ultrassônico seguido de administração do antibiótico em questão. Apesar de todos os grupos terem resultado em melhorias clínicas, houve maior redução em PS em sítios com PS ≥ 6mm nos grupos envolvendo o MET quando comparado ao grupo placebo. No entanto, na avaliação microbiológica, a associação de AMX + MET foi o único tratamento que mostrou redução estatisticamente significante para as quatro espécies (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. Forsythia* reduziram e *Treponema denticola*) após 6 meses.

Em um estudo piloto, Baltacioglu et al. (2011) compararam 3 grupos de tratamento: AMX + MET (250 mg cada, 3 vezes ao dia por 10 dias), doxiciclina (200 mg como dose de ataque; 100 mg, 1 vez ao dia por 14 dias) e RAR, apenas. Após 2 meses, todos os indivíduos apresentaram melhoras em relação ao baseline. No entanto, redução em PS e ganho de NIC foram maiores nos grupos com administração antibiótica. Ainda assim, comparando as duas terapias medicamentosas, a combinação de AMX + MET mostrou-se mais eficaz que o uso apenas da doxiciclina. Em contraste com esses resultados, Machtei et al. (2008) ao compararem a eficácia da

doxiciclina, administrada na dose de 100mg, uma vez por dia durante 30 dias, frente à associação AMX+MET (500 mg/250 mg, 3 vezes ao dia por 14 dias), com acompanhamento de 3 meses, observaram que ambos os protocolos resultaram em melhorias nos parâmetros clínicos e imunológicos, sem diferenças estatiscamente significantes.

No anseio por novas terapias medicamentosas, antibióticos como a azitromicina e o moxifloxacin foram avaliados. A escolha pela azitromicina se deu por algumas características particulares do medicamento, atrativas para o tratamento de pacientes com periodontite agressiva. Microorganimos, como *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* mostraram-se sensíveis a azitromicina in vitro (Pajukanta et al., 1992) e as concentrações de azitromicina no soro foram mantidas por um período de 7-14 dias (Foulds et al., 1990). Além disso, comparado com outros protocolos usados, a azitromicina foi administrada apenas por 3 dias, aumentando a possibilidade de uma melhor aderência ao tratamento pelo paciente. Quanto aos efeitos adversos, apenas 0,7% dos indivíduos relataram algum tipo de desconforto (Contopoulos-Ioannidis et al., 2001). Haas et al., 2008 avaliaram a eficácia do antibiótico dividindo os pacientes em dois grupos, o teste (Azitromicina + RAR) e o controle (Placebo + RAR). O tratamento consistiu em duas fases: Na 1ª fase, os pacientes receberam sessões de raspagem supragengival e instrução de higiene oral. A 2ª fase abrangeu a terapia periodontal não-cirúrgica (RAR) e foi completada dentro de um período de 14 dias. A introdução da medicação se deu na primeira sessão da segunda etapa. Após 12 meses de acompanhamento, a utilização da azitromicina apresentou

superioridade em relação aos parâmetros clínicos de PS e NIC quando comparado à RAR, apenas.

Quanto ao moxifloxacin (MOX), autores sugeriram uma atividade antibacteriana do MOX contra patógenos periodontais tão eficiente quanto a combinação de AMX e MET (Ardila et al., 2010). Em um estudo anterior em pacientes com periodontite crônica, o MOX apresentou eficácia clínica e microbiológica (Guentsch et al., 2008). Propriedades do MOX foram citadas como: uma boa biodisponibilidade, longa meia-vida, boa penetração tecidual (Cachovan et al., 2009), e uma excelente tolerabilidade (Guentsch et al., 2008). Além disso, segundo o protocolo, o paciente necessita administrar apenas 1 comprimido por dia, diminuindo o custo e possíveis complicações pela uso da medicação. Recentemente, Ardila et al. (2015) realizaram um estudo com o MOX, antibiótico nunca avaliado, até então, para o tratamento de pacientes com periodontite agressiva. Como nos demais estudos, todos os pacientes foram submetidos igualmente à terapia inicial e básica, com o adendo do grupo teste ter iniciado a terapia antimicrobiana (MOX 500 mg, uma vez por dia por 7 dias) no dia do debridamento. Os resultados mostararam melhores benefícios clínicos favorecendo o grupo do MOX (diminuição em PS e ganho de NIC). *P. gingivalis* e *T. forsythia* sofreram diminuição significativa, enquanto o *A. actinomycetemcomitans* reduziu à níveis indetectáveis após 3 e 6 meses para o mesmo grupo.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste projeto foi avaliar a resposta clínica periodontal da claritromicina associada à terapia mecânica periodontal no tratamento de pacientes com periodontite agressiva generalizada.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia do presente estudo seguiu as normas do CONSORT-STATEMENT de 2010 (Moher et al., 2010).

4.1 População alvo

A população foi constituída de pacientes com diagnóstico de Periodontite Agressiva Generalizada Avançada (GAgP) (AAP 2015) que foram recrutados no Instituto de Ciência e Tecnologia – UNESP, em São José dos Campos-SP.

4.2 Tamanho da amostra

Para este estudo, foi considerada uma população de 40 pacientes que obedeceram aos critérios pré-estabelecidos (inclusão, exclusão e saída). Considerando α de 5% e erro tipo β de 20% para detectar uma diferença de 1 mm no nível clínico de inserção entre os grupos, para um desvio padrão de 1,0 mm, 17 pacientes foram necessários em cada grupo. Com esta amostra, o

estudo teve um poder maior que 80%.

4.3 Critérios de inclusão

a) indivíduos entre 18 e 35 anos de idade;

b) apresentar Periodontite Agressiva Generalizada, caracterizada pelo envolvimento de quase todos os dentes, sendo a extensão da periodontite agressiva não determinada pela porcentagem de sítios afetados (AAP 2015);

c) apresentar pelo menos 20 dentes;

d) apresentar boa saúde sistêmica;

e) 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 (Resolução n^{o}196 de outubro de 1996 e o Código de Ética Profissional Odontológico – C.F.O. - 179/93).

4.3.1 Critérios de exclusão

a) pacientes com problemas sistêmicos (alterações

cardiovasculares, discrasias sanguíneas, imunodeficiência, entre outras), que contra-indiquem o procedimento periodontal;

b) ter passado por tratamento periodontal nos últimos 12 meses;

c) ter feito uso de antibióticos e antiinflamatório nos últimos seis meses;

d) ser fumante ou estar em período de gestação ou lactante;

e) fazer uso crônico de medicações que podem alterar a resposta dos tecidos periodontais.

4.3.2 Critérios de saída

a) pacientes que, por qualquer motivo, fizeram uso de drogas antibióticas e/ou antinflamatórias durante o período do estudo;

b)pacientes que voluntariamente decidiram abandonar a pesquisa.

4.4 Aspectos éticos da pesquisa

O estudo foi conduzido de acordo com o Código de Ética Profissional Odontológico, dentro do estabelecido pela Resolução número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS, para experimentos em humanos, após a devida aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição (Anexo B). Os pacientes foram esclarecidos quanto às características da periodontite agressiva generalizada, dos riscos e benefícios da terapia instituída pelo pesquisador. Apenas os pacientes que concordaram com as condições pré-estabelecidas do estudo, confirmando a aceitação em consentimento formal, foram incluídos no mesmo (Anexo C).

4.5 Delineamento do estudo

Foi um estudo clínico controlado randomizado placebo prospectivo triplo cego com acompanhamento de seis meses.

4.6 Plano de pesquisa

4.6.1 Terapia inicial

Todos os pacientes passaram por uma terapia inicial. Esta terapia consistiu na realização da adequação do meio bucal. Primeiramente os pacientes receberam informações sobre o seu estado periodontal. Em seguida receberam instrução de higiene oral, raspagem de cálculo supragengival, profilaxia e polimento coronário. Em seguida todos os dentes condenados foram extraídos e os que necessitaram de tratamento endodôntico foram submetidos à primeira fase. Cavidades abertas foram escarificadas e seladas com restauração provisória de ionômero de vidro e excessos de restaurações foram removidos.

4.6.2 Sequência de randomização, ocultamento da randomização e cegamento

A randomização foi feita da seguinte forma: uma pessoa externa ao projeto 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 código de randomização e número do paciente que iria receber o tratamento. Os envelopes somente eram revelados imediatamente após o debridamento periodontal pelo pesquisador responsável por fornecer e orientar os pacientes quanto ao uso da medicação e/ou placebo. Essa medida de colocar o tratamento que cada paciente recebeu em um envelope opaco teve o objetivo de ocultar a sequência de randomização das pessoas responsáveis pelo

recrutamento dos pacientes, pelo pesquisador responsável pelo tratamento e pelo pesquisador responsável pelas aferições dos parâmetros.

Além do ocultamento da randomização (*allocation concealment*), os pacientes e o pesquisador responsável pelas medidas não souberam qual tratamento cada indivíduo recebeu, caracterizando o cegamento do estudo. As medidas de randomização e ocultamento da randomização estão de acordo com as normas do CONSORT 2010 (Moher et al., 2010).

4.6.3 Tratamento

Todos os pacientes receberam como terapia periodontal o debridamento ultrassônico em sessão única (DP). Para tal, foi realizada uma única sessão de 1 hora em que os pacientes foram anestesiados e receberam debridamento periodontal com equipamento de ultrassom (Cavitron – Dentsply EAU) com pontas específicas (UI25KSF10S,Hu-Friedy). Todos os sítios apresentando doença periodontal foram instrumentados nesta sessão. Esta sessão de debridamento foi realizada por um operador treinado (MPS), diferente do avaliador. Após esta terapia mecânica, os pacientes foram designados para um dos seguintes grupos:

a) grupo claritromicina (CLM) (n=20): debridamento periodontal ultrassônico em sessão única associado

ao emprego de seis cápsulas de 500 mg de Claritromicina para serem tomadas a cada 12 horas durante 3 dias (DP + CLM).

b) grupo placebo (n=20): debridamento periodontal ultrassônico em sessão única associado ao emprego de seis cápsulas de Placebo para serem tomadas a cada 12 horas durante 3 dias (DP).

4.8 Medidas clínicas

Todas as medidas clínicas foram realizadas por um único pesquisador previamente calibrado para as medidas e que esteve cego em relação ao tratamento recebido pelos pacientes. A calibração do examinador foi feita da seguinte forma: o examinador mediu a PS e o NIC de 10 pacientes duas vezes em um intervalo de 24 horas. Em seguida, as medidas foram submetidas ao teste de correlação intraclasse e o examinador foi julgado calibrado pois atingiu uma concordância de 89%. As avaliações foram realizadas previamente ao tratamento (baseline), 3 meses e 6 meses após. Os seguintes parâmetros foram avaliados: 1. índice de placa (IP); 2. índice gengival (IG); 3. profundidade de sondagem (PS), medida do fundo da bolsa até a margem gengival realizada com sonda periodontal Carolina do Norte (UNC- ,Hu-Friedy); 4. recessão gengival (RG) medida da margem gengival até junção cemento-

esmalte ; 5. nível de inserção clínica (NIC), medida do fundo da bolsa até a junção cemento-esmalte.

4.8.1 Medidas de efeitos colaterais e adesão

Após 7 dias da terapia, os pacientes retornaram com os comprimidos fornecidos para a contagem dos remanescentes e avaliação da adesão dos mesmos no tratamento e relataram possíveis efeitos colaterais relacionados à utilização do antimicrobiano, como episódios de alergia, dores de cabeça, mal-estar e diarreia.

4.9 Análise estatística

Média e desvio padrão foram calculados para cada um dos parâmetros. A distribuição normal dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados das medidas clínicas foram analisados por teste de variância (medidas repetidas) para comparação inter e intragrupo.

5. Resultados

Quarenta indivíduos diagnosticados com periodontite agressiva generalizada avançada foram incluídos no estudo e acompanhados mensalmente para controle de placa. Em relação aos efeitos adversos, 2 pacientes, ambos alocados no grupo CLM, relataram desconforto gastrointestinal, mas não interromperam o tratamento medicamentoso. Todos os participantes retornaram com os possíveis comprimidos remanescentes e apenas 1 indivíduo do grupo CLM não teve 100% de aderência ao tratamento, com 2 comprimidos não administrados por esquecimento. No entanto, não houve exclusão de nenhum paciente neste estudo, tendo ambas as amostras com 20 pacientes cada em todos os períodos de acompanhamento.

Tabela 1 descreve os dados demográficos dos pacientes incluídos. Em ambos os grupos houve 19 mulheres para apenas 1 homem. Para média de idade, temos os valores 31,4 ± 3,7 anos e 31,25 ± 4,60 anos para os grupos CLM e Placebo, respectivamente. Não houve diferenças estatiscamente significantes no baseline entre os grupos para nenhum dos parâmetros avaliados. Todos os participantes receberam instrução de higiene oral e apenas foram encaminhados para o debridamento periodontal com índice de placa <20%. Os dados de IP como seguem na tabela 1, refletem valores imediatamente à chegada do paciente para a primeira avaliação.

Tabela 1- Características clínicas e demográficas dos pacientes (n=40)

	CLM	**Placebo**	***p* value**
Idade	31,4 ± 3,7	31,25 ± 4,60	0,5
Nº de dentes	27,07 ± 1,32	25,8 ± 2,60	0,30*
Sexo	1 H / 19M	1 H / 19M	NS
PS (mm)	3,34 ± 0,56	3,53 ± 0,60	0,2
NIC (mm)	3,48 ± 0,66	3,63 ± 0,7	0,3
IG (%)	53 ± 19	54 ± 30	0,8
IP (%)	59 ± 23	62 ± 25	0,5

H, Homem; M, Mulher; PS, profundidade de sondagem; NIC, nível de inserção clínica; IG, Índice gengival; IP, Índice de Placa. Teste - T para amostras independentes. * Teste Mann-Whitney Rank Sum . NS: Não significante - teste de X^2

Tabela 2 ilustra os valores e as diferenças em PS, NIC, RG, IG e IP de boca toda durante os períodos de acompanhamento. Houve redução em PS em ambos os grupos durante o estudo, com diferencas estatiscamente significantes intragrupo, mas não intergrupo. A redução foi de 0,81± 0,4 e 0,76 ± 0,4, (p = 0,7) para os grupos CLM e Placebo, respectivamente. Ambos os grupos também mostraram ganho de NIC, com diferenças estatiscamente significantes intragrupo mas não intergrupo. A média de RG foi de 0,18 ± 0,17 e 0,17 ± 0,16 , com diferenças

estatiscamente significantes intragrupo apenas para o grupo Placebo. IG e IP seguem o mesmo padrão de resultados, no qual o grupo CLM não mostrou resultados estatisticamente superiores ao grupo Placebo. Durante o estudo, não houve perda dental em nenhum dos dois grupos.

A tabela 3 refere-se a estratificação das bolsas (5mm≤ PS ≤6mm e PS ≥7mm) em sítios não localizados em áreas de furca. Ambos os grupos mostraram melhorias estatisticamente significantes em todos os parâmetros clínicos aos 3 e 6 meses comparado ao baseline. Em relação ao número de bolsas por paciente com PS de 5-6mm, foi observada uma média no baseline de 17,7 ± 10.1 para o grupo CLM e 20.7 ± 12.16 para Placebo. Houve uma redução de 13.5 ± 8.2 e 14.1 ± 11.8 (p= 0,8), respectivamente, não apresentando diferenças estatiscamente significantes. Para o número de bolsas com PS ≥7 mm por paciente,obtivemos uma média no baseline de 7.3 ± 8.5 para o grupo CLM e 10.3 ± 9.19 para o Placebo. Houve uma redução de 6.87 ± 8.2 e 8.9 ± 8.4 (p= 0,4), respectivamente. Novamente, as diferenças não foram estatiscamente significantes ao comparar os grupos. Ao analisar a média de PS para sítios de 5-6 mm, houve uma redução de 1.98 ± 0.4 para o grupo CLM e 1.84 ± 0.6 para o grupo Placebo, sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Para bolsas com PS≥ 7mm, tivemos uma média de PS nos 6 meses de 4.0 ± 1.7 para o grupo CLM e 4.7 ± 1.3 para o Placebo (p= 0.049). Neste caso, já tivemos uma pequena diferença estatisticamente significante à favor do grupo que recebeu a CLM. No entanto, ao notar a redução de PS, 3.9 ± 1.7 e 3.0 ± 1.3 (p=

0,06), para os grupos CLM e Placebo, respectivamente, temos uma ausência de diferença estatística.

A tabela 4 mostra a porcentagem e o número de bolsas residuais por paciente. Após 3 e 6 meses, ambos os grupos apresentaram uma diminuição em bolsas periodontais, estatiscamente significante intragrupo, mas não intergrupo. Em 6 meses, o grupo Placebo apresentou 9,29% de bolsas periodontais ainda com sinais de inflamação, enquanto o grupo CLM apresentou 5,09% ($p < 0,2$).

Tabela 2- Dados de boca toda dos pacientes (n=40)

Parâmetros clínicos	**Tempo**	**CLM**	**Placebo**	***p* value (intergrupo)**
Média de PS	Baseline	3,34 ± 0,56 Aa	3,53 ± 0,60 Aa	0,2
	3 meses	2,54 ± 0,34 Ab	2,83 ± 0,48 Ab	0,1
	6 meses	2,53 ± 0,3 Ab	2,86 ± 0,52 Ab	0,1
	ΔPS	0,81 ± 0,4 A	0,76 ± 0,4 A	0,7*
Média de NIC	Baseline	3,48 ± 0,66 Aa	3,63 ± 0,7 Aa	0,3
	3 meses	2,65 ± 0,42 Ab	3,00 ± 0,50 Ab	0,16
	6 meses	2,71 ± 0,35 Ab	3,03 ± 0,55 Ab	0,14
	ΔNIC	0,77 ± 0,4	0.69 ± 0,4	0,3*
Média de RG	Baseline	0,14 ± 0,16 Aa	0,10 ± 0,12 Aa	0,6
	3 meses	0,11 ± 0,17 Aa	0,17 ± 0,16 Ab	0,9
	6 meses	0,18 ± 0,17 Aa	0,17 ± 0,16 Ab	0,8
Índice gengival	Baseline	53 ± 19 Aa	54 ± 30 Aa	0,8
	3 meses	15 ± 6 Ab	18 ± 5,9 Ab	0,6
	6 meses	13,3 ± 5 Ab	18, ± 6,85 Ab	0,3
Índice de Placa	Baseline	59 ± 23 Aa	62 ± 25 Aa	0,5
	3 meses	30 ± 17 Ab	24 ± 15,6 Ab	0,6
	6 meses	29,2 ± 12,8 Ab	20 ± 9,6 Ab	0,07

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; NIC, nível de inserção clínica; RG, recessão gengival

* Teste Mann-Whitney Rank Sum

Tabela 3- Dados de bolsas estratificadas em sítios não localizados em área de furca (n=40)

Parâmetros clínicos	Tempo	CLM	Placebo	*p* value (intergrupo)
Número bolsas de 5-6mm por pact	Baseline	17,7 ± 10,1 Aa	20,7 ± 12,16 Aa	0,2
	3 meses	6,0 ± 6,3 Ab	7,2 ± 5,7 Ab	0,6
	6 meses	4,2 ± 4,5 Ab	6,5 ± 6,0 Ab	0,3
	Redução (Δ)	13,5 ± 8,2 A	14,1 ± 11,8 A	0,8*
PS bolsas de 5-6 mm	Baseline	5,22 ± 0,14 Aa	5,28 ± 0,14 Aa	0,6
	3 meses	3,46 ± 0,5 Ab	3,36 ± 0,54 Ab	0,5
	6 meses	3,24 ± 0,39 Ab	3,44 ± 0,62 Ab	0,1
	Redução (Δ)	1,98 ± 0,4 A	1,84 ± 0,6 A	0,6 *
NIC bolsas de 5-6 mm	Baseline	5,34 ± 0,3 Aa	5,42 ± 0,35 Aa	0,7
	3 meses	3,62 ± 0,53 Ab	3,63 ± 0,7 Ab	0,9
	6 meses	3,41 ± 0,42 Ab	3,7 ± 0,76 Ab	0,09
	Ganho de NIC (Δ)	1,95 ± 0,4 A	1,7 ± 0,6 A	0,2 †
Nº de sítios com PS≥7 por paciente	Baseline	7,3 ± 8,5 Aa	10,3 ± 9,19 Aa	0,1
	3 meses	0,6 ± 0,8 Ab	1,6 ± 1,5 Ab	0,3
	6 meses	0,5 ± 0,7 Ab	1,7 ± 2,1 Ab	0,4
	Redução (Δ)	6,87 ± 8,2 A	8,7 ± 8,4 A	0,4 *
PS bolsas de ≥7mm	Baseline	7,93 ± 0,9 Aa	7,7 ± 0,5 Aa	0,5
	3 meses	4,35 ± 1,3 Ab	4,66 ± 1,0 Ab	0,3
	6 meses	4,0 ± 1,7 Ab	4,7 ± 1,3 Bb	0,049
	Redução (Δ)	3,9 ± 1,7	3,0 ± 1,3	0,06 †
NIC bolsas de ≥7 mm	Baseline	8,0 ± 0,95 Aa	7,77 ± 0,5 Aa	0,5
	3 meses	4,6 ± 1,3 Ab	4,8 ± 1,0 Ab	0.5
	6 meses	4,6 ± 1,3 Ab	4,89 ± 1,3 Ab	0,2
	Ganho de NIC (Δ)	3,4 ± 1,6	2,8 ± 1,4	0,2 †

Letras diferentes (maiúsculas no horizontal e minúsculas na vertical) indicam diferenças estatisticamente significantes (Teste ANOVA Two-way Repeated Measures –/Teste Tukey, P <0.05).

* Comparação intergrupo – Teste Mann-Whitney Rank Sum

† Comparação intergrupo – Teste T.

Tabela 4- Número de bolsas residuais por paciente e porcentagem nos 3 e 6 meses do tratamento

		CLM	Placebo	*p* value (intergrupo)
Bolsas PS ≥5mm p/ paciente	Baseline	34 ± 19,2 Aa	41 ± 22 Aa	0,2
	3 meses	10,7 ± 9,7 Ab	15,4 ± 13,7 Ab	0,5
	6 meses	8,4 ± 6,5 Ab	13,9 ± 14,7 Ab	0,3
% bolsas PS ≥5 mm	Baseline	21,37 ± 11,17 Aa	26,39 ± 13,41 Aa	0,1
	3 meses	6,16 ± 4,78 Ab	9,98 ± 8,42 Ab	0,4
	6 meses	5,09 ± 3,86 Ab	9,29 ± 9,11 Ab	0,2

Letras diferentes (maiúsculas na horizontal e minúsculas na vertical) indicam diferença estatisticamente significante (ANOVA Two-way Repeated Measures / Teste Tukey, P <0,05).

5.1 Efeitos adversos

Apenas dois pacientes do grupo CLM relataram episódios de diarreia por 2 dias (10%) . Com relação a adesão ao tratamento medicamentoso, apenas 1 paciente (5%), também do grupo CLM, não administrou dois comprimidos por motivo de esquecimento.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo clínico randomizado teve como objetivo avaliar o efeito adjuvante da CLM ao debridamento periodontal ultrassônico em sessão única no tratamento de pacientes com periodontite agressiva generalizada. Para um melhor entendimento, este é o primeiro estudo avaliando os efeitos da CLM por um período de 6 meses em indivíduos com periodontite agressiva.

A CLM é um antibiótico do grupo macrolídeo bem conhecido e a escolha por este antimicrobiano se deu por alguns fatores, como apresentar um largo espectro antimicrobiano, ser efetivo contra microrganismos como *A. actinomycetemcomitans* (Piccolomini et al., 1998), *P. gingivalis*, Prevotella spp., *Fusubacterium nucleatum* (Mosca et al., 2007), possuir uma distribuição tecidual favorável, com maior concentração em tecidos inflamados do que em tecidos saudáveis (Burrel, Walters 2008) e ter uma baixa incidência de efeitos adversos (Moore, 1999).

Pradeep et al., (2011) realizaram o primeiro estudo clínico envolvendo o uso da CLM em pacientes com periodontite crônica e relataram que o antibiótico levou a uma maior redução de periodontopatógenos do que à RAR, apenas. Além disso, melhorias em relação à PS, NIC e RG foram obtidas, tendo o grupo que recebeu o antibiótico resultados superiores à terapia padrão de RAR.

Tendo em vista que pacientes com periodontite

agressiva generalizada parecem se favorecer mais com a utilização do antibiótico associado à terapia mecância quando comparado com a periodontite crônica (Teughles et al., 2014), seria esperado que o uso da CLM, seguindo o mesmo protocolo de 6 comprimidos por 3 dias, trouxesse resultados equivalentes ou até superiores ao estudo citado anteriormente (Pradeep et al., 2011).

No presente estudo, ambos os grupos tiveram melhorias clínicas estatisticamente significantes ao longo do período avaliado, sem diferenças entre os grupos no baseline. No entanto, ao contrário dos achados do estudo clínico anteriormente citado em periodontite crônica, não tivemos diferenças estatisticamente significantes para a maioria dos parâmetros clínicos, com exceção de uma diferença apenas em bolsas profundas (PS ≥7mm) nos 6 meses à favor do grupo CLM, com uma média de 4.0 ± 1.7 contra 4.7 ± 1.3 do grupo Placebo. Este resultado sugere uma ação do antibiótico de modo mais eficaz em bolsas profundas, dado provavelmente pela própria dificuldade de uma efetiva descontaminação do sítio apenas com debridamento periodontal. Além disso, estudos prévios já relataram que os benefícios adicionais dos antibióticos são mais evidentes em bolsas profundas quando outros antimicrobianos foram utilizados, como por exemplo amoxicilina e metronidazol (Guerrero et al., 2005; Haffajee et al., 2006; Casarin et al., 2012). Confirmando ainda esses resultados, um estudo clínico em periodontite agressiva com azitromicina, antibiótico também do grupo dos macrolídeos, observou-se uma maior redução de PS em bolsas profundas do que em bolsas moderadas (Hass et al., 2008).

É importante observar, também, que a diferença estatística apenas acontece após 6 meses do tratamento, sugerindo que o uso do antibiótico pode trazer benefícios clínicos à longo prazo. Alguns estudos correlacionam o sucesso clínico com a diminuição e manutenção da carga bacteriana consequente do uso de um antimicrobiano. Sigusch et al. 2001, ao comparar 4 grupos de tratamento (doxiciclina, metronidazol, clindamicina e placebo), relataram um maior sucesso clínico em 24 meses para os grupos metronidazol e clindamicina, que praticamente erradicaram microrganismos ,como *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*, e conseguiram manter uma carga bacteriana a níveis mais baixos durante o período estudado. Ardila et al., 2015 confirmaram essa hipótese ao avaliar o uso do moxifloxacin em periodontite agressiva generalizada. A partir de análises microbiólogicas, constataram uma tendência de estabilidade microbiana em um período de 6 meses para o grupo que recebeu o antimicrobiano, propondo que a rápida diminuição dos periodontopatógenos subgengivais pode ser crucial para o sucesso na terapia periodontal e uma estabilidade periodontal à longo prazo (Haffajee et al., 2006).

Infelizmente, não houve avaliação microbiólogica para confirmar se os resultados acima realmente se adequam ao nosso estudo. No entanto, a literatura aponta uma eficácia da CLM em reduzir microrganismos periodontopatogênicos. Um estudo in vitro relatou que o antibiótico mostrou-se altamente efetivo contra todas as cepas isoladas clinicamente de *A. actinomycetemcomitans* (Piccolomini et al., 1998), sendo ainda mais eficaz contra *P.*

gingivalis e *Prevotella intermedia* quando comparado à azitromicina (Goldstein et al., 1999).

Quanto aos demais parâmetros clínicos, como NIC e IG, ambos os grupos obtiveram melhorias em relação ao baseline, mas não houve diferenças estatisticamente significantes entre os tratatamentos (CLM e Placebo).

Algumas limitações do presente estudo podem justificar os resultados encontrados. Primeiramente, a dosagem utilizada de um regime curto de 3 dias provavelmente não é suficiente para resultar em mudanças clínicas mais evidentes. A escolha por este protocolo medicamentoso está de acordo com a literatura, e na ausência de estudos que avaliem o efeito da CLM em periodontite agressiva generalizada, considera-se apropriado utilizar a mesma posologia até então empregada (Pradeep et al., 2011; Burrel, Walters 2008). Para mais, um dos objetivos do estudo foi avaliar um medicamento que tivesse um regime curto com o intuito de diminuir os possíveis efeitos adversos provindos do uso do antibiótico e aumentar as chances de aderência ao protocolo medicamentoso pelo paciente, tendo em vista que uma incompleta aderência tende a resultar em piores benefícios clínicos (Guerrero et al., 2007).

Neste estudo, apenas dois pacientes (10%) do grupo CLM relataram episódios de diarreia durante a administração do antibiótico, confirmando a baixa incidência de efeitos adversos proveniente do uso da CLM contra, por exemplo, a associação de AMX e MET com 44% e até 55% de relatos de efeitos colaterais

(Griffiths et al., 2011; Guerrero et al., 2005).

Burrel & Walters, (2008) sugeriram ainda um efeito antiinflamatório da CLM sobre a gengiva, sendo o conhecimento de suas propriedades inflamatórias no periodonto ainda controversas. Sabemos que os macrolídeos quando usados no tratamento de vias aéreas e infecções pulmonares reduzem inflamação por inibição na expressão de citocinas pró-inflamatórias IL-1β, IL-6 e IL-8 (Zalewska-Kaszubska, Górska, 2001) (que aumentam recrutamento celular para sítios inflamatórios). No presente estudo, não tivemos uma diferença estatisticamente significante no IG entre o grupo CLM e Placebo, sugerindo que o antibiótico pode não produzir efeitos antiinflamatórios em sítios periodontalmente afetados. No entanto, devemos observar que apesar de todos os pacientes terem iniciado o tratamento periodontal com IP <20%, uma parte dos indivíduos apresentou níveis de placa visível superior ao preconizado nos períodos de acompanhamento (3 e 6 meses), podendo explicar uma falta de diferença estatística entre os grupos, apesar do grupo CLM ainda ter apresentado um IG inferior ao Placebo em ambos os intervalos. No entanto, para uma melhor correlação com o potencial antiinflamatório da CLM, considera-se necessário a mensuração de citocinas inflamatórias do fluido crevicular gengival.

Adicionalmente, no presente estudo, uma diminuição relevante das bolsas periodontais foi observada em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significante entre o grupo CLM e Placebo. Sabendo que bolsas periodontais apresentando PS ≥5mm e

sangramento indicam um fator de risco para perda de inserção (Renvert, Persson 2002; Matuliene et al., 2008), e ainda podem determinar a necessidade de um retratamento (Del Peloso Ribeiro et al., 2008; Ribeiro Edel et al., 2009), sugere-se que o uso da CLM não é capaz de submeter menos os pacientes à uma segunda abordagem de tratamento para os sítios que não responderam à primeira terapia, ao comparar com a debridamento ultrassônico periodontal, apenas.

Desse modo, analisando todos os dados comparados, observamos que ambos os tratamentos resultaram em benefícios relevantes, sugerindo que um tratamento mecânico periodontal adequado associado ao controle de biofilme pode se equiparar ao uso adjunto da CLM em pacientes com periodontite agressiva generalizada.

7 CONCLUSÃO

Dentro dos limites do presente estudo, nós encontramos uma redução estatisticamente significante na média de PS em bolsas profundas (PS≥ 7mm) no período de 6 meses à favor do grupo CLM.

REFERÊNCIAS[1]

Aimetti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G. One-stage full-mouth disinfection as a therapeutic approach for generalized aggressive periodontitis. J Periodontol. 2011;82(6):845-53.

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(3):284-94.

Albandar JM. Aggressive and acute periodontal diseases. Periodontol 2000. 2014;65(1):7-12.

Albandar JM, Brown LJ, Löe H. Clinical features of early-onset periodontitis. J Am Dent Assoc. 1997;128(10):1393-9.

Albandar JM, Buischi YA, Barbosa MF. Destructive forms of periodontal disease in adolescents. A 3-year longitudinal study. J Periodontol. 1991;62(6):370-6.

American Academy of Periodontology. Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics. Chicago: American Academy of Periodontology, 1989.

American Academy of Periodontology. Parameter on aggressive periodontitis. J Periodontol. 2000;71(5 Suppl):867-9.

[1] Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements forManuscripts Submitted to Biomedicaljournals: Sample References [homepage na Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [disponibilidade em 2008 ago; citado em 25 ago.] Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. J Periodontol. 2015;86(7):835-8.

Ardila CM, Granada MI, Guzmán IC. Antibiotic resistance of subgingival species in chronic periodontitis patients. J Periodontal Res. 2010;45(4):557-63.

Ardila CM, Martelo-Cadavid JF, Boderth-Acosta G, Ariza-Garcés AA, Guzmán IC. Adjunctive moxifloxacin in the treatment of generalized aggressive periodontitis patients: clinical and microbiological results of a randomized, triple-blind and placebo-controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2015;42(2):160-8.

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999;4(1):1-6.

Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. Northwest Dent. 2000 Nov- Dec; 79 (6): 31-5.

Baltacioglu E, Aslan M, Saraç Ö, Saybak A, Yuva P. Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for generalized aggressive periodontitis: a pilot study. J Can Dent Assoc. 2011;77:b97.

Beaty TH, Boughman JA, Yang P, Astemborski JA, Suzuki JB. Genetic analysis of juvenile periodontitis in families ascertained through an affected proband. Am J Hum Genet. 1987;40(5):443-52.

Bimstein E, Treasure ET, Williams SM, Dever JG. Alveolar bone loss in 5-year-old New Zealand children: its prevalence and relationship to caries prevalence, socio-economic status and ethnic origin. J Clin Periodontol. 1994;21(7):447-50.

Boughman JA, Astemborski JA, Suzuki JB. Phenotypic assessment of early onset periodontitis in sibships. J Clin Periodontol. 1992;19(4):233-9.

Brown LJ, Albandar JM, Brunelle JA, Löe H. Early-onset periodontitis: progression of attachment loss during 6 years. J Periodontol. 1996;67(10):968-75.

Burrell RC, Walters JD. Distribution of systemic clarithromycin to gingiva. J Periodontol. 2008;79(9):1712-8.

Butler JH. A familial pattern of juvenile periodontitis (periodontosis). J Periodontol. 1969;40(2):115-8.

Cachovan G, Nergiz I, Thuss U, Siefert HM, Sobottka I, Oral O, et al. Penetration of moxifloxacin into rat mandibular bone and soft tissue. Acta Odontol Scand. 2009;67(3):182-6.

Casarin RC, Peloso Ribeiro ED, Sallum EA, Nociti FH, Gonçalves RB, Casati MZ. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. J Periodontol. 2012;83(8):988-98.

Chou CH, Walters JD. Clarithromycin transport by gingival fibroblasts and epithelial cells. J Dent Res. 2008;87(8):777-81.

Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. Ann Periodontol. 1996;1(1):443-90.

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.

de Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB, Garlet GP, de Souza RF, Taba M, et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results. J Periodontol. 2009;80(1):98-105.

de Souza RC, Colombo AP. Distribution of FcgammaRIIa and FcgammaRIIIb genotypes in patients with generalized aggressive periodontitis. J Periodontol. 2006;77(7):1120-8.

Emingil G, Han B, Ozdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, et al. Effect of azithromycin, as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment, on microbiological parameters and gingival crevicular fluid biomarkers in generalized aggressive periodontitis. J Periodontal Res. 2012;47(6):729-39.

Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Mestnik MJ, Mayer MP, Feres M. Microbiological profile of untreated subjects with localized aggressive periodontitis. J Clin Periodontol. 2009;36(9):739-49.

Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. J Antimicrob Chemother. 1990;25 Suppl A:73-82.

Fu Y, Korostoff JM, Fine DH, Wilson ME. Fc gamma receptor genes as risk markers for localized aggressive periodontitis in African-Americans. J Periodontol. 2002;73(5):517-23.

Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K. Activities of telithromycin (HMR 3647, RU 66647) compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and other antimicrobial agents against unusual anaerobes. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(11):2801-5.

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 re-treatment: a randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2011;38(1):43-9.

Guentsch A, Jentsch H, Pfister W, Hoffmann T, Eick S. Moxifloxacin as an adjunctive antibiotic in the treatment of severe chronic periodontitis. J Periodontol. 2008;79(10):1894-903.

Guerrero A, Echeverría JJ, Tonetti MS. Incomplete adherence to an adjunctive systemic antibiotic regimen decreases clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients: a pilot retrospective study. J Clin Periodontol. 2007;34(10):897-902.

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(10):1096-107.

Haas AN, de Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2008;35(8):696-704.

Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. Ann Periodontol. 2003;8(1):115-81.

Haffajee AD, Teles RP, Socransky SS. The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. Periodontol 2000. 2006;42:219-58.

Heller D, Varela VM, Silva-Senem MX, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Impact of systemic antimicrobials combined with anti-infective mechanical debridement on the microbiota of generalized aggressive periodontitis: a 6-month RCT. J Clin Periodontol. 2011;38(4):355-64.

Jordan WJ, Eskdale J, Lennon GP, Pestoff R, Wu L, Fine DH, et al. A non-conservative, coding single-nucleotide polymorphism in the N-terminal region of lactoferrin is associated with aggressive periodontitis in an African-American, but not a Caucasian population. Genes Immun. 2005;6(7):632-5.

Kaneko S, Kobayashi T, Yamamoto K, Jansen MD, van de Winkel JG, Yoshie H. A novel polymorphism of FcalphaRI (CD89) associated with aggressive periodontitis. Tissue Antigens. 2004;63(6):572-7.

Lang NP, Bartold M, Jeffcoat MK, Mombeli A, Murakami S, Page R, Papanou PN, Tonetti MS, Van Dyke TE. Consensus report: aggressive periodontitis. Ann Periodontol 1999: 4: 53-53.

Levin L, Baev V, Lev R, Stabholz A, Ashkenazi M. Aggressive periodontitis among young Israeli army personnel. J Periodontol. 2006;77(8):1392-6.

Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung CP, et al., Consensus report: chronic periodontitis. Annals of Periodontology 1999; 4: 38.

Löe H, Brown LJ. Early onset periodontitis in the United States of America. J Periodontol. 1991;62(10):608-16.

Long JC, Nance WE, Waring P, Burmeister JA, Ranney RR. Early onset periodontitis: a comparison and evaluation of two proposed modes of inheritance. Genet Epidemiol. 1987;4(1):13-24.

Loos BG, Leppers-Van de Straat FG, Van de Winkel JG, Van der Velden U. Fcgamma receptor polymorphisms in relation to periodontitis. J Clin Periodontol. 2003;30(7):595-602.

Machtei EE, Younis MN. The use of 2 antibiotic regimens in aggressive periodontitis: comparison of changes in clinical parameters and gingival crevicular fluid biomarkers. Quintessence Int. 2008;39(10):811-9.

Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. J Clin Periodontol. 1984;11(3):193-207.

Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. J Periodontol. 1994;65(6):623-30.

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.

Melvin WL, Sandifer JB, Gray JL. The prevalence and sex ratio of juvenile periodontitis in a young racially mixed population. J Periodontol. 1991;62(5):330-4.

Meng H, Ren X, Tian Y, Feng X, Xu L, Zhang L, et al. Genetic study of families affected with aggressive periodontitis. Periodontol 2000. 2011;56(1):87-101.

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(4):353-65.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c869.

Moore PA. Dental therapeutic indications for the newer long-acting macrolide antibiotics. J Am Dent Assoc. 1999;130(9):1341-3.

Mosca A, Miragliotta L, Iodice MA, Abbinante A, Miragliotta G. Antimicrobial profiles of *Prevotella spp*. and *Fusobacterium nucleatum* isolated from periodontal infections in a selected area of southern Italy. Int J Antimicrob Agents. 2007;30(6):521-4.

Müller HP, Heinecke A, Borneff M, Kiencke C, Knopf A, Pohl S. Eradication of Actinobacillus actinomycetemcomitans from the oral cavity in adult periodontitis. J Periodontal Res. 1998;33(1):49-58.

Newman MG, Socransky SS. Predominant cultivable microbiota in periodontosis. J Periodontal Res. 1977;12(2):120-8.

Newman MG, Socransky SS, Savitt ED, Propas DA, Crawford A. Studies of the microbiology of periodontosis. J Periodontol. 1976;47(7):373-9.

Nibali L, Parkar M, Brett P, Knight J, Tonetti MS, Griffiths GS. NADPH oxidase (CYBA) and FcgammaR polymorphisms as risk factors for aggressive periodontitis: a case-control association study. J Clin Periodontol. 2006;33(8):529-39.

Pajukanta R, Asikainen S, Saarela M, Alaluusua S, Jousimies-Somer H. In vitro activity of azithromycin compared with that of erythromycin against Actinobacillus actinomycetemcomitans. Antimicrob Agents Chemother. 1992;36(6):1241-3.

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(11):3000-1.

Pradeep AR, Kathariya R. Clarithromycin, as an adjunct to non surgical periodontal therapy for chronic periodontitis: a double blinded, placebo controlled, randomized clinical trial. Arch Oral Biol. 2011;56(10):1112-9.

Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. J Dent Res. 1995;74(8):1459-67.

Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. J Periodontol. 2014;85(1):160-9.

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 Suppl 3:82-9; discussion 90-1.

Ribeiro EeP, 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.

Saxby M. Prevalence of juvenile periodontitis in a British school population. Community Dent Oral Epidemiol. 1984;12(3):185-7.

Saxby MS. Juvenile periodontitis: an epidemiological study in the west Midlands of the United Kingdom. J Clin Periodontol. 1987;14(10):594-8.

Saxén L, Nevanlinna HR. Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. Clin Genet. 1984;25(4):332-5.

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(6):731-43.

Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. J Periodontol. 2001;72(3):275-83.

Silva-Senem MX, Heller D, Varela VM, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. 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(3):242-51.

Sjödin B, Matsson L. Marginal bone loss in the primary dentition. A survey of 7-9-year-old children in Sweden. J Clin Periodontol. 1994;21(5):313-9.

Slots J. The predominant cultivable organisms in juvenile periodontitis. Scand J Dent Res. 1976;84(1):1-10.

Slots J. The search for effective, safe and affordable periodontal therapy. Periodontol 2000. 2002;28:9-11.

Slots J, Rosling BG. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. J Clin Periodontol. 1983;10(5):465-86.

Slots J & Schonfeld SE. Actinobacillus actinomycetemcomitans in localized juvenile periodontitis. In: Hamada S, Holt SC & McGhee JR, eds. Periodontal Disease. Pathogens and Host Immune Responses. Tokyo: Quintessence 1991, pp. 53-64.

Susin C, Albandar JM. Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. J Periodontol. 2005;76(3):468-75.

Susin C, Haas AN, Albandar JM. Epidemiology and demographics of aggressive periodontitis. Periodontol 2000. 2014;65(1):27-45.

Sweeney EA, Alcoforado GA, Nyman S, Slots J. Prevalence and microbiology of localized prepubertal periodontitis. Oral Microbiol Immunol. 1987;2(2):65-70.

Teughels W, Dhondt R, Dekeyser C, Quirynen M. Treatment of aggressive periodontitis. Periodontol 2000. 2014;65(1):107-33.

Tonetti MS, Mombelli A. Periodontite Agressiva. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T. Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 410-438.

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(8):893-8.

van Winkelhoff AJ, Tijhof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontitis. J Periodontol. 1992;63(1):52-7.

Wennström JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E. Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2005;32(8):851-9.

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(4):254-64.

Zalewska-Kaszubska J, Górska D. Anti-inflammatory capabilities of macrolides. Pharmacol Res. 2001;44(6):451-4.

Anexo A

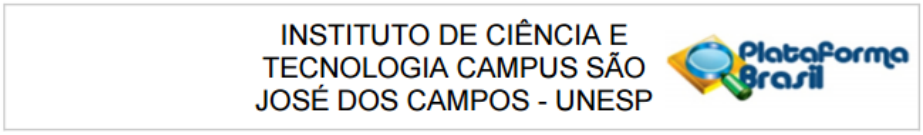
Os pacientes serão esclarecidos quanto às reações adversas do antibiótico como segue à bula.

Reações Adversas da Claritromicina

As reações adversas relacionadas com o uso da Claritromicina mais freqüentemente relatadas foram algumas perturbações gastrintestinais, como náusea, dispepsia, dor abdominal, vômito e diarréia. Outras reações adversas foram cefaléia, paladar alterado e elevação transitória de enzimas hepáticas. Como ocorre com outros macrolídeos, disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas, hepatite colestática e/ou hepatocelular, com ou sem icterícia, tem sido infreqüentemente relatada com Claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser severa, sendo usualmente reversível. Em situações muito raras, insuficiência hepática com desenlace fatal foi relatada e geralmente estava associada com doenças subjacentes severas e/ou medicações concomitantes. Casos isolados de creatinina sérica aumentada foram registrados, não tendo sido estabelecida nenhuma associação. Há relatos de colite pseudomembranosa associada ao uso de Claritromicina. Raramente, a eritromicina, outro macrolídeo do grupo da Claritromicina, foi associada com arritmias ventriculares, incluindo taquicardia ventricular e torsades de pointes, em indivíduos com prolongamento de intervalos QT. Como com outros macrolídeos, prolongamentos de intervalos QT, taquicardia ventricular e torsades de pointes foram raramente relatadas com Claritromicina. Glossite, estomatite, monilíase oral e descoloração da língua foram relatadas na terapêutica com Claritromicina. Foi descrita descoloração dos dentes, geralmente reversível com limpeza profissional. Reações alérgicas, desde urticária e erupções cutâneas leves, até anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas. Houve relatos de efeitos transitórios sobre o SNC, incluindo tontura, vertigens, ansiedade, insônia, pesadelos,

confusão, desorientação, alucinação, psicose e despersonalização; entretanto, não foi estabelecida uma relação de causa/efeito. Foi relatada perda auditiva com Claritromicina geralmente reversível com a retirada da medicação. Foram descritas alterações do olfato, usualmente em conjunto com alterações do paladar. Foram descritos raros casos de hipoglicemia, alguns dos quais ocorreram em pacientes fazendo uso concomitante de agentes hipoglicemiantes orais ou insulina. Foram reportados raros casos de leucopenia e trombocitopenia.

Anexo B



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Claritromicina como adjuvante ao debridamento periodontal no tratamento da periodontite agressiva generalizada: estudo controlado randomizado.

Pesquisador: Naira Maria Rebelatto Bechara Andere

Versão: 3

CAAE: 29127414.0.0000.0077

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

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 021173/2014

Patrocionador Principal: Financiamento Próprio

Título da Pesquisa: Claritromicina como adjuvante ao debridamento periodontal no tratamento da periodontite agressiva generalizada: estudo controlado randomizado.
Pesquisador Responsável: Naira Maria Rebelatto Bechara Andere
Versão: 3
CAAE: 29127414.0.0000.0077
Submetido em: 25/06/2014
Instituição Proponente: Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos - UNESP
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Anexo C

Termo de consentimento livre e esclarecido

Eu, Naira Maria Rebelatto Bechara Andere, portador do CPF 407184628-31, RG 38.410.759-x, CRO 109341; estabelecida na Avenida Adhemar de Barros, 695, na cidade de São José dos Campos, cujo telefone de contato (11) 996308530, irei desenvolver uma pesquisa cujo título é "CLARITROMICINA COMO ADJUVANTE AO DEBRIDAMENTO PERIODONTAL NO TRATAMENTO DE PERIODONTITE AGRESSIVA GENERALIZADA: ESTUDO CONTROLADO RANDOMIZADO", tendo como orientador o Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria do ICT – Campus de São José dos Campos.

O objetivo deste estudo é avaliar a resposta clínica periodontal e os possíveis efeitos adversos da claritromicina associada à terapia mecânica periodontal no tratamento pacientes com periodontite agressiva generalizada.

O Sr (a) tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e sobre o andamento do trabalho. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Fone: 3947-9033, email: janete@fosjc.unesp.br ou guedes@fosjc.unesp.br.

Informo que ainda que:

- É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem penalidade alguma e sem prejuízo;
- A identificação do indivíduo não será divulgada. Os dados coletados e as informações pessoais são confidenciais;
- O voluntário tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores;
- Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação;

- Não há formas de indenização porque a participação na pesquisa não acarreta riscos previsíveis;
- Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como indenizações legalmente estabelecidas;
- Os danos e o material coletado somente serão utilizados para esta pesquisa;
- Os possíveis desconfortos associados à participação neste estudo podem se justificar pela necessidade de um maior número de avaliações. Os riscos esperados são as possíveis reações adversas ocasionadas pelo uso do antimicrobiano, como diarreia, náuseas, paladar alterado, indigestão ou indisposição estomacal, desconforto ou dor abdominal, dor de cabeça e erupções na pele;
- Em relação ainda à terapêutica da Claritromicina, há relatos de ocorrência de glossite, estomatite, monilíase oral, descoloração da língua, descoloração dos dentes (geralmente reversível com limpeza profissional), reações alérgicas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, perda auditiva geralmente reversível com a retirada da medicação, alterações do olfato e raros casos de hipoglicemia, leucopenia e trombocitopenia;
- Todas as medidas de biossegurança necessárias tais como uso de materiais descartáveis e instrumentais esterilizados serão adotadas. Adicionalmente, toda e qualquer ocorrência durante o tratamento será avaliada e tratada;
- Os benefícios esperados da pesquisa são: maior ganho no Nível de Inserção Clínico (NIC), diminuição da profundidade de sondagem e diminuição do sangramento;
- No estudo existe a presença de um grupo placebo que não recebera a administração da Claritromicina, sendo o tratamento baseado apenas em debridamento periodontal (terapia considerada padrão ouro para o tratamento de pacientes com periodontite agressiva);
- Não existem métodos alternativos para a obtenção das informações que serão conseguidas com esta pesquisa;

- Os voluntários serão avaliados clinicamente antes do início do tratamento e 3 e 6 meses após a realização dos procedimentos;
- Em casos de interrupção da pesquisa, o paciente terá direito a finalizar o tratamento.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Claritromicina como adjuvante ao debridamento periodontal no tratamento de periodontite agressiva generalizada: estudo controlado randomizado."

Eu discuti com a Dra. Naira Maria Rebelatto Bechara Andere sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Através deste documento, declaro para efeitos éticos e legais, que eu,_____, natural de _____, Profissão: _____, portador do RG_____, CIC_____, residente à _____, na cidade de _____, Estado_____, concordo com absoluta consciência dos procedimentos a que vou me submeter para realização deste trabalho.

Esclareço ainda que este consentimento não desobriga a responsabilidade do profissional que executará os procedimentos clínicos.

Por estar de acordo com o teor do presente termo, assino abaixo o mesmo.

São José dos Campos, _____ de _____ de 20__.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador responsável

ATENÇÃO: sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Qualquer dúvida quanto aos seus direitos como voluntário da pesquisa, favor entrar em contato com o Comitê de ética em Pesquisa da FOSJC/UNESP no telefone/fax: (012) 3947-9000. Endereço: Eng. Francisco José Longo, nº 777, Jd. São Dimas, São José dos Campos – SP 12245-000 Endereço eletrônico: ceph@fosjc.unesp.br ou no Website: http://www.fosjc.unesp.br/pesquisa/ceph/ceph_apresentacao.php